

GUÍAS DE 2007 PARA EL MANEJO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

GRUPO DE TRABAJO PARA EL MANEJO DE LA
HIPERTENSIÓN ARTERIAL DE LA SOCIEDAD EUROPEA DE
HIPERTENSIÓN (SEH) Y LA SOCIEDAD EUROPEA DE
CARDIOLOGÍA (SEC)

Journal of Hypertension 2007, 25: 1105–1187

Autores/Miembros del Grupo de Trabajo:

Giuseppe Mancia, Coordinador (Italia), Guy de Backer, Coordinador (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 (Holanda), Alberto Zanchetti (Italia)

Traducción:

Eduardo Mayoral Sánchez (Capítulos 1, 2 y 3. Revisión y diseño)

Rafael Molina Díaz (Capítulos 4, 5 y 6)

Pablo Panero Hidalgo (Capítulos 7, 8 y 9)

Eduardo Guija Villa (Capítulos 10 y 11)

Enrique Martín Rioboo (Revisión)

***Miembros del Grupo de Hipertensión Arterial de la Sociedad
Andaluza de Medicina Familiar y Comunitaria (SAMFYC)***

julio de 2007

INDICE

INDICE..... 3

1 INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS 6

2 DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE HIPERTENSIÓN 8

2.1 SISTÓLICA FRENTE A DIASTÓLICA Y PRESIÓN DEL PULSO 8

2.2 CLASIFICACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN 9

2.3 RIESGO CARDIOVASCULAR TOTAL 11

 2.3.1 *Concepto* 11

 2.3.2 *Valoración* 12

 2.3.3 *Limitaciones* 16

3 EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA..... 19

3.1 MEDIDA DE LA PRESIÓN ARTERIAL..... 19

 3.1.1 *Presión arterial en consulta*..... 19

 3.1.2 *Presión arterial ambulatoria (Cuadro 3)* 20

 3.1.3 *Presión arterial en el domicilio* 23

 3.1.4 *Hipertensión de consulta aislada o de bata blanca* 24

 3.1.5 *Hipertensión ambulatoria aislada o hipertensión enmascarada* 25

 3.1.6 *Presión arterial durante el ejercicio físico y pruebas de estrés de laboratorio* 26

 3.1.7 *Presión arterial central*..... 27

3.2 HISTORIA FAMILIAR Y CLÍNICA (CUADRO 4) 28

3.3 EXPLORACIÓN FÍSICA (CUADRO 5) 29

3.4 PRUEBAS DE LABORATORIO (CUADRO 6) 30

3.5 ANÁLISIS GENÉTICOS 32

3.6 BÚSQUEDA DE AFECTACIÓN SUBCLÍNICA DE ÓRGANOS DIANA (CUADRO 7)..... 32

 3.6.1 *Corazón* 34

 3.6.2 *Vasos sanguíneos* 36

 3.6.3 *Riñón*..... 38

 3.6.4 *Oftalmoscopia* 39

 3.6.5 *Cerebro*..... 39

4 EVIDENCIAS SOBRE EL MANEJO TERAPÉUTICO DE LA HIPERTENSIÓN..... 41

4.1 INTRODUCCIÓN 41

4.2 ESTUDIOS BASADOS EN EVENTOS QUE COMPARAN TRATAMIENTO ACTIVO Y PLACEBO 42

4.3 ESTUDIOS BASADOS EN EVENTOS COMPARANDO MAYOR Ó MENOR DESCENSO DE LA PRESIÓN ARTERIAL 44

4.4 ESTUDIOS BASADOS EN EVENTOS COMPARANDO DIFERENTES TRATAMIENTOS ACTIVOS 44

 4.4.1 *Calcioantagonistas frente a diuréticos tiazídicos y β-bloqueantes* 45

 4.4.2 *IECA frente a diuréticos tiazídicos y betabloqueantes* 45

 4.4.3 *IECA frente a calcioantagonistas* 46

 4.4.4 *Antagonistas del receptor de Angiotensina frente a otros fármacos*..... 46

 4.4.5 *Estudios con β -bloqueantes*..... 47

 4.4.6 *Conclusiones*..... 48

4.5 ESTUDIOS ALEATORIZADOS BASADOS EN RESULTADOS FINALES INTERMEDIOS 49

 4.5.1 *Corazón* 49

4.5.2	<i>Pared arterial y aterosclerosis</i>	52
4.5.3	<i>Cerebro y función cognitiva</i>	53
4.5.4	<i>Función renal y enfermedad</i>	54
4.5.5	<i>Diabetes de nuevo comienzo</i>	56
5	PROPUESTA TERAPEUTICA	58
5.1	CUÁNDO INICIAR EL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO	58
5.2	OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO (CUADRO 8)	60
5.2.1	<i>Objetivo de Presión arterial en población general hipertensa</i>	61
5.2.2	<i>Objetivos de presión arterial en diabéticos y pacientes de alto o muy alto riesgo</i>	62
5.2.3	<i>Objetivos de presión arterial ambulatoria y domiciliaria</i>	63
5.2.4	<i>Conclusiones</i>	64
5.3	COSTE-RENDIMIENTO DEL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO.....	65
6	ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO	66
6.1	CAMBIOS EN EL ESTILO DE VIDA (CUADRO 9).....	66
6.1.1	<i>Abandono del tabaco</i>	67
6.1.2	<i>Moderación en el consumo de alcohol</i>	68
6.1.3	<i>Restricción del consumo de sodio</i>	68
6.1.4	<i>Otros cambios dietéticos</i>	69
6.1.5	<i>Reducción de peso</i>	69
6.1.6	<i>Ejercicio físico</i>	70
6.2	TERAPIA FARMACOLÓGICA (CUADRO 10 Y CUADRO 11)	70
6.2.1	<i>Elección de fármacos antihipertensivos</i>	70
6.2.2	<i>Monoterapia (Cuadro 12)</i>	76
6.2.3	<i>Tratamiento combinado (Cuadro 12)</i>	77
7	APROXIMACIÓN TERAPÉUTICA EN CONDICIONES ESPECIALES	81
7.1	ANCIANOS (CUADRO 13).....	81
7.2	DIABETES MELLITUS (CUADRO 14 Y CUADRO 15).....	83
7.3	ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR (CUADRO 16)	86
7.3.1	<i>Ictus y ataque isquémico transitorio</i>	86
7.3.2	<i>Deterioro cognitivo y demencia</i>	88
7.4	ENFERMEDAD CORONARIA Y FALLO CARDÍACO (CUADRO 17).....	88
7.5	FIBRILACIÓN AURICULAR	90
7.6	NEFROPATÍA NO DIABÉTICA (CUADRO 15).....	91
7.7	HIPERTENSIÓN EN MUJERES (CUADRO 18)	92
7.7.1	<i>Anticonceptivos Orales</i>	93
7.7.2	<i>Tratamiento Hormonal Sustitutivo</i>	94
7.7.3	<i>Hipertensión en el embarazo</i>	95
7.8	SÍNDROME METABÓLICO (CUADRO 19)	97
7.9	HIPERTENSIÓN RESISTENTE (CUADRO 20)	101
7.10	EMERGENCIAS HIPERTENSIVAS	103
7.11	HIPERTENSIÓN MALIGNA.....	104
8	TRATAMIENTO DE LOS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS (CUADRO 21)	106
8.1	FÁRMACOS HIPOLIPEMIANTES	106

8.2	TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE	108
8.3	CONTROL GLUCÉMICO	109
9	CRIBADO Y TRATAMIENTO DE LAS FORMAS DE HIPERTENSIÓN SECUNDARIA.....	110
9.1	ENFERMEDAD RENAL PARENQUIMATOSA.....	110
9.2	HIPERTENSIÓN RENOVASCULAR	110
9.3	FEOCROMOCITOMA	112
9.4	ALDOSTERONISMO PRIMARIO.....	113
9.5	SÍNDROME DE CUSHING.....	114
9.6	APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO	114
9.7	COARTACIÓN DE AORTA	115
9.8	HIPERTENSIÓN INDUCIDA POR MEDICAMENTOS.....	115
10	SEGUIMIENTO (CUADRO 22).....	116
11	PUESTA EN PRÁCTICA DE LAS GUÍAS.....	118
12	BIBLIOGRAFÍA.....	121
13	INDICE DE CUADROS, TABLAS Y FIGURAS	183
13.1	CUADROS.....	183
13.2	TABLAS.....	184
13.3	FIGURAS	184

1 INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Durante varios años, la Sociedad Europea de Hipertensión (SEH) y la Sociedad Europea de Cardiología (SEC) decidieron no elaborar sus propias guías sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión, sino adherirse a las publicadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Sociedad Internacional de Hipertensión (SIH), con ciertas adaptaciones para reflejar la situación europea (1,2). No obstante, en 2003 se tomó la decisión de publicar guías específicas de la SEH/SEC (3), basándose en el hecho de que, puesto que las guías OMS/SIH iban dirigidas a países con una gran variabilidad de sistemas sanitarios y recursos económicos, contenían recomendaciones diagnósticas y terapéuticas que podrían no ser totalmente adecuadas para los países europeos, cuyos sistemas sanitarios suelen permitir una mejor valoración diagnóstica del riesgo cardiovascular y daño orgánico de los hipertensos, así como una más amplia posibilidad de elección del tratamiento antihipertensivo.

Las guías SEH/SEC del 2003 fueron bien recibidas en el entorno clínico, y han sido el artículo más citado en la literatura médica en los dos últimos años (4). Sin embargo, desde el 2003 se dispone de una importante cantidad de evidencias adicionales en relación con el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión, por lo que era aconsejable la actualización de estas guías. En la preparación de las nuevas guías, el Comité constituido por la SEH y la SEC acordó seguir los principios que definían las guías del 2003, a saber:

- 1) Intentar ofrecer la mejor y más equilibrada recomendación disponible a todos los proveedores de asistencia sanitaria relacionados con el manejo de la hipertensión, a partir de una extensa y crítica revisión de los datos y mediante una serie de cuadros donde se daban una serie de recomendaciones concretas, seguidas de un conjunto resumido de recomendaciones prácticas (5).
- 2) Tener en cuenta ante todo los datos obtenidos de los grandes ensayos clínicos aleatorizados, pero utilizando también, en caso necesario, datos de estudios observacionales y otras fuentes de datos, siempre que procedieran de estudios con alto rigor científico.
- 3) Destacar la idea de que las guías abordan condiciones médicas generales y, por este motivo, tienen un papel más educativo que preceptivo o coactivo en el manejo de los pacientes individuales, posiblemente muy distintos en cuanto a sus características personales, médicas y culturales, requiriendo por tanto decisiones que pueden ser diferentes a las recomendaciones generales de las guías.
- 4) Evitar una clasificación rígida de las recomendaciones de acuerdo con el grado o nivel de evidencia científica (6). El Comité es consciente de la dificultad de este hecho, pudiendo aplicarse muchas veces sólo a los aspectos terapéuticos, y de que la solidez de una recomendación puede ser considerada a partir de la forma en que se formula y de la referencia a estudios relevantes. No obstante, se ha identificado tanto en el texto como en la lista de referencias bibliográficas la procedencia de ensayos aleatorizados, estudios observacionales, metaanálisis, revisiones y opiniones de expertos.

Los miembros del Comité constituido por la SEH y la SEC han participado de forma independiente en la elaboración de este documento, a partir de su experiencia clínica y académica y aplicando una revisión crítica y objetiva de la literatura disponible. Aunque la mayoría han colaborado o colaboran con la industria y con sistemas sanitarios públicos o privados (estudios de investigación, conferencias, consultas), todos creen que estas actividades no han influido en su criterio. La mejor garantía de su independencia está en la calidad de su trabajo científico pasado o actual. En cualquier caso, para garantizar la transparencia, en las Web de la SEH (www.eshonline.org) y de la SEC (www.escardio.org) figuran sus relaciones con la industria y con las instituciones sanitarias públicas o privadas. Los gastos generados por el comité editor y la preparación de estas guías se financiaron íntegramente por la SEH y la SEC.

2 DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE HIPERTENSIÓN

Históricamente se ha puesto un mayor énfasis en la presión arterial diastólica que en la sistólica como predictoras de episodios cardiovasculares, mortales o no (7). Este hecho quedó reflejado en las primeras guías del Comité Nacional Conjunto americano, que no incluyeron la presión arterial sistólica y la hipertensión sistólica aislada en la clasificación de la hipertensión (8,9). De la misma forma, en los primeros ensayos clínicos aleatorizados la selección de los pacientes se basó a menudo en las cifras de presión arterial diastólica (10). Sin embargo, un importante número de estudios observacionales demostraron que la morbimortalidad cardiovascular tiene una relación continua tanto con la presión arterial sistólica como con la diastólica (7,11). Esta relación se ha demostrado menos estrecha para los episodios coronarios que para los ictus, de ahí que estos últimos se hayan catalogado como la más importante complicación “relacionada con la hipertensión” (7). No obstante, en varias zonas de Europa, aunque no en todas, el riesgo atribuible, es decir, el exceso de muertes debidas a una presión arterial elevada, es mayor para los episodios coronarios que para el ictus, porque la cardiopatía sigue siendo la enfermedad cardiovascular más común en estas regiones (12). Además, tanto la presión sistólica como la diastólica muestran una relación gradual independiente con el fallo cardíaco, la arteriopatía periférica y la enfermedad renal terminal (13-16). Por tanto, la hipertensión debe considerarse como un factor de riesgo mayor para un grupo de enfermedades cardiovasculares y procesos relacionados, así como para otras enfermedades, que conllevan un marcado incremento del riesgo cardiovascular. Este hecho, junto a la elevada prevalencia de presiones arteriales elevadas en la población (17,19), explica por qué en un informe de la OMS se ha considerado la elevación de la presión arterial como la primera causa de muerte en el mundo (20).

2.1 SISTÓLICA FRENTE A DIASTÓLICA Y PRESIÓN DEL PULSO

En los últimos años, la aparentemente sencilla relación directa del riesgo cardiovascular con las presiones arteriales sistólica y diastólica se ha complicado por los hallazgos de estudios observacionales de que, en ancianos, el riesgo es directamente proporcional a la presión arterial sistólica, y, para un determinado nivel de sistólica, el resultado es inversamente proporcional a la presión arterial diastólica (21-23), con un estrecho valor predictivo de la presión del pulso (sistólica menos diastólica) (24-27). El valor predictivo de la presión del pulso puede variar según las características clínicas de los sujetos. En el mayor metaanálisis de datos observacionales disponible hasta la fecha (61 estudios realizados en aproximadamente un millón de sujetos libres de enfermedad cardiovascular, de los cuales el 70% eran de Europa) (11), tanto la presión arterial sistólica como la diastólica resultaron predictivas, de forma independiente y similar, de ictus y de mortalidad coronaria, mientras que la contribución de la presión del pulso fue pequeña, sobre todo en las personas menores de 55 años. Por el contrario, en hipertensos con factores de riesgo cardiovascular o condiciones clínicas asociadas de edad media (24,25) y ancianos (26,27), la presión del pulso mostró un estrecho valor predictivo de episodios cardiovasculares (24-27).

Debe tenerse en cuenta que la presión del pulso es una medida derivada que combina las imperfecciones de las dos originales. Además, aunque se han sugerido cifras de 50 ó 55 mmHg (28), no se dispone en la práctica de puntos de corte que separen los valores de presión del pulso normales y anormales en los diferentes grupos de edad. Como se discutirá en la sección 3.1.7, la presión del pulso central, que tiene en cuenta el “fenómeno de amplificación” entre la periferia y la aorta, es una valoración más exacta y puede por tanto mejorar estas limitaciones.

En la práctica, la clasificación de la hipertensión y del riesgo cardiovascular (ver secciones 2.2 y 2.3) debe seguir basándose en la presión arterial sistólica y diastólica. Esto es particularmente importante en las decisiones sobre los umbrales y objetivos de presión arterial para el tratamiento, ya que éstos han sido los criterios utilizados en los ensayos clínicos controlados sobre hipertensión sistólica y diastólica. La presión del pulso puede utilizarse pues para identificar pacientes ancianos con hipertensión sistólica que tienen un riesgo particularmente elevado. En estos pacientes, la presión del pulso elevada es marcador de un importante aumento en la rigidez de las grandes arterias y, por tanto, de un mayor grado de afectación orgánica (28) (ver sección 3.6).

2.2 CLASIFICACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN

La distribución de la presión arterial en la población es unimodal (29), y su relación con el riesgo cardiovascular es continua hasta niveles de sistólica y diastólica de 115-110 mmHg y 75-70 mmHg, respectivamente (7,11). Este hecho hace que la palabra hipertensión sea cuestionable, y que su clasificación basada en puntos de corte sea arbitraria. Por otra parte, los cambios en una terminología ampliamente conocida y aceptada pueden generar confusión, mientras que la utilización de puntos de corte simplifica la aproximación diagnóstica y terapéutica en la práctica diaria. Por tanto, se mantiene la clasificación de la hipertensión utilizada en las guías del 2003 de la SEH/SEC (Tabla 1), con las siguientes condiciones:

- 1) Cuando las presiones arteriales sistólica y diastólica de una persona corresponden a distintas categorías, la mayor de ellas es la que se aplicará a efectos de la cuantificación del riesgo cardiovascular, las decisiones sobre el tratamiento farmacológico y la estimación de la eficacia del mismo.
- 2) La hipertensión sistólica aislada debe clasificarse (grados 1,2 y 3) de la misma forma que la hipertensión sistólica y diastólica. En cualquier caso, como se ha mencionado antes, la asociación con presiones diastólicas bajas (por ejemplo 60-70 mmHg) debe ser valorada como un riesgo adicional.
- 3) Los umbrales para la hipertensión (y la necesidad de tratamiento farmacológico) deben ser flexibles en función del nivel y el perfil de riesgo cardiovascular total. Por ejemplo, una presión arterial elevada debería considerarse lo suficientemente alta como para requerir tratamiento en un perfil de elevado riesgo, mientras que en uno de bajo riesgo podría catalogarse incluso dentro de un rango aceptable. En la sección de tratamiento (ver sección 5) se revisa la evidencia que soporta este principio.

Las guías sobre hipertensión del Comité Nacional Conjunto americano (JNC) publicadas en 2003 (30) agruparon las categorías de presión arterial normal y normal-alta en una única categoría denominada “prehipertensión”. Esto se basó en pruebas procedentes del estudio Framingham (31,32), según las cuales la probabilidad de que estos individuos desarrollen hipertensión es mayor que la de personas con una presión arterial menor de 120/80 mmHg (denominada presión arterial “normal”), para cualquier edad. El Comité de la SEH/SEC ha decidido no utilizar esta terminología por los siguientes motivos: 1) incluso en el estudio Framingham, el riesgo de desarrollar hipertensión fue claramente mayor en las personas con presión arterial normal-alta (130-139/85-89 mmHg) que en aquellas con presión arterial normal (120-129/80-84 mmHg) (32,33), de ahí que existan pocas razones para agrupar las dos categorías en una; 2) dada la trascendencia negativa de la palabra hipertensión para el profano, el término “prehipertensión” puede originar ansiedad y ser motivo de solicitudes de visitas médicas y exploraciones innecesarias en la mayoría de los casos (34), y, lo que es más importante, 3) aunque los cambios en los estilos de vida recomendados por las guías de 2003 del JNC 7 para todas las personas con prehipertensión pueden constituir una estrategia poblacional útil (30), en la práctica se trata de una categoría altamente variable, desde los sujetos en los que no se necesita ningún tipo de intervención (por ejemplo, un anciano con una presión arterial de 120/80 mmHg) hasta aquellos con un perfil de riesgo alto o muy alto (por ejemplo, diabéticos o tras un ictus) en los que se precisa tratamiento farmacológico.

Tabla 1: Definición y clasificación de los niveles de presión arterial (mmHg)

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

La hipertensión sistólica aislada debe clasificarse en grados (1,2,3) según las cifras de presión arterial sistólica en los rangos indicados, siempre que las cifras de diastólica sean < 90 mmHg. Los grados 1,2 y 3 se corresponden con la clasificación en hipertensión ligera, moderada y grave. Se han omitido estos términos para evitar la confusión con la cuantificación del riesgo cardiovascular total

En resumen, aunque puede ser oportuno utilizar una clasificación de la hipertensión sin el término “hipertensión”, se ha mantenido éste en la **Tabla 1** por razones prácticas y con la reserva de que el umbral real de la hipertensión debe ser flexible, más o menos alto dependiendo del riesgo cardiovascular total de cada individuo. Este aspecto se desarrolla con más detalle en la sección 2.3 y en la **Figura 1**.

Figura 1: Estratificación del Riesgo Cardiovascular

Otros FR, daño orgánico o enfermedad	Presión Arterial (mmHg)				
	Normal PAS 120-129 PAD 80-84	Normal-Alta PAS 130-139 PAD 85-89	HTA grado 1 PAS 140-159 PAD 90-99	HTA grado 2 PAS 160-179 PAD 100-109	HTA grado 3 PAS \geq 180 PAD \geq 110
Sin otros FR	Riesgo promedio	Riesgo promedio	Riesgo adicional bajo	Riesgo adicional moderado	Riesgo adicional alto
1-2 FR	Riesgo adicional bajo	Riesgo adicional bajo	Riesgo adicional moderado	Riesgo adicional moderado	Riesgo adicional muy alto
3 ó más FR, DOS, SM o diabetes	Riesgo adicional moderado	Riesgo adicional alto	Riesgo adicional alto	Riesgo adicional alto	Riesgo adicional muy alto
Enfermedad CV o renal establecida	Riesgo adicional muy alto	Riesgo adicional muy alto	Riesgo adicional muy alto	Riesgo adicional muy alto	Riesgo adicional muy alto

FR: Factores de Riesgo, PAS: Presión Arterial Sistólica, PAD: Presión Arterial diastólica, CV: Cardiovascular, HTA: Hipertensión Arterial, DOS: Daño Orgánico Subclínico, SM: Síndrome Metabólico.
El término "adicional" indica que el riesgo supera el riesgo promedio en todas las categorías. Riesgo bajo, moderado alto y muy alto se refieren al riesgo de presentar un episodio mortal o no mortal de enfermedad cardiovascular a los 10 años. La línea discontinua indica cómo la definición de hipertensión puede ser variable, según el nivel de riesgo cardiovascular total.

2.3 RIESGO CARDIOVASCULAR TOTAL

2.3.1 CONCEPTO

Durante bastante tiempo, las guías sobre hipertensión se han basado en las cifras de presión arterial como la única o principal variable que determinaría la necesidad y el tipo de tratamiento. Aunque este punto de vista se mantuvo en las guías JNC 7 del 2003 (30), las guías de la SEH/SEC del mismo año (3) resaltaron que el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión debería adecuarse a la cuantificación del riesgo cardiovascular total (global). Este concepto se basa en el hecho de que sólo un pequeño porcentaje de la población hipertensa tiene una elevación de la presión arterial exclusivamente, dado que en la mayor parte se presentan factores de riesgo cardiovascular asociados (35-39), relacionándose el grado de elevación de la presión arterial con el de las alteraciones en el metabolismo de la glucosa o de los lípidos (40). Además, cuando se presentan asociados, la presión arterial y los factores de riesgo metabólicos se potencian entre sí, con lo que el riesgo cardiovascular resultante es mayor que la suma del correspondiente a sus componentes por separado (35,41,42). Por último, existen pruebas de que los umbrales y objetivos de control del tratamiento antihipertensivo, así como otras estrategias terapéuticas, deben ser distintos en los individuos de alto y de bajo riesgo (3). Con objeto de maximizar el coste-eficacia del manejo de la hipertensión, la intensidad las intervenciones terapéuticas tiene que adaptarse al nivel de riesgo cardiovascular de cada individuo (43,44).

Cuadro 1: Riesgo cardiovascular total

- *Los factores de riesgo metabólicos y el daño orgánico subclínico son frecuentes en los hipertensos.*
- *Todos los pacientes deben clasificarse no sólo en cuanto al grado de hipertensión, sino también en función del riesgo cardiovascular total resultante de la coexistencia de diferentes factores de riesgo, daño orgánico y otras enfermedades.*
- *Todas las decisiones sobre la estrategia de tratamiento (inicio del tratamiento con fármacos, objetivos de presión arterial, asociación de fármacos, necesidad de estatinas u otros fármacos no antihipertensivos) dependen sobre todo del nivel de riesgo inicial.*
- *Existen varios métodos para valorar el riesgo cardiovascular total, y todos tienen ventajas e inconvenientes. La categorización del riesgo total como riesgo adicional bajo, moderado, alto o muy alto tiene el atractivo de su sencillez, por lo que puede ser recomendada. El término “adicional” hace referencia al hecho de que el riesgo supera al riesgo promedio.*
- *El riesgo total suele expresarse como el riesgo absoluto de tener un episodio de enfermedad cardiovascular en los próximos 10 años. Debido a la estrecha relación del riesgo con la edad, el riesgo absoluto en personas jóvenes puede quedar infraestimado, incluso en el caso de presiones arteriales elevadas con otros factores de riesgo asociados. Si se trata de forma insuficiente, esta condición podría acarrear en los años siguientes una situación parcialmente irreversible de elevado riesgo. En los individuos más jóvenes, las decisiones se deberían guiar mejor mediante la cuantificación del riesgo relativo, es decir, el incremento del riesgo respecto al riesgo promedio de la población.*

2.3.2 VALORACIÓN

La estimación del riesgo cardiovascular total es sencilla en ciertos grupos de pacientes, como aquellos con 1) un diagnóstico previo de enfermedad cardiovascular, 2) diabetes tipo 2, 3) diabetes tipo 1, y 4) un único factor de riesgo intensamente elevado. En todas estas condiciones, el riesgo cardiovascular es alto, precisando importantes intervenciones correctoras del riesgo que se señalarán en las siguientes secciones. Sin embargo, un importante número de hipertensos no puede encuadrarse en ninguna de las categorías anteriores, por lo que se hace necesaria la utilización de modelos que estimen el riesgo cardiovascular total para poder así ajustar la intensidad de las intervenciones terapéuticas.

Para estimar el riesgo cardiovascular total, es decir, la probabilidad absoluta de presentar un episodio cardiovascular, generalmente en 10 años, se han desarrollado distintos métodos informatizados. Varios de ellos están basados en los datos de Framingham (45), los cuales sólo pueden aplicarse a ciertas poblaciones europeas debido a importantes diferencias en la

incidencia de episodios coronarios y de ictus (12). Más recientemente se dispone de un modelo europeo basado en los datos del proyecto SCORE (46). Existen tablas de riesgo SCORE para países europeos de bajo y de alto riesgo, en las que puede estimarse el riesgo a los 10 años de muerte por enfermedad cardiovascular (no sólo coronaria), permitiendo la calibración para un determinado país, siempre que se conozcan sus estadísticas nacionales de mortalidad y las estimaciones de prevalencia de los factores de riesgo mayores. El modelo SCORE se ha utilizado también en el HeartScore, la herramienta oficial de la SEC para implementar la prevención cardiovascular en la práctica clínica, que se encuentra disponible en la Web de la SEC (www.escardio.org).

Las guías del 2003 de la SEH/SEC (3) clasificaban el riesgo cardiovascular total según el esquema propuesto por las guías sobre hipertensión del año 1999 de la OMS/SIH (2), extendiéndolo a los sujetos con presión arterial “normal” o “normal-alta”. Esta clasificación se mantiene en estas guías (Figura 1). Los términos riesgo “bajo”, “moderado”, “alto” y “muy alto” se refieren al riesgo aproximado de mortalidad y morbilidad cardiovascular en los siguientes 10 años, equivalente al nivel de riesgo cardiovascular estimado por los modelos de Framingham (45) o SCORE (46). El término “adicional” se utiliza para destacar que en todas las categorías el riesgo relativo es superior al riesgo promedio. Aunque la utilización de una clasificación categórica proporciona resultados que en principio son menos exactos que los obtenidos a partir de ecuaciones basadas en variables continuas, esta aproximación tiene el valor añadido de su sencillez. Las guías de la OMS/SIH del 2003 (47) simplificaron posteriormente esta propuesta fusionando las categorías de alto y muy alto riesgo, que se consideraron similares a la hora de tomar decisiones terapéuticas. La distinción entre ambas categorías se ha mantenido en la presente guía, conservándose así un espacio independiente para la prevención secundaria, es decir, la prevención en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida. Comparados con la categoría de alto riesgo, estos pacientes no sólo puede ser mucho más elevado el riesgo, sino que puede ser necesario el tratamiento con varios fármacos en todo el rango de presión arterial, desde normal hasta alta. La línea discontinua que se muestra en la Figura 1 ilustra la manera en que el riesgo cardiovascular total influye sobre la definición de hipertensión, cuando ésta es correctamente contemplada como el valor de presión arterial por encima del cual el tratamiento aporta más beneficios que peligro (48).

En la Tabla 2 figuran las variables clínicas que con más frecuencia deben utilizarse para estratificar el riesgo. Básicamente, se trata factores de riesgo (demográficos, antropométricos, historia familiar de enfermedad cardiovascular precoz, presión arterial, hábito tabáquico, glucosa y lípidos), datos de afectación de órganos diana y diagnóstico de diabetes o de condiciones clínicas asociadas, como se señaló en las guías del 2003 (3).

Tabla 2: Factores que influyen en el pronóstico

Factores de riesgo	Daño orgánico subclínico
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cifras de PA sistólica y diastólica ▪ Presión del pulso (en el anciano) ▪ Edad (H > 55 años, M > 65 años) ▪ Tabaquismo ▪ Dislipemia: <ul style="list-style-type: none"> – CT > 5 mmol/l (190 mg/dl) ó – LDL-c > 3 mmol/l (115 mg/dl) ó – HDL-c: H < 1 mmol/l (40 mg/dl), M < 1.2 mmol/l (46 mg/dl) ó – TG > 1.7 mmol/l (150 mg/dl) ▪ Glucemia basal alterada: 5.6-6.9 mmol/l (102-125 mg/dl) ▪ Test de tolerancia oral a la glucosa alterado ▪ Obesidad abdominal: perímetro de cintura > 102 cm. (H) o > 88 cm. (M) ▪ Historia familiar de enfermedad cardiovascular precoz (H antes de los 55 años, M antes de los 65 años) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ HVI: <ul style="list-style-type: none"> – ECG: Sokolow-Lyon > 38 mm; Cornell > 2440 mm*ms ó – Ecocardiografía (*): IMVI ≥ 125 g/m² (H), ≥ 110 g/m² (M) ▪ Placas de ateroma o engrosamiento de la pared carotídea (IMT > 0.9 mm) ▪ Índice tobillo-brazo < 0.9 ▪ Aumento ligero de creatinina plasmática: <ul style="list-style-type: none"> – H: 115-133 mmol/l (1.3-1.5 mg/dl) – M: 107-124 mmol/l (1.2-1.4 mg/dl) ▪ Disminución de la tasa de filtración glomerular estimada (**) (<60 ml/min/1.73m²) o del aclaramiento de creatinina (***) (<60 ml/min) ▪ Microalbuminuria (30-300 mg/24 horas) o aumento del cociente albúmina/creatinina: ≥ 22 (H) ó ≥ 31 (M) mg/g creatinina
Diabetes Mellitus	Enfermedad cardiovascular o renal establecida
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Glucosa plasmática en ayunas ≥ 7 mmol/l (126 mg/dl) en más de una determinación ▪ Glucosa tras sobrecarga oral > 11 mmol/l (198 mg/dl) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cerebrovascular: ictus isquémico, hemorragia cerebral, ataque isquémico transitorio ▪ Cardíaca: infarto de miocardio, angina, revascularización coronaria, insuficiencia cardíaca ▪ Renal: nefropatía diabética, proteinuria (>300 mg/24 horas), insuficiencia renal (creatinina > 133 mmol/l (1.5 mg/dl) (H) ó >124 mmol/l (1.4 mg/dl) (M) ▪ Enfermedad arterial periférica ▪ Retinopatía avanzada: hemorragias o exudados, edema de papila
<p>Nota: El Síndrome Metabólico se define como la presencia de tres o más de los cinco criterios siguientes: obesidad abdominal, glucemia basal alterada, PA $\geq 130/85$ mmHg, descenso de HDL-c ó aumento de TG (como se han definido antes)</p>	
<p>PA: presión arterial H: hombres, M: mujeres CT: colesterol total, LDL-c: colesterol LDL, HDL-c: colesterol HDL, TG: triglicéridos HVI: hipertrofia ventricular izquierda IMT: grosor íntima-media (“Intima-media thickness”) * El riesgo es máximo para la hipertrofia concéntrica: aumento del IMVI con un cociente grosor de la pared/radio ≥ 0.42 ** Fórmula MDRD *** Fórmula de Cockcroft-Gault</p>	

Es preciso subrayar los siguientes nuevos puntos:

1. Se ha incluido el síndrome metabólico (49) porque representa un grupo de factores de riesgo, asociados con frecuencia a la hipertensión, que incrementan de forma importante el riesgo cardiovascular. Esto no implica que éste constituya o no una entidad patogénica.
2. Se ha puesto un mayor énfasis en la identificación del daño en órganos diana debido a que la existencia de alteraciones subclínicas relacionadas con la hipertensión en varios órganos es indicativa de progresión en el grado de enfermedad cardiovascular (50), aumentando el riesgo por encima del que correspondería a la simple presencia de los factores de riesgo. Se ha dedicado toda una sección (3.6) a la búsqueda de daño orgánico subclínico, discutiéndose en ella todas las pruebas sobre el riesgo adicional que supone cada alteración y justificándose los valores de normalidad que se proponen.
3. Se amplía la lista de marcadores de afectación renal, incluyendo la estimación del aclaramiento de creatinina mediante la fórmula de Cockcroft-Gault (51) o la de la tasa de filtración glomerular mediante la fórmula MDRD (52), puesto que hay pruebas de que estas estimaciones constituyen un indicador exacto del riesgo cardiovascular que acompaña a la disfunción renal.
4. La microalbuminuria se considera ya como un componente esencial de la valoración del daño orgánico porque su determinación es fácil y relativamente barata.
5. Se identifica la hipertrofia ventricular izquierda concéntrica como el parámetro estructural cardíaco que más incrementa el riesgo cardiovascular.
6. Siempre que sea posible, se recomienda estudiar la afectación orgánica en diferentes órganos (por ejemplo, corazón, vasos sanguíneos, riñón y cerebro), dado que el daño multiorgánico se asocia con un peor pronóstico (53).
7. Se añade a la lista de factores que influyen en el pronóstico el aumento de la velocidad de la onda del pulso como indicador precoz de rigidez de las grandes arterias (54,55), aunque su disponibilidad es limitada en la práctica clínica.
8. Se incluye el descenso del índice tobillo-brazo (< 0.9), que es relativamente fácil de obtener, como marcador de aterosclerosis y de aumento del riesgo cardiovascular (56).
9. El estudio de la afectación orgánica se recomienda no sólo antes de iniciar el tratamiento (con el fin de estratificar el riesgo), sino también durante el tratamiento, ya que existen pruebas de que la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda y la reducción de la proteinuria implican una protección cardiovascular inducida por el tratamiento (57-61).
10. Podría haber motivos para incluir la elevación de la frecuencia cardíaca como factor de riesgo, puesto que existen cada vez más pruebas de su relación con la morbimortalidad cardiovascular, así como la mortalidad por todas las causas (62-65). Además, el aumento de la frecuencia cardíaca incrementa el riesgo de aparición de hipertensión (66,67) y se asocia frecuentemente con alteraciones metabólicas y con el síndrome metabólico (67-69). Sin embargo, el amplio margen de normalidad aceptado para la frecuencia cardíaca en reposo (60 a 90 latidos por minuto) no permite proponer en el momento actual un punto

de corte a partir del cual mejore la exactitud en la estratificación del riesgo cardiovascular total.

11. Las principales condiciones diagnósticas para clasificar a un individuo en la categoría de alto o muy alto riesgo se resumen en la **Tabla 3**. Merece la pena destacar que la constatación de múltiples factores de riesgo, diabetes o daño orgánico sitúan de forma invariable a un individuo con hipertensión, e incluso con presión arterial normal-alta, en la categoría de alto riesgo.

2.3.3 LIMITACIONES

Todos los modelos disponibles actualmente para la estimación del riesgo cardiovascular tienen limitaciones que hay que tener en cuenta. No consideran la duración de la exposición a un determinado factor de riesgo o enfermedad y su cuantificación incluye sólo a unos cuantos factores de riesgo, sin tener en cuenta otras variables relacionadas con el resultado final (por ejemplo, la actividad física y el estrés) (70). Por otra parte, la participación de la afectación de órganos diana en el resultado del cálculo depende de lo minuciosa que haya sido la valoración del daño, según la disponibilidad de medios. Existen también otros marcadores de riesgo adicionales que no se han enumerado en la **Tabla 2**, debido a la dificultad de su medición, a que no se ha establecido tan claramente su importancia pronóstica o a cuestiones prácticas (disponibilidad limitada, alta dependencia de la destreza del que realiza la prueba, falta de estandarización, requerimientos de tiempo, carácter invasivo, coste, etc.). En cualquier caso, y puesto que tales marcadores son objeto de extensa investigación en el momento actual, que podría hacerlos más útiles en un futuro cercano, se tratan en la sección 3.6 y se enumeran en la **Tabla 4**, junto con una valoración de su validez clínica y sus limitaciones.

Tabla 3: Individuos de alto y muy alto riesgo

- PA ≥ 180 y/o ≥ 110 mmHg
- PA sistólica > 160 mmHg con PA diastólica baja (< 70 mmHg)
- Diabetes mellitus
- Síndrome metabólico
- ≥ 3 factores de riesgo cardiovascular
- Una o más de las siguientes condiciones de daño orgánico subclínico:
 - 1) HVI en electrocardiograma (sobre todo de esfuerzo) o ecocardiograma (sobre todo hipertrofia concéntrica)
 - 2) Engrosamiento de la pared arterial carotídea o placas de ateroma
 - 3) Aumento de la rigidez arterial
 - 4) Aumento moderado de creatinina
 - 5) Disminución de la tasa de filtración glomerular o del aclaramiento de creatinina (estimados)
 - 6) Microalbuminuria o proteinuria
- Enfermedad cardiovascular o renal establecidas

Tabla 4: Disponibilidad, valor pronóstico y coste de varios marcadores de daño orgánico (puntuados de 0 a 4)

Marcador	Valor predictivo	Disponibilidad	Coste
Electrocardiograma	++	++++	+
Ecocardiograma	+++	+++	++
Grosor intima-media carotideo	+++	+++	++
Rigidez arterial (velocidad de la onda del pulso)	+++	+	++
Índice tobillo-brazo	++	++	+
Contenido cálcico coronario	+	+	++++
Composición del tejido cardiaco/vascular	¿?	+	++
Marcadores del colágeno circulatorios	¿?	+	++
Disfunción endotelial	++	+	+++
Lagunas cerebrales y lesiones en la sustancia blanca	¿?	++	++++
Estimación de la tasa de filtración glomerular y del aclaramiento de creatinina	+++	++++	+
Microalbuminuria	+++	++++	+

Hay que mencionar también las limitaciones conceptuales. No deberíamos olvidar nunca que el fundamento de la estimación del riesgo cardiovascular total es guiar el mejor uso de unos limitados recursos para prevenir la enfermedad cardiovascular, es decir, priorizar las intervenciones preventivas en relación con el incremento del riesgo. Hasta el momento, la estratificación del riesgo absoluto se utiliza a menudo por profesionales de la salud públicos o privados para establecer una barrera por debajo de la cual se desaconseja el tratamiento. El umbral del 20% de riesgo de enfermedad cardiovascular en 10 años es arbitrario y simplista, y no puede continuar manteniéndose el hecho de que por encima de un determinado punto de corte se realicen intervenciones intensivas y por debajo del mismo no se lleve a cabo ninguna actuación. Hay que ser conocedor del gran efecto de la edad sobre los modelos de cálculo del riesgo cardiovascular total. Tan importante es este efecto que es poco probable que los adultos más jóvenes (sobre todo las mujeres) alcancen niveles de riesgo alto incluso presentando más de un factor de riesgo mayor y un claro incremento del riesgo relativo (es decir, el riesgo actual comparado con el de individuos similares). Por el contrario, la mayoría de los ancianos varones (por ejemplo, mayores de 70 años) alcanzan con frecuencia un nivel de riesgo total alto aún con riesgos relativos poco elevados. Como consecuencia, la mayoría de los recursos tienden a concentrarse en los ancianos, cuya esperanza de vida es relativamente baja a pesar de la intervención, mientras que se presta menos atención a los jóvenes con un riesgo relativo alto, en los que, en ausencia de intervención, la exposición a largo plazo a un factor de riesgo elevado puede conducir a una situación de riesgo parcialmente irreversible en las edades medias, con el posible acortamiento de sus mayores expectativas de vida. Como ya se sugería en las guías del 2003 de la SEH/SEC (3), estos defectos pueden soslayarse utilizando

el riesgo relativo como guía para valorar la necesidad e intensidad de las intervenciones terapéuticas en los jóvenes. Esto puede conseguirse con la herramienta HeartScore (www.escardio.org), gracias a la actualización proporcionada por las guías sobre prevención cardiovascular en la práctica clínica publicadas por el Cuarto Grupo de Trabajo Conjunto Europeo (71). Es importante recordar que en jóvenes con un riesgo absoluto bajo debido a su menor edad, pero que presentan importantes factores de riesgo, deben llevarse a cabo intervenciones no farmacológicas y, si son necesarias, farmacológicas, para mejorar su perfil de riesgo y prevenir el desarrollo de una condición de alto riesgo en el futuro. En ausencia de tratamiento, esto puede ocurrir incluso antes de lo estimado por las tablas de riesgo, debido a que los factores de riesgo tienden a pronunciarse más con la edad, y una elevación mantenida de la presión arterial suele conducir a daño orgánico.

3 EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

Los procedimientos diagnósticos están dirigidos a 1) establecer los niveles de presión arterial, 2) identificar causas secundarias de hipertensión, 3) estimar el riesgo cardiovascular, mediante la búsqueda de otros factores de riesgo cardiovascular, afectación de órganos diana y enfermedades concomitantes o condiciones clínicas asociadas.

Estos procedimientos incluyen:

- Mediciones repetidas de presión arterial
- Historia clínica
- Exploración física
- Pruebas de laboratorio y exploraciones complementarias. Algunas deben considerarse como parte del abordaje habitual de todos los hipertensos, otras son recomendadas y podrían ser ampliamente utilizadas en los sistemas sanitarios europeos desarrollados, y otras estarían indicadas sólo en función de los resultados del examen básico o del curso clínico del paciente.

3.1 MEDIDA DE LA PRESIÓN ARTERIAL

La presión arterial se caracteriza por grandes variaciones espontáneas a lo largo del día y entre distintos días, meses y estaciones (72-74). De ahí que el diagnóstico de hipertensión deba basarse en múltiples medidas de la presión arterial, tomadas en diferentes ocasiones durante un periodo de tiempo. Si se encuentra sólo ligeramente elevada, este periodo debería de ser de varios meses para poder determinar lo más exactamente posible cuál es la presión arterial “habitual” del individuo. Por el contrario, si existe una marcada elevación de la presión arterial, datos de daño orgánico relacionado con la hipertensión o un perfil de riesgo cardiovascular alto o muy alto, la repetición de las tomas debe hacerse en un periodo de tiempo más corto (semanas o días). En general, el diagnóstico de hipertensión debería basarse en al menos 2 tomas por visita, como mínimo en 2 ó 3 visitas, aunque en situaciones particularmente graves puede hacerse el diagnóstico en una única visita. Las mediciones pueden ser hechas por médicos o enfermeras en la consulta (presión arterial de consulta), por el paciente o un allegado en su domicilio, o de forma automatizada durante 24 horas. De acuerdo con las recomendaciones específicas de la SEH (75), estos procedimientos pueden resumirse de la siguiente forma:

3.1.1 PRESIÓN ARTERIAL EN CONSULTA

La presión arterial puede medirse con un esfigmomanómetro de mercurio, cuyos componentes (tubos de goma, válvulas, cantidad de mercurio, etc.) deben mantenerse en adecuado funcionamiento. Pueden utilizarse también otros aparatos no invasivos (equipos semiautomáticos auscultatorios u oscilométricos), que de hecho están adquiriendo cada vez más importancia debido a la prohibición progresiva del uso médico del mercurio. Sin embargo,

estos aparatos deben estar validados según protocolos estandarizados (76 y www.dableducational.org), y debe calibrarse periódicamente su exactitud frente a esfigmomanómetros de mercurio. Las instrucciones para la medida correcta de la presión arterial en consulta se resumen en el Cuadro 2.

Cuadro 2: Medida de la presión arterial

Cuando se mide la presión arterial, debe ponerse especial cuidado en:

1. *Dejar que los pacientes permanezcan sentados en una sala tranquila varios minutos antes de comenzar la toma.*
2. *Hacer al menos dos tomas, con intervalo de 1-2 minutos, y tomas adicionales si en las dos primeras se observan grandes discordancias.*
3. *Utilizar habitualmente un manguito estándar (12-13 cm. De largo por 35 cm. De anchura), disponiendo de manguitos mayores y menores para brazos gruesos y delgados, respectivamente. En niños, utilizar el manguito más pequeño.*
4. *Mantener el manguito a la altura del corazón, con independencia de la posición del paciente.*
5. *Utilizar las fases i y v (desaparición) de los sonidos de korotkoff para identificar las presiones sistólica y diastólica, respectivamente.*
6. *En la primera visita hay que medir la presión arterial en los dos brazos, para detectar posibles diferencias debidas a enfermedad vascular periférica. En este caso, tomar el valor más alto como el de referencia.*
7. *Hacer tomas 1 y 5 minutos después de ponerse de pie en ancianos, en diabéticos y en otras condiciones en las que sea frecuente o se sospeche hipotensión postural.*
8. *Medir la frecuencia cardíaca por palpación del pulso (al menos 30 segundos), después de la segunda toma sentado.*

3.1.2 PRESIÓN ARTERIAL AMBULATORIA (CUADRO 3)

Se dispone de diversos aparatos, en su mayoría oscilométricos, que permiten hacer las medidas de presión arterial mientras que los pacientes siguen sus actividades habituales y aportan información sobre la presión arterial media de 24 horas, así como sobre los valores medios de periodos más acotados como el día, la noche o las primeras horas de la mañana. Estos datos no deben considerarse como sustitutivos de la información que proporciona la medida convencional de la presión arterial en consulta.

Cuadro 3: Medida ambulatoria y domiciliaria de la presión arterial (PA)

PA AMBULATORIA

1. *La PA ambulatoria puede mejorar la capacidad de predicción del riesgo cardiovascular en hipertensos tratados y no tratados con fármacos, aunque la pa de consulta debería utilizarse como referencia.*
2. *Los valores de normalidad de la PA de consulta y ambulatoria son diferentes (Tabla 5).*
3. *Debería considerarse particularmente la monitorización ambulatoria de PA si:*
 - *Se detecta una importante variabilidad de la PA en la misma o en diferentes visitas*
 - *Se miden cifras de PA elevadas en individuos con un riesgo cardiovascular bajo*
 - *Se comprueban marcadas discrepancias entre las cifras de PA medidas en consulta y en el domicilio*
 - *Se sospecha resistencia al tratamiento antihipertensivo*
 - *Se sospechan episodios de hipotensión, sobre todo en ancianos y diabéticos*
 - *Se obtienen PA de consulta elevadas en una mujer embarazada y se sospecha preeclampsia*

PA DOMICILIARIA

1. *Está demostrada la utilidad clínica y el significado pronóstico de la automedida de pa en el domicilio. Se debería aconsejar este tipo de medidas para:*
 - *Conseguir información sobre el descenso tensional coincidente con el efecto máximo del tratamiento, y por tanto, sobre la cobertura del efecto en el intervalo entre dosis*
 - *Mejorar la adherencia del paciente al régimen de tratamiento*
 - *Resolver dudas sobre la fiabilidad (técnica o por las condiciones ambientales) de los resultados de una monitorización ambulatoria*
2. *No se debería aconsejar la automedida domiciliaria de pa si:*
 - *Ocasiona ansiedad en el paciente*
 - *Induce cambios en el régimen de tratamiento por parte del paciente*
3. *Los valores de normalidad de la pa de consulta y domiciliaria son diferentes (Tabla 5)*

Sin embargo, esta información tiene un importante valor clínico adicional, puesto que en estudios transversales y longitudinales se ha demostrado que la presión arterial obtenida en consulta muestra una pobre relación con la de 24 horas y, por tanto, de los acontecimientos de la vida diaria (77-79). Estos estudios han demostrado también que 1) la presión arterial ambulatoria se relaciona de forma más estrecha con el daño orgánico propio de la

hipertensión y los cambios en éste inducidos por el tratamiento que las presiones arteriales de consulta (80-85), 2) tiene mejor correlación con los episodios cardiovasculares que las presiones arteriales de consulta, con un valor predictivo más alto y adicional, tanto a nivel poblacional como individual, en hipertensos tratados y no tratados (86-96), y 3) mide de forma más exacta que la presión arterial de consulta el grado de reducción de presión arterial inducido por el tratamiento, debido a su mayor reproducibilidad en el tiempo (97,98) y a que el “efecto de bata blanca” (99) y el efecto placebo (100,101) son inapreciables o nulos. Si bien algunas de las ventajas mencionadas podrían conseguirse aumentando el número de lecturas de presión arterial en la consulta (82,98), la monitorización ambulatoria de presión arterial de 24 horas puede ser útil a la hora del diagnóstico y a diferentes intervalos durante el tratamiento. Debe hacerse lo posible para que la monitorización complete las 24 horas del día, obteniéndose así información de los perfiles de presión arterial tanto diurnos como nocturnos, de las diferencias día-noche, del aumento matutino de presión arterial y de la variabilidad tensional. Las presiones ambulatorias diurnas y nocturnas, y los cambios con el tratamiento, se relacionan entre sí (78,79), pero se ha demostrado que el valor pronóstico de la presión nocturna es superior al de la diurna (87,89-92,94). Además, los individuos con un descenso nocturno de la presión arterial poco pronunciado (“non-dippers”) (102) tienen mayor prevalencia de daño orgánico y un pronóstico más desfavorable, si bien este valor pronóstico se pierde en algunos estudios cuando se realiza un análisis multivariante en el que se ajusta por la presión arterial media de 24 horas (87,88,90,92,93,103-106). Existen también pruebas de que los episodios cardio y cerebrovasculares muestran un pico de incidencia en las primeras horas de la mañana (107-110), posiblemente relacionado con el súbito incremento de presión arterial que ocurre al despertar (72,111-113), así como con un aumento de la agregabilidad plaquetaria, una actividad fibrinolítica disminuida y un aumento de la actividad simpática (114-118). Tanto el empeoramiento del daño orgánico como la incidencia de episodios cardiovasculares se han relacionado también con la variabilidad de la presión arterial, expresada como la desviación estándar de los valores (119-121). Aunque en estos estudios no siempre se tuvieron en cuenta factores de confusión, en un reciente estudio observacional a largo plazo se ha demostrado el papel independiente de la variabilidad tensional (122).

A la hora de medir la presión arterial de 24 horas (75) hay que poner especial cuidado en:

- Utilizar sólo aparatos validados por protocolos estandarizados internacionales.
- Utilizar manguitos de tamaño apropiado, comparando los primeros valores con los obtenidos en un esfigmomanómetro y comprobando que las diferencias entre ambos no superan los ± 5 mmHg.
- Programar intervalos entre lecturas no superiores a 30 minutos, para poder obtener un número adecuado de valores, que sean representativos de la mayor parte de las horas del día en caso de pérdida de datos por artefactos.
- El desinflado automático del equipo no debe superar los 2 mmHg por segundo.

- Explicar a los pacientes que durante la monitorización deben llevar a cabo sus actividades normales, evitando el ejercicio intenso, y que en el momento de las tomas deben mantenerse quietos, con el brazo en posición extendida.
- Solicitar al paciente que anote en un diario las circunstancias especiales que ocurran y la duración y calidad del sueño.
- Realizar una nueva monitorización si en la primera se obtiene menos de un 70% de las lecturas esperadas debido a errores. Asegurarse de que la proporción de lecturas válidas es similar en los periodos de actividad y de sueño.
- Recordar que la presión arterial ambulatoria es habitualmente varios mmHg menor que la de consulta (123-125). En varios estudios poblacionales se ha comprobado que cifras de consulta de 140/90 mmHg se corresponden con valores medios de 24 horas de 125-130 mmHg de sistólica y 80 mmHg de diastólica, valores medios del periodo diurno de 130-135/85 mmHg, y valores medios nocturnos de 120/70 mmHg (Tabla 5). Estas cifras deben considerarse como los límites más aproximados para diagnosticar hipertensión con presiones arteriales ambulatorias.

Tabla 5: Límites de presión arterial (mmHg) para definir hipertensión con diferentes tipos de medida

	PAS	PAD
Consulta	140	90
24 horas	125 -130	80
Día	130 -135	85
Noche	120	70
Domiciliaria	130 -135	85

3.1.3 PRESIÓN ARTERIAL EN EL DOMICILIO

La automedida domiciliaria de la presión arterial no puede proporcionar la misma información sobre los valores de presión arterial durante las actividades de la vida diaria que la monitorización ambulatoria. Sin embargo, obtiene lecturas en distintos días, y en circunstancias próximas a la vida real. Promediando periodos de varios días se obtienen valores que comparten muchas de las ventajas de la presión arterial ambulatoria sobre la presión arterial de consulta, es decir, la falta de un significativo efecto de bata blanca, la mayor reproducibilidad y un mayor valor predictivo de la presencia y progresión de daño orgánico hipertensivo, así como del riesgo de episodios cardiovasculares (81,89,90,92,126,127). Por lo tanto, pueden recomendarse medidas de presión arterial domiciliaria en periodos convenientes de tiempo, antes del tratamiento y también durante el mismo, puesto que este

relativamente barato procedimiento puede mejorar la adherencia del paciente al tratamiento (128).

Cuando se recomienden las automedidas domiciliarias de presión arterial (75):

- Recomendar que se usen aparatos validados. Son muy pocos los aparatos de medida en la muñeca disponibles en la actualidad que se hayan validado con resultados satisfactorios (76). En cualquier caso, hay que recomendar al usuario que mantenga el brazo a la altura del corazón durante las mediciones.
- Utilizar mejor aparatos semiautomáticos que un esfigmomanómetro de mercurio, evitándose así las dificultades propias del aprendizaje del paciente para su uso y el error derivado de posibles problemas auditivos en ancianos.
- Enseñar al paciente a medirse la presión arterial sentado, tras varios minutos de reposo, y preferiblemente por la mañana y por la noche. Informarle de que los valores pueden variar entre tomas por la variabilidad espontánea de la presión arterial.
- No solicitar al paciente que realice un número excesivo de tomas, asegurando que se incluyan mediciones antes de tomar la medicación para poder obtener información sobre la duración del efecto antihipertensivo.
- Recordar que, igual que ocurre con la presión arterial ambulatoria, los valores normales de las automedidas domiciliarias de presión arterial son inferiores que los de la presión arterial en consulta. Cifras de 130-135/85 mmHg en el domicilio equivalen aproximadamente a 140/90 mmHg en consulta (Tabla 5).
- Dejar claro al paciente que tiene que aportar al médico los valores medidos, debidamente documentados, y que no debe modificar por su cuenta el régimen terapéutico.

3.1.4 HIPERTENSIÓN DE CONSULTA AISLADA O DE BATA BLANCA

En algunos pacientes, las presiones arteriales de consulta son elevadas de forma mantenida, mientras que la presión arterial de 24 horas, la diurna o las automedidas en su domicilio están dentro de los valores normales. Esta condición es ampliamente conocida como “hipertensión de bata blanca” (129), aunque es preferible denominarla con el término más descriptivo y menos mecanicista “hipertensión de consulta aislada”, debido a que la diferencia entre la presión arterial de consulta y la ambulatoria no se correlaciona con la elevación de la presión arterial inducida por la reacción de alerta ante la presencia de un médico o una enfermera en la consulta (130), es decir, el verdadero “efecto de bata blanca” (131,132). Con independencia de la terminología, hay pruebas de que puede estar presente en aproximadamente el 15% de la población general, y que puede ocurrir en un buen porcentaje (un tercio o más) de pacientes en los que se diagnostica hipertensión (106,133,134). Se sabe que el riesgo cardiovascular de los individuos con hipertensión aislada en consulta es menor que el de los que muestran elevación de la presión arterial tanto en consulta como ambulatoria (90,92,106,133-138). Por otro lado, en varios estudios -aunque no en todos- se ha observado que la prevalencia de daño orgánico o anomalías metabólicas en esta condición es superior que en los normotensos, lo

que sugiere que no debe tratarse de un fenómeno clínicamente inocente (133). Las evidencias sobre su importancia pronóstica son menos consistentes en los estudios con resultados finales al ajustar los datos por edad y sexo (92,106,133,138), pero hay una publicación en la que se obtiene una tasa de episodios cardiovasculares intermedia entre la de los individuos normotensos y la de los hipertensos en consulta y fuera de ella (133).

Es difícil predecir qué pacientes diagnosticados de hipertensión van a presentar hipertensión de consulta aislada, pero esta condición es más frecuente en grados ligeros (grado 1) de hipertensión, sobre todo en mujeres, en edades avanzadas, en no fumadores, en hipertensos de diagnóstico reciente y con escaso número de mediciones de presión arterial (75). La hipertensión aislada en consulta debería diagnosticarse siempre que la presión arterial en la consulta sea $\geq 140/90$ mmHg en al menos 3 ocasiones, mientras que los valores medios de 24 horas y del periodo diurno estén en el rango de normalidad. También puede hacerse el diagnóstico basándose en las medidas domiciliarias de presión arterial, teniendo presente que no tienen por qué coincidir exactamente los grupos de pacientes diagnosticados por monitorización ambulatoria con los diagnosticados a partir de automedidas domiciliarias (133,139). Puede haber hipertensos con automedidas altas y presiones arteriales ambulatorias normales, y viceversa. La identificación de hipertensión aislada en consulta debe seguirse de una valoración de los factores de riesgo metabólicos y la existencia de daño orgánico. Si existen datos que lo confirman o si el perfil de riesgo cardiovascular es alto, debe instaurarse tratamiento farmacológico. En cualquier caso, se haya iniciado o no éste, hay que recomendar cambios en el estilo de vida y llevar un seguimiento estrecho de todos los pacientes con hipertensión de consulta aislada.

3.1.5 HIPERTENSIÓN AMBULATORIA AISLADA O HIPERTENSIÓN ENMASCARADA

Se ha descrito también el fenómeno inverso de la hipertensión de bata blanca: individuos con presión arterial en consulta normal ($<140/90$ mmHg) pueden presentar presiones arteriales ambulatorias o domiciliarias elevadas, condición que se ha denominado “hipertensión ambulatoria aislada” o “hipertensión enmascarada” (92,95,106,132-134,137,139-141). Su prevalencia en la población es similar a la de la hipertensión aislada en consulta (106,133,134,141), y se ha estimado que aproximadamente uno de cada 7-8 sujetos con presión arterial normal en la consulta pueden pertenecer a esta categoría (133). Aunque la información sobre la persistencia en el tiempo de este fenómeno es limitada (142), en estas personas se ha comprobado que la prevalencia de daño orgánico (139) y de factores de riesgo metabólicos (133) es superior a la encontrada en los “verdaderos” normotensos. En algunos estudios con resultados finales se plantea un incremento del riesgo cardiovascular en estas personas, que parece similar al de los hipertensos mantenidos en consulta y fuera de ella (92,106,133,134,137,141).

Como conclusión, los estudios llevados a cabo en los últimos años proporcionan evidencias crecientes sobre la importancia clínica de las mediciones de presión arterial fuera de la consulta, ya que caracterizan de forma más exacta la gravedad de la hipertensión e identifican un perfil de riesgo alto en ciertas personas aparentemente normotensas. En un reciente

estudio observacional a largo plazo, el riesgo de muerte en 12 años se incrementaba de forma progresiva, desde la condición de normotenso en consulta, domicilio y monitorización de 24 horas, hasta la condición de ser considerado hipertenso en una, dos o las tres modalidades de medida de la presión arterial (133). Las presiones arteriales ambulatorias y domiciliarias pueden aportar información útil incluso sin elevación aparente de presión arterial en la consulta, sobre todo en individuos con múltiples factores de riesgo y daño orgánico.

3.1.6 PRESIÓN ARTERIAL DURANTE EL EJERCICIO FÍSICO Y PRUEBAS DE ESTRÉS DE LABORATORIO

En test de laboratorio se han aplicado situaciones de estrés tanto físico como mental para valorar la respuesta de la presión arterial a estímulos que requieren gran esfuerzo y su potencial utilidad clínica. El estrés físico abarca la actividad física (ejercicio estático o dinámico) y el estrés físico pasivo, como el test presor al frío. El estrés mental se invoca a través de un problema de toma de decisiones o de naturaleza matemática o técnica (143).

Todos los estresores aumentan la presión arterial, con una respuesta variable entre individuos. Se ha estudiado esta respuesta en lo referente a la capacidad de predicción de hipertensión, afectación de órganos diana e incidencia de enfermedad cardiovascular y muerte.

Los datos sobre predicción de una futura hipertensión son contradictorios (144). En algún estudio se encuentra un incremento del riesgo de hipertensión, significativo e independiente, en personas con respuesta presora exagerada (145), y, en empleados civiles varones, la respuesta presora al estrés mental predijo los valores futuros de presión arterial y la hipertensión a los 10 años de seguimiento (146). No obstante, la respuesta al estrés mental sólo explicaba un pequeño porcentaje de la varianza de la presión arterial en el futuro, y otros estudios han obtenido resultados negativos en este sentido (147).

Respecto al daño orgánico de la hipertensión, en la mayor parte de los estudios en normo e hipertensos no se aprecia relación significativa entre el efecto presor del ejercicio dinámico y la hipertrofia ventricular izquierda, después de ajustar por las presiones arteriales en reposo (148-154). Sin embargo, en un estudio reciente se ha observado que el cambio en la presión arterial sistólica del reposo a un ejercicio submáximo era un estrecho predictor de hipertrofia ventricular izquierda en individuos prehipertensos (155). El significado de la reactividad tensional al ejercicio estático se ha explorado poco. En un estudio no se encontró asociación significativa entre la respuesta presora a la presión isométrica manual y la masa ventricular izquierda (156), mientras que el incremento de presión arterial inducido por el test presor al frío se mostró predictor de la masa ventricular izquierda en un estudio (153), pero no en otro (157). El efecto sobre la presión arterial de un problema aritmético se relacionó de forma significativa en un estudio con el remodelado ventricular concéntrico, pero no con la masa ventricular izquierda (158), mientras que en otros estudios no se encontró relación positiva entre la estructura del ventrículo izquierdo y este tipo de reactividad tensional (153,157).

Existen pruebas contradictorias respecto a si una respuesta presora exagerada al ejercicio con bicicleta, con independencia de la presión arterial en reposo, tiene capacidad para predecir la

morbimortalidad cardiovascular (149,159). Los resultados de un reciente estudio de seguimiento de 21 años han mostrado que tanto la presión arterial sistólica en supino como tras 6 minutos de ejercicio aportan información predictora de muerte de origen cardiovascular, sobre todo en hipertensos ligeros (160), aunque la cuestión puede ser bien distinta en grados más avanzados de hipertensión. El que una respuesta presora al ejercicio proporcione o no información pronóstica adicional a la de la presión arterial en reposo puede depender del efecto del ejercicio sobre el gasto cardiaco. Si el aumento del gasto cardiaco inducido por el ejercicio está alterado, como puede ocurrir en la hipertensión grave, la presión arterial en el ejercicio ya no tendrá ningún valor pronóstico independiente. Hay indicios de que una alterada reducción de las resistencias vasculares sistémicas durante el ejercicio comporta un peor pronóstico (159-161).

Como conclusión, los datos sobre una posible relación independiente entre la respuesta presora al estrés físico y mental y el desarrollo de hipertensión en el tiempo o la afectación de órganos diana no son consistentes y, en el caso de resultar significativos, la variación explicada adicionalmente es pequeña. En cuanto a la predicción de episodios cardiovasculares, los resultados del estudio de seguimiento de 21 años antes mencionado (160) indican que un test de ejercicio puede aportar información pronóstica adicional, al menos en sujetos con elevación ligera de la presión arterial, puesto que en ausencia de otros factores de riesgo o daño orgánico puede ser difícil la decisión sobre la necesidad de una intervención terapéutica. Por último, no debería olvidarse que la medición no invasiva de presión arterial durante el ejercicio está limitada a los valores de presión sistólica, y que su exactitud es mucho menor que la de las mediciones en reposo.

3.1.7 PRESIÓN ARTERIAL CENTRAL

Debido a que a lo largo del árbol arterial se superponen ondas de pulso directas con ondas reflejadas, la presión sistólica y la presión del pulso a nivel aórtico (es decir, la presión ejercida al nivel del corazón, cerebro y riñón) puede no coincidir con la que se mide convencionalmente en la arteria braquial (162). Por otro lado, durante tiempo se ha afirmado que los fármacos antihipertensivos pueden afectar de forma distinta a la presión arterial sistólica y la presión del pulso central y a la periférica (163). El hecho de que la medición de la presión arterial central sea necesariamente de carácter invasivo ha limitado esta cuestión a la investigación. Sin embargo, se ha descrito recientemente un método no invasivo para estimar la presión arterial aórtica, calculando el índice de aumento (“augmentation index”) a partir de la forma de las ondas de pulso medidas en una arteria periférica (164,165). Con este método se ha confirmado que los efectos farmacológicos sobre la presión arterial sistólica y la presión del pulso centrales no necesariamente son los mismos que los observados al nivel de la arteria braquial (166,167). Por otra parte, los resultados de un subestudio llevado a cabo a partir de un ensayo aleatorizado han mostrado que la presión del pulso central, valorada mediante el “augmentation index” se correlaciona de forma significativa con los episodios cardiovasculares (166). No obstante, es necesario confirmar el valor pronóstico de la presión arterial central,

frente a la periférica, en más estudios observacionales a gran escala y en estudios de intervención.

3.2 HISTORIA FAMILIAR Y CLÍNICA (CUADRO 4)

Debe obtenerse una historia familiar exhaustiva, con atención especial a la hipertensión, diabetes, dislipemias, cardiopatía coronaria precoz, ictus, nefropatías y enfermedad arterial periférica.

Cuadro 4: Guía para la historia familiar y clínica

1. Duración de la elevación de presión arterial y valores previos

2. Indicadores de hipertensión secundaria

- Historia familiar de nefropatía (riñón poliquístico)
- Nefropatía, infección del tracto urinario, hematuria, abuso de analgésicos (nefropatía parenquimatosa)
- Toma de drogas o sustancias: anticonceptivos orales, regaliz, carbenoxolona, descongestivos nasales, cocaína, anfetaminas, esteroides, antiinflamatorios no esteroideos, eritropoyetina, ciclosporina
- Episodios de sudoración, cefalea, ansiedad, palpitaciones (feocromocitoma)
- Episodios de debilidad muscular y tetania (aldosteronismo)

3. Factores de riesgo

- Historia familiar y personal de hipertensión y de enfermedad cardiovascular
- Historia familiar y personal de dislipemia
- Historia familiar y personal de diabetes
- Hábito tabáquico
- Hábitos dietéticos
- Obesidad; grado de ejercicio físico
- Ronquidos; apnea del sueño (conseguir también información de la pareja)
- Personalidad

4. Síntomas de daño orgánico

- cerebro y ojos: cefalea, vértigo, alteraciones de la visión, ataques isquémicos transitorios, déficit sensitivo o motor
- corazón: palpitaciones, dolor torácico, disnea, edemas en tobillos
- riñón: sed, poliuria, nicturia, hematuria
- arterias periféricas: extremidades frías, claudicación intermitente

5. Tratamiento antihipertensivo previo

- Fármacos utilizados, eficacia y efectos adversos

6. Factores personales, familiares y ambientales

La historia clínica debe incluir:

- a) duración de la elevación de la presión arterial y niveles previos

- b) síntomas sospechosos de causas secundarias de hipertensión e ingesta de fármacos o sustancias que pueden aumentar la presión arterial, como el regaliz, descongestivos nasales, cocaína, anfetaminas, anticonceptivos orales, esteroides, antiinflamatorios no esteroideos, eritropoyetina y ciclosporina
- c) factores relacionados con los estilos de vida, como ingesta de alcohol, sal y grasa (sobre todo de grasa de origen animal) en la dieta, cuantificación del tabaquismo y de la actividad física, y ganancia de peso a partir de la edad adulta
- d) historia previa o síntomas actuales de enfermedad coronaria, fallo cardíaco, enfermedad cerebrovascular o arterial periférica, nefropatía, diabetes mellitus, gota, dislipemia, asma o cualquier otra enfermedad importante, y fármacos utilizados en su tratamiento
- e) tratamiento antihipertensivo previo, con su resultado y posibles efectos adversos
- f) factores personales, familiares y ambientales que puedan influir en la presión arterial o en el riesgo cardiovascular, así como en el curso y el resultado del tratamiento

Además, el médico debe interrogar al paciente y/o a su pareja sobre los ronquidos, que pueden ser un signo de síndrome de apneas del sueño, con un riesgo cardiovascular aumentado.

3.3 EXPLORACIÓN FÍSICA (CUADRO 5)

Además de la presión arterial, debe medirse detenidamente la frecuencia cardíaca (cuenta del pulso durante al menos 30 segundos, o más si se detectan arritmias), puesto que el hallazgo repetido de valores por encima de los normales pueden indicar un mayor riesgo, aumento de la actividad simpática, descenso de la actividad parasimpática (62-65) o fallo cardíaco. La exploración física debe dirigirse a la búsqueda de factores de riesgo adicionales, signos indicadores de hipertensión secundaria y datos de daño orgánico. Hay que medir el perímetro abdominal, con el paciente de pie, y el peso y la talla, para calcular el índice de masa corporal mediante la fórmula estándar.

Cuadro 5: Exploración física para hipertensión secundaria, daño orgánico y obesidad visceral

Signos de sospecha de hipertensión secundaria y daño orgánico

- *Rasgos de síndrome de cushing*
- *Estigmas cutáneos de neurofibromatosis (feocromocitoma)*
- *Palpación de riñones agrandados (riñón poliquístico)*
- *Auscultación de soplos abdominales (hipertensión renovascular)*
- *Auscultación de soplos precordiales o torácicos (coartación aórtica o enfermedad aórtica)*
- *Pulsos femorales disminuidos a retrasados, con presión arterial femoral disminuida (coartación aórtica o enfermedad aórtica)*

Signos de daño orgánico

- *Cerebro: soplos en arterias del cuello, defectos sensitivos o motores*
- *Retina: anomalías en el fondo de ojo*
- *Corazón: localización y características del latido apical, arritmias, galope ventricular, edema periférico*
- *Arterias periféricas: ausencia, reducción o asimetría de los pulsos, extremidades frías, lesiones cutáneas isquémicas*
- *Carótidas: soplos sistólicos*

Signos de obesidad visceral

- *Peso corporal*
- *Aumento del perímetro abdominal (bipedestación): hombres > 102 cm., mujeres > 88 cm.*
- *Sobrepeso ≥ 25 kg/m², obesidad ≥ 30 kg/m²*

3.4 PRUEBAS DE LABORATORIO (CUADRO 6)

El objetivo de los exámenes de laboratorio es detectar factores de riesgo adicionales, buscar causas de hipertensión secundaria e investigar la ausencia o presencia de daño orgánico. Deben hacerse de forma escalonada, desde los más sencillos hasta los más complicados. El diagnóstico debe ser más meticuloso mientras más joven sea el paciente, mayor sea el grado de hipertensión y más rápido haya sido el desarrollo de hipertensión.

Cuadro 6: Pruebas de laboratorio

Pruebas básicas

- *Glucosa plasmática en ayunas*
- *Colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, Triglicéridos en ayunas*
- *Potasio*
- *Ácido úrico*
- *Creatinina*
- *Aclaramiento de creatinina estimado (fórmula de Cockcroft-Gault) o tasa de filtración glomerular (fórmula MDRD)*
- *Hemoglobina y hematocrito*
- *Análisis de orina (complementado con microalbuminuria mediante tira reactiva y examen microscópico de la orina)*
- *Electrocardiograma*

Pruebas recomendables

- *Ecocardiograma*
- *Ecografía carotídea*
- *Cuantificación de proteinuria (si tira reactiva positiva)*
- *Índice de presión arterial tobillo-brazo*
- *Oftalmoscopia*
- *Test de tolerancia oral a la glucosa (si glucemia basal > 5.6 mmol/l – 100 mg/dl)*
- *Automedidas domiciliarias y monitorización ambulatoria de 24 horas de presión arterial*
- *Medición de la velocidad de la onda del pulso (si está disponible)*

Evaluación ampliada (ámbito del especialista)

- *Búsqueda adicional de afectación cerebral, cardíaca, renal y vascular. Obligatoria en la hipertensión complicada*
- *Búsqueda de hipertensión secundaria cuando lo sugiera la historia, exploración física o test de rutina: determinación de renina, aldosterona, corticosteroides, catecolaminas en plasma y/o orina, arteriografías, ecografía renal y suprarrenal, TAC, RNM*

El conjunto mínimo de pruebas de laboratorio necesarias sigue siendo tema de debate. En el contexto bastante homogéneo de los países europeos, donde la enfermedad cardiovascular constituye la principal causa de morbimortalidad, se deberían considerar como rutinarias las siguientes pruebas: glucosa en ayunas, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos (en ayunas), ácido úrico, creatinina, potasio, hemoglobina y hematocrito, análisis

de orina mediante tira reactiva que permita la detección de microalbuminuria, examen microscópico de la orina y electrocardiograma.

La creatinina sérica es una medida poco exacta de la función renal. Sin embargo, incluso pequeñas elevaciones pueden indicar un importante daño renal, con elevación del riesgo cardiovascular. Los valores de creatinina sérica deberían utilizarse también para estimar el aclaramiento de creatinina, a través de la fórmula de Cockcroft-Gault, o la tasa de filtración glomerular mediante la fórmula MDRD simplificada (51,52). Se trata de procedimientos sencillos que permiten identificar pacientes con filtrado glomerular disminuido y aumento del riesgo cardiovascular, pero en los cuales las cifras de creatinina todavía permanecen en el rango de normalidad (ver también sección 3.6.3). Cuando la glucosa plasmática es ≥ 5.6 mmol/l (100 mg/dl), se recomienda obtener una glucosa post-sobrecarga (test de tolerancia a la glucosa) (168). El hallazgo repetido de glucosa en ayunas ≥ 7.0 mmol/l (126 mg/dl) o un test de tolerancia oral a la glucosa anormal se considera indicativo de diabetes mellitus (168). Aunque se ha descrito que la proteína C reactiva ultrasensible (PCRus) predice la incidencia de episodios cardiovasculares en varias situaciones clínicas (169), no se conoce bien qué valor añadido aporta a la hora de determinar el riesgo cardiovascular total (170), con la excepción de los pacientes con síndrome metabólico, en los que los valores de PCRus se asocian con un marcado incremento posterior del riesgo (171,172). El valor de otros marcadores inflamatorios (fibrinógeno, citoquinas, homocisteína, péptido natriurético cerebral, etc.) (173) en la estratificación del riesgo cardiovascular es objeto de investigación actual, y por el momento no puede recomendarse su medición como guía clínica en la hipertensión.

3.5 ANÁLISIS GENÉTICOS

En los hipertensos se encuentra con frecuencia una historia familiar de presiones arteriales elevadas, lo que sugiere un papel de la herencia en la patogenia de la hipertensión. La hipertensión esencial es un desorden muy heterogéneo, apuntando a una etiología multifactorial y anomalías poligénicas (174,175). Variantes de algunos genes podrían hacer a un individuo sensible a determinados factores ambientales. En humanos se reconocen mutaciones en genes codificados por los principales sistemas de control de la presión arterial, pero no se conoce aún bien su papel en la patogenia de la hipertensión esencial. Por otra parte, la predisposición genética del paciente podría influir en las enzimas que metabolizan los fármacos y, por tanto, en la eficacia y los efectos secundarios de los antihipertensivos. Existen ejemplos recientes de estudios de farmacogenética y farmacogenómica que abordan estos temas, como se ha revisado recientemente (176). Además, se han descrito varias formas monogénicas raras de hipertensión, como el aldosteronismo remediable con glucocorticoides, el síndrome de Liddle y otros, en las que una simple mutación en un gen explica la patogenia de la hipertensión y orienta a la mejor modalidad de tratamiento (177).

3.6 BÚSQUEDA DE AFECTACIÓN SUBCLÍNICA DE ÓRGANOS DIANA (CUADRO 7)

Debido a la importancia de la afectación subclínica de órganos diana como un estado intermedio del continuo de la enfermedad vascular, y como determinante del riesgo

cardiovascular promedio, deben buscarse detenidamente signos de afectación orgánica.

Cuadro 7: Detección de daño orgánico subclínico

Debido a la importancia del daño orgánico subclínico como un estado intermedio en el continuo de la enfermedad vascular y como determinante del riesgo cardiovascular total, deben buscarse con detenimiento signos de afectación orgánica mediante las técnicas adecuadas:

1. Corazón: el electrocardiograma debe formar parte de la valoración básica de todos los sujetos con presión arterial elevada, con objeto de detectar hipertrofia ventricular izquierda, patrones de sobrecarga, isquemia y arritmias. El ecocardiograma se recomienda cuando se requiera una detección más sensible de la hipertrofia ventricular izquierda. Mediante ecocardiografía pueden definirse patrones geométricos, entre los cuales el de hipertrofia concéntrica comporta el peor pronóstico. La disfunción diastólica puede valorarse por doppler transmitral.
2. Vasos sanguíneos: se recomienda la exploración ecográfica de las arterias carótidas cuando se considere que la detección de hipertrofia vascular o aterosclerosis asintomática pueda resultar útil. La rigidez de las grandes arterias (responsable de hipertensión sistólica aislada en ancianos) puede determinarse midiendo la velocidad de la onda del pulso. La recomendación de esta prueba podría ser más amplia si su disponibilidad fuera mayor. Un índice tobillo-brazo disminuido indica arteriopatía periférica avanzada.
3. Riñón: el diagnóstico de afectación renal hipertensiva se basa en la demostración de una función renal disminuida o de una excreción de albúmina urinaria elevada. La estimación a partir de la creatinina sérica de la tasa de filtración glomerular (fórmula MDRD, calculada con la edad, sexo y etnia) o del aclaramiento de creatinina (fórmula de Cockcroft-Gault, calculada además con el peso) debe ser un procedimiento habitual. En todos los hipertensos debe investigarse con tiras reactivas la presencia de proteínas en orina, y, en caso negativo, se deben investigar concentraciones menores de proteínas (microalbuminuria) mediante la determinación del cociente albúmina creatinina en orina.
4. Fondo de ojo: se recomienda su exploración sólo en la hipertensión grave. Cambios ligeros en los vasos retinianos son muy poco específicos, excepto en jóvenes. Únicamente las hemorragias, exudados y edema de papila, presentes sólo en la hipertensión grave, se asocian con un mayor riesgo cardiovascular.
5. Cerebro: en los hipertensos no son raros los infartos cerebrales silentes, infartos lacunares, microhemorragias y lesiones de la sustancia blanca, que pueden detectarse mediante TAC o RNM. Su coste y disponibilidad impiden el uso indiscriminado de estas técnicas. En hipertensos ancianos, los test cognitivos pueden ser de ayuda para detectar un deterioro cerebral inicial.

En la Tabla 4 se resumen la disponibilidad, valor pronóstico y coste de los distintos procedimientos para detectar daño orgánico subclínico.

Hay que destacar que actualmente disponemos de abundantes pruebas sobre el papel crucial del daño orgánico subclínico en la determinación del riesgo cardiovascular de individuos con y sin hipertensión.

1. Se ha descrito repetidamente que la microalbuminuria se asocia a una mayor incidencia de enfermedad cardiovascular no sólo en diabéticos, sino también en no diabéticos (178-184). Además, se ha documentado un riesgo mayor para valores de proteinuria inferiores a los que definen la microalbuminuria (181,182,185,186).
2. Se ha confirmado el papel pronóstico adverso de la hipertrofia ventricular izquierda (187-189), así como del grosor íntima-media carotídeo (190-193), y se ha comprobado que su prevalencia en los hipertensos habituales es mucho mayor de la encontrada cuando sólo se practican exploraciones de rutina (194). Sin exploraciones ecográficas para hipertrofia ventricular izquierda y grosor vascular o placas, pueden clasificarse erróneamente como de bajo o moderado riesgo adicional más del 50% de los hipertensos, cuando la presencia de daño cardíaco o vascular los clasificaría en un grupo de mayor riesgo (194).
3. Analizando retrospectivamente ensayos prospectivos (57-61,195) se ha comprobado que las reducciones de la proteinuria y de la hipertrofia ventricular izquierda inducidas por el tratamiento se acompañan de una menor incidencia de episodios cardiovasculares, lo que sugiere que la determinación del daño orgánico es aconsejable no sólo para cuantificar inicialmente el riesgo cardiovascular, sino también para monitorizar la protección debida al tratamiento.

Por estos motivos, las presentes guías, al igual que las de 2003 (3), dedican una sección especial para discutir las evidencias sobre el riesgo que representan las alteraciones de varios órganos y los métodos para su detección. En general, la detección de microalbuminuria debe considerarse hoy día como un procedimiento habitual en todos los hipertensos, así como en personas con síndrome metabólico, incluso en casos de presión arterial normal-alta. El ecocardiograma y la ecografía vascular pueden considerarse recomendables, sobre todo en pacientes en los que no se detecte daño orgánico en exploraciones básicas como el electrocardiograma, y en ancianos, en los cuales es frecuente la hipertrofia cardíaca y la enfermedad arterial. También puede obtenerse información útil sobre el daño vascular midiendo la rigidez arterial mediante la velocidad de la onda del pulso. Sin embargo, esta técnica no está suficientemente extendida en la actualidad, por lo que la información que proporciona, aunque deseable, es difícil de conseguir.

Los métodos para valorar el daño orgánico se describen con detalle a continuación.

3.6.1 CORAZÓN

El electrocardiograma debe formar parte de la valoración básica en todos los hipertensos. Aunque su sensibilidad para detectar hipertrofia ventricular izquierda es baja, una hipertrofia manifestada por un índice de Sokolow-Lyon (SV1+RV5-6) > 38 mm o por criterios de Cornell (producto voltaje-duración QRS > 2440 mm*ms) constituye un predictor independiente de episodios cardiovasculares (187). Su empleo como marcador de afectación cardíaca, así como de la regresión de ésta con el tratamiento es de utilidad, al menos en pacientes mayores de 55 años (195,196). El electrocardiograma también puede servir para detectar patrones de sobrecarga ventricular (que se sabe indican un riesgo mayor) (187), isquemia, anomalías de la

conducción y arritmias, incluyendo la fibrilación auricular, no rara en hipertensos. El Holter electrocardiográfico está indicado en la hipertensión cuando se detectan arritmias o episodios isquémicos. También puede aportar información sobre una variabilidad reducida de la frecuencia cardíaca, que puede ocurrir en la hipertensión grave (72). Sin embargo, no se ha probado el significado pronóstico negativo de este hallazgo en la hipertensión, aunque sí en la insuficiencia cardíaca y tras un infarto de miocardio (197-199).

Aunque no libre de limitaciones técnicas (variabilidad entre observadores, baja calidad de las imágenes en pacientes obesos o con enfermedad pulmonar obstructiva, etc.), el ecocardiograma es más sensible que el electrocardiograma para diagnosticar la hipertrofia ventricular izquierda (200) y predecir el riesgo cardiovascular (188), y puede ser útil para estratificar de forma más exacta el riesgo promedio y decidir el tratamiento (194). Un estudio adecuado incluye mediciones del tabique interventricular, grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo y diámetro telediastólico, con cálculo de la masa ventricular izquierda según las fórmulas apropiadas (201). Aunque la relación entre índice de masa ventricular izquierda y riesgo cardiovascular es continua, se aceptan umbrales de 125 g/m² en hombres y 110 g/m² en mujeres como estimación prudente de hipertrofia ventricular izquierda. Tanto la hipertrofia concéntrica (ratio pared/radio \geq 0.42 con una masa ventricular izquierda aumentada) (202), como la hipertrofia excéntrica (ratio pared/radio $<$ 0.42 con una masa ventricular izquierda aumentada) y el remodelado concéntrico (ratio pared/radio \geq 0.42 con masa ventricular izquierda normal) tienen capacidad predictora de la incidencia de enfermedad cardiovascular, pero la hipertrofia concéntrica es la condición que más incrementa dicho riesgo (203,204).

Adicionalmente, la ecocardiografía permite valorar la función sistólica del ventrículo izquierdo. Se ha propuesto que tanto la fracción de eyección como el acortamiento fraccional endocárdico y central pueden servir como predictores adicionales de episodios cardiovasculares (205,206). El llenado diastólico ventricular izquierdo (una medida de la también denominada "función diastólica") puede valorarse también a partir del cociente entre las ondas E y A de la velocidad del flujo transmitral, del inicio de la relajación diastólica o del flujo venoso pulmonar hacia la aurícula izquierda, medidas por Doppler (207). También puede obtener información de utilidad a partir de imágenes Doppler del anillo lateral mitral (208). Todas estas mediciones son muy interesantes actualmente porque se sabe que una parte importante (aproximadamente la mitad) de los fallos cardíacos pueden ser atribuidos a "disfunción diastólica", con escasa o ninguna alteración de la función sistólica, y que la llamada "insuficiencia cardíaca diastólica" es una condición de mal pronóstico (209). Las alteraciones en la función diastólica son frecuentes en los hipertensos, y pueden estar presentes en al menos uno de cada cuatro hipertensos ancianos (210). Dichas alteraciones pueden ocurrir sin alteraciones de la función sistólica, e incluso sin hipertrofia ventricular izquierda. Existen pruebas de que la disfunción diastólica aumenta el riesgo de fibrilación auricular (211). Además, se ha descrito en dos estudios que la disfunción diastólica predice el desarrollo de insuficiencia cardíaca (206) y se asocia con una mayor mortalidad por todas las causas (212), aunque en otro estudio no se pudo demostrar que dicha asociación fuera independiente de otras variables relacionadas (213). Por último, el ecocardiograma aporta información sobre la

presencia y el grado de crecimiento auricular izquierdo, que se ha relacionado con el riesgo de fibrilación auricular, enfermedad cardiovascular y muerte (214-216). También pueden obtenerse datos sobre defectos segmentarios de contracción en la pared ventricular izquierda debidos a isquemia o infarto previo.

Otros procedimientos diagnósticos cardiacos como la resonancia nuclear magnética, gammagrafía, pruebas de esfuerzo y coronariografía se reservan para indicaciones específicas. Una radiografía de tórax puede tener utilidad diagnóstica adicional en casos de disnea, o cuando se desea obtener información sobre la vascularización pulmonar o sobre las grandes arterias intratorácicas, pero, en general, es un procedimiento diagnóstico obsoleto para identificar la cardiopatía hipertensiva.

En los últimos años ha surgido gran interés en la posibilidad de valorar el grado de fibrosis cardiaca, con objeto de mejorar la capacidad de la masa ventricular izquierda a la hora de predecir resultados. Se han utilizado técnicas basadas en la reflectividad de imágenes ecográficas cardiacas (217,218). Variaciones cíclicas en la dispersión de la señal pueden reflejar hasta cierto punto las propiedades contráctiles del miocardio más que el contenido de colágeno, mientras que la reflectividad se relaciona más directamente con la fibrosis medida histológicamente. Por ecoreflectividad se ha demostrado que en la hipertrofia ventricular izquierda puede variar la composición tisular, y que los fármacos que favorecen su regresión pueden diferir en la capacidad de reducción de la fibrosis (219). Hasta el momento, la medida más exacta de la composición tisular cardiaca es aportada por la resonancia nuclear magnética, aunque su elevado coste impide su utilización a gran escala. Se está investigando también marcadores circulantes del contenido colágeno tisular (219), pero los procedentes del tejido cardiaco son pocos.

3.6.2 VASOS SANGUÍNEOS

Se dispone de varias pruebas de cribado no invasivas para identificar anomalías en la estructura y función de las grandes arterias en la hipertensión. La exploración ecográfica de las carótidas con medida del grosor de la íntima-media (“Intima-media thickness”) (IMT) o la presencia de placas pueden predecir la incidencia tanto de ictus como de infarto de miocardio (190-193). Aunque la relación entre el IMT carotideo y los episodios cardiovasculares es continua, un IMT > 0.9 mm en arterias carótidas comunes puede considerarse, en general, como una estimación prudente de anormalidad. La exploración aislada de las carótidas comunes (una localización infrecuente de aterosclerosis) probablemente sólo permita demostrar hipertrofia vascular, por lo que la detección de aterosclerosis requerirá también la exploración de la bifurcación y/o carótidas internas, donde son más frecuentes las placas (220-222). La presencia de una placa puede identificarse por un IMT > 1.3 ó 1.5 mm, o por un aumento focal del grosor de 0.5 mm o del 50% del IMT circundante (220-222). Hay pruebas de que en hipertensos no tratados, sin datos de daño orgánico con las exploraciones básicas, son frecuentes dichas alteraciones, y la ecografía carotidea puede detectarlas a menudo, haciendo más exacta la estratificación del riesgo (194). La afectación arterial también puede ser sospechada por el hallazgo de un índice de presión arterial tobillo-brazo < 0.9, utilizando una

sonda Doppler continua y un manómetro de presión arterial. Un índice tobillo-brazo disminuido indica enfermedad arterial periférica y, por lo general, aterosclerosis avanzada (56), mientras que la medida del IMT carotídeo permite detectar cambios más precoces (220). Sin embargo, un índice tobillo-brazo disminuido se relaciona con el desarrollo posterior de angina, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, necesidad de cirugía de revascularización coronaria, ictus y cirugía vascular carotídea o periférica (15,223-226), y supone un riesgo adicional en los pacientes con enfermedad coronaria multivaso (227).

En los últimos 10 años, se han recopilado importantes conocimientos sobre la rigidez de las grandes arterias y el fenómeno de la reflexión de la onda del pulso, que se han identificado como el principal determinante fisiopatológico de la hipertensión sistólica aislada y el incremento de la presión del pulso (228). La medición de la rigidez arterial a través de los cambios en el diámetro vascular relacionados con los cambios en la presión arterial es compleja, y no disponible para su utilización en la práctica clínica. Por el contrario, la medición de la velocidad de la onda del pulso carótido-femoral proporciona una valoración exhaustiva y no invasiva de la rigidez arterial, que es lo suficientemente sencilla y exacta como para considerarla un procedimiento diagnóstico (28). La razón de ello es que esta medida tiene un valor predictivo independiente en hipertensos esenciales no complicados sobre la mortalidad cardiovascular y por todas las causas, los episodios coronarios y los ictus (54,55,229,230). Si bien la relación entre rigidez aórtica y estos episodios es continua, se postula que un valor > 12 m/s en hipertensos de edades medias constituye una estimación prudente de alteraciones significativas en la función aórtica. Aunque una utilización más extendida de la velocidad de la onda del pulso y el “augmentation index” puede añadir más exactitud a la valoración del daño arterial, la disponibilidad de esta técnica está muy limitada a centros de investigación.

Como se muestra en la **Tabla 4**, otros métodos para detectar daño vascular no pueden ser admitidos para su uso clínico, por varios motivos. En muestras de tejido subcutáneo obtenidas mediante biopsia glútea puede medirse un aumento en la ratio pared-luz de las arterias pequeñas. Estas mediciones pueden demostrar alteraciones precoces en la diabetes e hipertensión (231,234), con valor predictivo sobre la morbimortalidad cardiovascular (235), pero su carácter invasivo las hace inapropiadas para su uso general. El aumento del calcio coronario, cuantificado por tomografía cardíaca de alta resolución, se ha validado también como predictor de enfermedad cardiovascular (236), pero su disponibilidad limitada y el elevado coste de la técnica suponen un serio problema. La disfunción endotelial predice resultados finales en varios procesos cardiovasculares (237,238), aunque los datos en la hipertensión son aún bastante escasos (239). Además, las técnicas disponibles para investigar la respuesta endotelial a distintos estímulos son invasivas, laboriosas y necesitan mucho tiempo. Por último, estos métodos no están aún bien estandarizados, y no se tiene la certeza de que la función endotelial medida en un órgano sea representativa de la del resto del lecho vascular. Por tanto, no se puede recomendar actualmente la valoración de la función endotelial en la evaluación del hipertenso. No obstante, estudios actuales sobre marcadores circulantes de la actividad endotelial, así como progenitores de las células endoteliales, aportan resultados prometedores (240), y en el futuro podríamos disponer de pruebas más

sencillas o de marcadores de daño o disfunción endotelial. Esto favorecería el estudio prospectivo de su valor pronóstico a mayor escala y un uso clínico más extendido.

3.6.3 RIÑÓN

El diagnóstico de daño renal inducido por la hipertensión se basa en el hallazgo de una función renal disminuida y/o la detección de una excreción renal de albúmina elevada (241). La insuficiencia renal se clasifica actualmente según la tasa de filtración glomerular estimada, calculada mediante la fórmula MDRD abreviada a partir de la creatinina sérica, edad, sexo y etnia (52). Valores inferiores a 60 ml/min/1.73 m² indican enfermedad renal crónica en estadio 3, mientras que valores por debajo de 30 y 15 ml/min/1.73 m² indican enfermedad renal crónica en estadios 4 y 5, respectivamente (242). La fórmula de Cockcroft-Gault estima el aclaramiento de creatinina, a partir de la creatinina sérica, edad, sexo y peso corporal (51). Esta última es válida en el rango > 60 ml/min, pero sobreestima el aclaramiento de creatinina en los estadios 3 a 5 de insuficiencia renal crónica (242). Ambas fórmulas ayudan a detectar afectación ligera de la función renal aún con cifras de creatinina dentro del rango normal (242). Una reducción de la tasa de filtración glomerular y un incremento del riesgo cardiovascular puede inferirse también a partir de niveles séricos de cistatina C elevados (243).

Cuando se inicia o se intensifica el tratamiento farmacológico antihipertensivo puede aparecer un ligero aumento de la creatinina sérica (por encima del 20%), que no debe ser tenido en cuenta como signo de deterioro renal progresivo. Frecuentemente se encuentra también hiperuricemia en hipertensos no tratados (sobre todo en la preeclampsia), y ésta se correlaciona con flujo renal reducido y con la presencia de nefroesclerosis (244).

Mientras que el aumento de creatinina o la disminución de la tasa estimada de filtración glomerular (o aclaramiento de creatinina) apunta hacia una alteración de la filtración glomerular, el aumento en la excreción urinaria de albúmina apunta hacia un trastorno en la barrera de filtrado glomerular. Se ha comprobado que la microalbuminuria (ver Tabla 2) predice el desarrollo de nefropatía diabética establecida, tanto en diabéticos de tipo 1 como de tipo 2 (245), mientras que la presencia de proteinuria manifiesta indica generalmente la existencia de daño parenquimatoso renal establecido (246). En hipertensos con y sin diabetes, la microalbuminuria predice episodios cardiovasculares (178-186,247), incluso con valores por debajo de los umbrales considerados en la actualidad (248). En varios estudios se ha descrito una relación continua entre mortalidad, cardiovascular y no cardiovascular, y cocientes albúmina/creatinina en orina \geq 3.9 mg/g en hombres y 7.5 mg/g en mujeres (185,186). Por ello, el término microalbuminuria puede inducir a error (también porque falsamente puede sugerir un menor daño), y debería sustituirse por “albuminuria de bajo grado” (248). La microalbuminuria puede medirse en muestras puntuales de orina (las muestras nocturnas o de 24 horas no se aconsejan debido a los problemas que ocasiona la recogida de orina) calculando el índice albúmina/creatinina en orina (242). Las tiras reactivas clásicas detectan cifras de albúmina por encima de 300 mg/g de creatinina, y las tiras para microalbuminuria cifras por encima de 30 mg/g. Se están investigando nuevas tiras reactivas para rangos más bajos.

Como conclusión, en la hipertensión es frecuente encontrar una función renal alterada, expresada como cualquier anomalía de las mencionadas anteriormente, constituyendo ésta un potente predictor de muerte y de futuros episodios cardiovasculares, incluso en los pacientes tratados (179,249-253). De ahí que se recomiende estimar la tasa de filtración glomerular y detectar (con tiras reactivas) la presencia de proteínas en la orina en todos los hipertensos. En los pacientes con resultado negativo de las tiras reactivas debe determinarse en muestras ocasionales de orina la albuminuria de bajo grado, utilizando cualquiera de los métodos comerciales validados, al menos dos veces en distintas ocasiones. La albuminuria debe referirse a la excreción urinaria de creatinina, aplicando criterios específicos de sexo.

3.6.4 OFTALMOSCOPIA

A diferencia de lo que ocurría en los años treinta, cuando Keith, Wagener y Barker clasificaron los cambios retinianos de la hipertensión en cuatro grados (254), hoy día la mayoría de los hipertensos presenta dichos cambios tardíamente, y las hemorragias o exudados (grado 3) y el papiledema (grado 4) se observan con muy poca frecuencia. Los cambios de grado 1 (estrechamiento arteriolar focal o generalizado) y de grado 2 (cruces arterio-venosos), por el contrario, son mucho más frecuentes que los marcadores de daño con significación clínica documentada (hipertrofia ventricular izquierda, placas carotídeas y microalbuminuria) (255), pero la capacidad pronóstica de tales cambios ligeros de retinopatía detectados en la oftalmoscopia es cuestionable (255-257). Esto se debe a que dichos cambios parecen ser alteraciones arteriulares muy poco específicas, excepto quizá en pacientes jóvenes, en los cuales debe tenerse en cuenta cualquier desviación de la completa normalidad retiniana. Por el contrario, los grados 3 y 4 se asocian a un mayor riesgo de episodios cardiovasculares (258,259). Se han desarrollado y estudiado métodos más selectivos para investigar de forma objetiva el daño ocular en la hipertensión (260). Por ejemplo, pueden analizarse retinografías digitales mediante programas semiautomatizados para cuantificar las propiedades geométricas y topográficas del árbol arteriolar y venular. Con este método se han identificado alteraciones topográficas de los vasos retinianos relacionadas con la hipertensión (261) y se ha demostrado que el estrechamiento de las arteriolas y vénulas de la retina puede ser previo al desarrollo de hipertensión (262,263). Sin embargo, su uso está aún limitado a la investigación.

3.6.5 CEREBRO

En pacientes que han sufrido un ictus, las técnicas de imagen permiten el mejor diagnóstico de la existencia, naturaleza y localización de la lesión (264,265). La tomografía computerizada craneal (TC) es el procedimiento estándar para el diagnóstico del ictus, pero, con la excepción del reconocimiento temprano de una hemorragia intracraneal, está siendo sustituida progresivamente por técnicas de imagen de resonancia magnética (RM). La RM con imágenes ponderadas de difusión permite identificar lesiones isquémicas en los primeros minutos tras la oclusión arterial. Además, la RM, sobre todo con secuencias de atenuación de líquido FLAIR (“fluid attenuated inversion recovery”), es mucho más sensible que la TC para detectar infartos cerebrales silentes, que en su gran mayoría son pequeños y profundos (infartos lacunares).

Varios estudios han demostrado que los pequeños infartos cerebrales silentes, las microhemorragias y las lesiones de la sustancia blanca detectadas por RM no son raras en la población general (266,267), y que su prevalencia aumenta con la edad y con la hipertensión y se asocia con un mayor riesgo de ictus, deterioro cognitivo y demencia (267-269). Tanto la disponibilidad como argumentos derivados de su coste no permiten la utilización generalizada de la RM en la valoración de los hipertensos ancianos, pero debería investigarse la presencia de infartos cerebrales silentes en todo hipertenso con alteraciones neurológicas, sobre todo con pérdida de memoria. Puesto que el deterioro cognitivo en el anciano está relacionado, al menos en parte, con la hipertensión (270-272), deben utilizarse los test de evaluación cognitiva disponibles en la evaluación clínica del hipertenso anciano.

4 EVIDENCIAS SOBRE EL MANEJO TERAPÉUTICO DE LA HIPERTENSIÓN

4.1 INTRODUCCIÓN

Las recomendaciones sobre terapia de hipertensión son precedidas por unas consideraciones sobre la fuerza de las pruebas disponibles de los beneficios asociados al tratamiento antihipertensivo, así como los beneficios comparativos de varias clases de fármacos. Hay consenso de amplios estudios aleatorizados que miden eventos fatales y no fatales, y que representan el nivel de la fuerza de la evidencia disponible. Se reconoce comúnmente, sin embargo, que los eventos basados en ensayos aleatorizados tienen también sus limitaciones (3,273,274).

Esto incluye la necesidad de seleccionar ancianos u otro tipo de pacientes de alto riesgo para maximizar el número de eventos recolectados y, en consecuencia, la potencia de los estudios, lo que implica que los pacientes sin complicaciones, jóvenes y de bajo riesgo estén pobremente representados, con la triste consecuencia de que solo está disponible una información directa pequeña sobre los beneficios del tratamiento en la mayoría de la población hipertensa. Además, los programas terapéuticos de los estudios frecuentemente divergen de la práctica terapéutica usual debido a que la aleatorización de los fármacos al comienzo de los estudios se continúa, incluso en ausencia de descenso de la presión arterial, mientras que en la práctica habitual de los médicos no se continúa prescribiendo el fármaco si éste no es efectivo; de esta forma en los estudios, pero no en la práctica, los beneficios que ocurren en los sujetos seleccionados para el tratamiento se diluyen por la ausencia de beneficio en los que no responden.

Quizá la limitación más importante es la necesaria corta duración de un estudio (en la mayoría de los casos 4 ó 5 años) mientras que la expectativa adicional de vida, y por tanto la expectativa de duración del tratamiento para hipertensos de mediana edad, es de 20 a 30 años. Los beneficios terapéuticos a largo plazo y la diferencia de beneficios entre las diferentes clases de fármacos, se han investigado recientemente en observaciones prolongadas de los pacientes después de finalizados los estudios (275,276), pero sólo puede hacerse de forma no controlada, lo que limita la validez de los resultados.

Una aproximación a la valoración del beneficio del tratamiento es el uso de resultados finales intermedios como el daño en órganos diana. La evidencia de los estudios que usan estos resultados finales no puede tener el mismo peso que los basados en resultados “duros” (infarto de miocardio fatal y no fatal ó ictus, y mortalidad cardiovascular ó por todas las causas). Sin embargo, un amplio cuerpo de evidencias han demostrado que algunas medidas de daño orgánico subclínico tienen un fuerte valor predictivo de posteriores eventos fatales y no fatales, y que los cambios en proteinuria e hipertrofia ventricular en eco ó electrocardiografía inducida por el tratamiento son predictivas de una reducción en resultados finales “duros” (ver Secciones 3.6 y 4.5). Así, y considerando simplemente que los eventos no pueden ocurrir en un sistema cardiovascular saludable y que deberían siempre ir precedidos por alteraciones en la estructura ó función de los órganos, toma esta aproximación como única

variable, y así ha sido considerada la información de los estudios usando los órganos diana como resultados finales. De igual forma, un acercamiento valioso para extender la evidencia del beneficio del tratamiento a largo plazo, se usa como resultado final la incidencia de empeoramiento de enfermedades con impacto pronóstico adverso como la diabetes, hipertensión, desórdenes metabólicos y enfermedad renal terminal. La enfermedad renal terminal está asociada con un sorprendente incremento de riesgo cardiovascular (186,277) y ha sido usado en efecto como resultado final en algunos ensayos terapéuticos. La diabetes de nuevo diagnóstico está siendo también usada como resultado final intermedio, y su valor predictivo se discute en profundidad en la sección 4.5.5.

Finalmente, cuando se han utilizado, la información proporcionada por los metaanálisis ha sido considerada con atención, pero los metaanálisis no han sido considerados los mejores niveles representativos de evidencia. En efecto, aunque los metaanálisis tienen una potencia mucho mayor que los ensayos individuales y pueden proporcionar medidas medias útiles de los efectos del tratamiento, también tienen sus limitaciones. Son por definición, análisis post-hoc, y los estudios incluidos en ellos se eligen frecuentemente de forma arbitraria ó no son homogéneos, no siempre susceptibles de ser valorados por pruebas estadísticas. Por tanto, los datos de metaanálisis han sido criticados, al igual que otras fuentes de información.

4.2 ESTUDIOS BASADOS EN EVENTOS QUE COMPARAN TRATAMIENTO ACTIVO Y PLACEBO

Los estudios aleatorizados controlados con placebo que investigan los beneficios del descenso de la presión arterial han sido numerosos y han tenido resultados claros (278-291). Han sido incluidos en algunos metaanálisis que se han basado en un amplísimo número de pacientes (10,292-299). Los resultados se pueden resumir como sigue: 1) El tratamiento antihipertensivo consigue significativas reducciones de morbilidad cardiovascular mientras que tienen menos significación en todas las causas de mortalidad; 2) El beneficio también se ha visto en edades avanzadas, incluyendo pacientes con hipertensión sistólica aislada; 3) La reducción proporcional de riesgo cardiovascular es similar en hombres y mujeres, y el tratamiento tuvo efecto beneficioso en población caucásica, asiática y negros, lo que sugiere que está presente en varios grupos étnicos; 4) con respecto a la causa específica de los eventos el tratamiento antihipertensivo se asocia con mayor reducción en riesgo de ictus fatal y no fatal (sobre 30-40%), y aunque en menor grado (sobre un 20%), los eventos coronarios también se redujeron. Finalmente, el tratamiento parece causar una amplia reducción de la incidencia de insuficiencia cardíaca.

Los metaanálisis de estudios controlados con placebo también han sido dirigidos separadamente del efecto del tratamiento con diferentes fármacos, aunque la comparación es dificultosa debido a la diferencia en la variabilidad en la presión arterial entre tratamiento activo y placebo en varios estudios. Los resultados globales, sin embargo, muestran un efecto beneficioso en la morbilidad cardiovascular, así como en las causas de eventos específicos, cuando se utilizó un diurético tiazídico ó un β -bloqueante como primer fármaco.

Los efectos beneficiosos, sin embargo, también se han mostrado cuando el tratamiento se inició con un calcioantagonista ó un IECA (292,293).

La demostración de los efectos beneficiosos del descenso de la presión arterial ha cuestionado la realización de estudios controlados con placebo según los diseños previos, es decir, con un grupo placebo no tratado. Por este motivo, en los estudios más recientes, los fármacos bajo investigación se compararon con placebo en grupos de pacientes ya tratados con otros antihipertensivos. Esto ha proporcionado evidencias adicionales del efecto beneficioso de varios fármacos hipotensores, documentando también que el beneficio puede ser sustancial incluso cuando las reducciones de presión arterial son pequeñas y que la presión arterial inicial estaba por debajo del corte tradicional definido para la hipertensión. En el estudio HOPE, en pacientes con alto riesgo cardiovascular (la mayoría por historia de infarto de miocardio) y por consiguiente con múltiples fármacos, la administración de ramipril produjo una modesta reducción de la presión arterial (unos 3 mmHg en la presión sistólica) y una clara reducción (-22%) en la incidencia de eventos cardiovasculares comparativamente con el grupo placebo (300). En el estudio FEVER, el calcioantagonista felodipino se comparó con placebo en pacientes hipertensos de riesgo moderado cuya presión arterial se había situado por debajo de 160/90 mmHg con terapia de base (301). En el grupo de felodipino en el que se consiguieron valores ligeramente menores que en el grupo placebo (-3.5/-1.5 mmHg) la incidencia de consecuencias cardiovasculares se redujo significativamente sobre un 28 %. En el estudio EUROPA (302), en pacientes con enfermedad coronaria (y por tanto con múltiples fármacos), el descenso de presión arterial (-5/-2 mmHg) por un IECA (perindopril con la posible adición de indapamida) se acompañó de efectos cardiovasculares beneficiosos comparado con placebo, independientemente del valor de la presión arterial inicial. En el estudio ACTION, en pacientes con angina de pecho, se obtuvo un modesto descenso de presión arterial con nifedipino de liberación lenta y en los mismos niveles que otros agentes, también redujo la incidencia de eventos cardiovasculares comparado con placebo, aunque solo en el subgrupo con hipertensión basal (303,304). En el estudio CAMELOT también se observó una reducción de eventos cardiovasculares en pacientes coronarios tratados en los que la suma de amlodipino disminuyó la presión arterial comparado con placebo (305). Sorprendentemente, otro estudio en pacientes coronarios y con similares diferencias de presión arterial en el que se comparó un IECA con placebo, no mostró ningún beneficio (306).

Un enfoque similar se ha usado para estudiar nuevos fármacos como los ARA. En el estudio SCOPE (307) en pacientes hipertensos ancianos (edad > 70 años) el ARA candesartán, frecuentemente administrado junto a un diurético, redujo la presión arterial más modestamente que el placebo junto a una terapia convencional con un diurético (diferencia 3.2/1.6 mmHg), con una reducción acompañante en ictus no fatal. En los estudios RENAAL e IDNT en hipertensos con diabetes tipo 2 y nefropatía, la adición del ARA losartán (308) e irbesartán (309) al nivel de múltiples terapias antihipertensivas enlentecieron la progresión de enfermedad renal (consecuencia-resultados primario), mientras que no mostró efectos beneficiosos significativos en la mayoría de consecuencias secundarias cardiovasculares, para la evaluación de lo que, sin embargo, los estudios no tuvieron la suficiente potencia. No obstante, cuando estos dos estudios fueron combinados en un metaanálisis, se encontró una

reducción significativa de morbilidad cardiovascular en el grupo del ARA (310). Podemos así concluir que el descenso de presión arterial por un ARA es también beneficioso.

4.3 ESTUDIOS BASADOS EN EVENTOS COMPARANDO MAYOR Ó MENOR DESCENSO DE LA PRESIÓN ARTERIAL

La mayoría de la información disponible aún se basa en los amplios estudios de este tipo como el estudio HOT (311), pero hay también datos disponibles de pequeños estudios, la mayoría en diabéticos. Los datos de cinco estudios con unos 22.000 pacientes han sido incluidos en el metaanálisis del Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' (BPLTT) Collaboration (292,296). Los resultados muestran beneficios significativos con un mayor descenso de la presión arterial sobretodo en ictus y eventos cardiovasculares mayores que son importantes, sobre todo en pacientes diabéticos. Informaciones posteriores pueden obtenerse de recientes estudios controlados con placebo (ver más abajo), en los que el grupo placebo recibió con frecuencia una terapia antihipertensiva algo menos intensa. Finalmente, algunas evidencias indirectas las proporcionan estudios como el HDFP (312), que comparó regímenes de tratamiento activo, pero insuficientes para conseguir presiones arteriales iguales en las distintas ramas de tratamiento. Invariablemente, un descenso de presión arterial se acompañó, al menos, de una tendencia a menos ictus (ver Sección 4.4)

4.4 ESTUDIOS BASADOS EN EVENTOS COMPARANDO DIFERENTES TRATAMIENTOS ACTIVOS

Tras la publicación de la Guía ESH/ESC 2003 se publicó un amplio metaanálisis de estudios comparando regímenes activos (220,222,313-327) por la colaboración BPLTT (292). Hemos tomado este metaanálisis como base para la discusión siguiente. Sin embargo, también hemos discutido los resultados de estudios más recientes no incluidos en el BPLTT y criticamos algunos de los problemas inherentes en algunos de estos estudios y en sus varios tipos de análisis (328,329).

En efecto, estos estudios proporcionan importante información sobre la eficacia relativa de varias clases de antihipertensivos, pero su correcta interpretación es frecuentemente dificultada por la imposibilidad de conseguir valores de presión arterial comparables con los diferentes tratamientos. Lo cierto es que las diferencias son comúnmente pequeñas, pero incluso pequeñas diferencias en la presión arterial pueden ir acompañadas de importantes diferencias en los resultados (273,274), y el ajuste estadístico es una forma imperfecta para hacer frente al problema de encontrar el protocolo requerido. Los análisis de metaregresión proporcionan información que tiene en cuenta las diferencias en los efectos de presión arterial, si se entiende que la homogeneidad de los estudios incluidos en una metaregresión son incluso menores que la homogeneidad de los incluidos en un metaanálisis clásico. Finalmente, los estudios que comparan diferentes agentes actualmente comparan regímenes solo iniciados con diferentes agentes, debido a que los sujetos aleatorizados terminan con terapia combinada que incluye agentes distribuidos de forma similar en la comparación de los grupos.

4.4.1 CALCIOANTAGONISTAS FRENTE A DIURETICOS TIAZÍDICOS Y β -BLOQUEANTES

Un reciente metaanálisis de 9 ensayos comparando calcioantagonistas con terapia convencional usó datos de más de 68.000 pacientes (292). Para reducciones de presión arterial similares ó solo ligeramente diferentes entre los grupos, la odds ratio que expresaba el posible beneficio del calcioantagonista sobre la terapia convencional fue cercana a la unidad y no significativa para mortalidad total, mortalidad cardiovascular, todos los eventos cardiovasculares e infarto de miocardio. Los calcioantagonistas proporcionaron una ligera mejor protección frente a ictus, pero mostraron una validez reducida, comparados con la terapia convencional, en la protección de la incidencia de insuficiencia cardiaca.

Los resultados fueron similares cuando se analizaron por separado los pacientes diabéticos y no diabéticos (296). El estudio ASCOT ha añadido más recientemente información en la eficacia comparativa del tratamiento iniciado con calcioantagonistas ó terapia convencional (330). El INVEST, no incluido en el metaanálisis, también mostró igual incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad coronaria en los que el tratamiento se inició con un calcioantagonista (verapamil, frecuentemente combinado con IECA) o con un β -bloqueante (atenolol, combinado frecuentemente con diurético) (331). El tratamiento basado en amlodipino redujo ligeramente más la presión arterial además de una reducción significativa de ictus, mortalidad por todas las causas y mortalidad cardiovascular. Como en la mayoría de los estudios, la mayor parte de los pacientes del ASCOT recibieron terapia combinada (calcioantagonista con IECA versus β -bloqueante con diurético tiazídico).

4.4.2 IECA FRENTE A DIURETICOS TIAZÍDICOS Y BETABLOQUEANTES

El análisis de la colaboración BPLTT incluyó 6 estudios con un total de 47.000 pacientes aleatorizados comparando IECA con diuréticos y β -bloqueantes (292). El conjunto de las odds ratio que expresan el posible beneficio de los IECA sobre el tratamiento convencional eran muy ajustados y no significativos para mortalidad total, todos los eventos cardiovasculares, mortalidad total y enfermedad coronaria. Sin embargo, no fueron significativas las tendencias a menor protección efectiva de los IECA en lo que respecta a ictus e insuficiencia cardiaca congestiva. En metaanálisis que examinaron separadamente a diabéticos y no diabéticos no han aportado diferencias significativas para eventos cardiovasculares de causa específica o total (296).

Debería mencionarse que los estudios que comparan IECA con diuréticos no siempre han tenido resultados consistentes. En el segundo estudio australiano de presión arterial (327) los pacientes hipertensos aleatorizados a IECA tuvieron un número reducido de eventos cardiovasculares comparado con los aleatorizados a diuréticos tiazídicos, aunque la diferencia fue pequeña, solo evidente en hombres, y significativa sólo si se incluían los eventos recurrentes. En el estudio ALLHAT (322), al contrario, los hipertensos con el diurético clortalidona mostraron una incidencia similar en enfermedad coronaria (resultado final primario) comparado con los aleatorizados al IECA lisinopril, pero la insuficiencia cardiaca y el

ictus fueron significativamente menores en el grupo tratado con diuréticos (que también mostró una mayor reducción de presión arterial).

4.4.3 IECA FRENTE A CALCIOANTAGONISTAS

Las comparaciones de estas dos clases de fármacos que se estudiaron en el metaanálisis BPLTT se basaron en un total de 26.000 pacientes de 6 estudios (292). Los resultados mostraron una odds ratio expresando beneficios relativos de los dos regímenes cercanos a la unidad y no significativos para eventos coronarios totales, mortalidad cardiovascular y mortalidad total así como en enfermedad coronaria. La protección sobre ictus fue, por otra parte, significativamente mayor con los calcioantagonistas, mientras que la protección en insuficiencia cardíaca fue mejor con los IECA.

4.4.4 ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA FRENTE A OTROS FÁRMACOS

Cinco estudios han comparado ARA II con otros antihipertensivos. Los diferentes comparadores usados hacen el metaanálisis de estos estudios difícil. En el estudio LIFE (332), con más de 9.000 hipertensos con hipertrofia ventricular electrocardiográfica, la presión arterial descendió al mismo nivel en los grupos en que se inició el tratamiento, tanto con losartán como con el β -bloqueante atenolol. Tras 5 años de seguimiento los pacientes tratados con losartán mostraron una reducción significativa del 13 % en eventos cardiovasculares mayores (resultado final primario) sin diferencia en la incidencia de infarto de miocardio, pero con un 25 % de diferencia en la incidencia de ictus. También aportó una reducción significativa de ictus no fatales (aunque no como resultado final primario) en ancianos el estudio SCOPE, en los que candesartán descendió la presión arterial ligeramente más que placebo y tratamiento habitual (307). En el estudio MOSES (333) con unos 1.500 hipertensos con eventos cerebrovasculares previos se realizó iniciando el tratamiento con eprosartán o el calcioantagonista nitrendipino. Con una media de seguimiento de 2.5 años, y para similar descenso de presión arterial, los eventos cardiovasculares fueron significativamente menores en los pacientes tratados con eprosartán, mientras que la incidencia de ictus descendió solo si se consideraban recurrencias del ictus en el mismo paciente. En el estudio Jikey (334) con más de 3.000 japoneses hipertensos tratados y de alto riesgo debido a la concurrencia de enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, diabetes ó múltiples factores de riesgo, la adición de valsartán descendió la presión arterial desde 139/81 mmHg a 132/78 mmHg. Tras 3 años de tratamiento aportó una marcada reducción de incidencia de ictus (40%) comparado con el grupo en el que los valores de presión arterial estaban solo ligeramente elevados (132/78 mmHg) en los que se consiguió con la asociación de otros fármacos distintos a ARA II. Finalmente, en el estudio VALUE (335) más de 15.000 hipertensos de alto riesgo se aleatorizaron a tratamiento con valsartán ó el calcioantagonista amlodipino. Tras 5 años de seguimiento, los pacientes tratados con amlodipino mostraron ligeramente menores valores de presión arterial que los tratados con valsartán. La incidencia de eventos cardíacos y muerte (resultados primarios finales) no fue significativamente diferente entre los dos grupos, pero

hubo una reducción significativa en infarto de miocardio y una tendencia no significativa hacia una menor incidencia de ictus en el grupo de amlodipino; por otra parte, el riesgo de insuficiencia cardíaca mostró una tendencia a favor de valsartán. El conjunto de los datos ha mostrado que el beneficio de los ARA II en la prevención de insuficiencia cardíaca es particularmente amplio en diabéticos, pero el número de observaciones es pequeño (296).

Se ha advertido recientemente que los ARA podrían proporcionar menor protección en el infarto de miocardio que otros antihipertensivos (336). Sin embargo, esto no ha sido confirmado por amplios metaanálisis publicados recientemente, que muestran que la incidencia de infarto de miocardio es similar a la que ocurre con otros fármacos (337,338). No se dispone, sin embargo, de comparaciones directas entre los efectos beneficiosos por causa específica y global de los ARA e IECA (es decir, clases específicas opuestas a las influencias del sistema renina-angiotensina) en hipertensión; por ello son de gran importancia los resultados de un estudio actualmente en marcha sobre hipertensos de alto riesgo y normotensos aleatorizados a ramipril ó telmisartán (ONTARGET) (339). Estudios aleatorizados comparativos en insuficiencia cardíaca ó post infarto de miocardio con disfunción ventricular izquierda no muestran diferencias significativas entre los tratamientos en la incidencia de ictus, eventos coronarios mayores e insuficiencia cardíaca en pacientes tratados con IECA ó ARA II (340-342). Un reciente análisis de metaregresión por el BPLTT ha indicado que los ARA tienen el mismo efecto beneficioso dependiente de la presión arterial sobre los eventos coronarios que los IECA, aunque los primeros pueden ejercer un pequeño efecto independiente de la presión arterial (329).

4.4.5 ESTUDIOS CON β -BLOQUEANTES

El beneficio de los β -bloqueantes comparado con el de otros antihipertensivos ha sido recientemente cuestionado por dos amplios estudios aleatorizados, el estudio LIFE (332) y el ASCOT (330), ambos mostrando la superioridad de un ARA y, respectivamente, un calcioantagonista, sobre la terapia iniciada con β -bloqueante sobre el ictus (LIFE) ó mortalidad e ictus (ASCOT), lo que resulta preocupante. Estos dos amplios estudios han influenciado un reciente metaanálisis (343), que concluye que la terapia iniciada con β -bloqueantes es inferior a otras en la prevención del ictus, pero no en la prevención de infarto de miocardio y reducción de mortalidad. Con base en un metaanálisis similar, el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) en el Reino Unido ha aconsejado el uso de β -bloqueantes solo como agentes antihipertensivos de cuarta línea (344). Estas conclusiones deberían ser consideradas con atención pero también con mentalidad crítica. Tanto el LIFE como el ASCOT se caracterizaban por un diseño que implica el uso temprano de terapia combinada, de modo que la mayoría de los pacientes aleatorizados a β -bloqueantes actualmente reciben una combinación con tiazidas.

Una combinación similar fue utilizada con frecuencia en el grupo de tratamiento con clortalidona del estudio ALLHAT (322), que fracasó en la búsqueda de inferioridad de esta combinación en la importante prevención de ictus. También, en el estudio INVEST (331), una estrategia de tratamiento basada en administración inicial de un β -bloqueante seguido de

adición, en la mayoría de pacientes, de una tiazida se acompañó de una incidencia de eventos cardiovasculares de causa específica y total similar a la de los tratamientos iniciados con el calcioantagonista verapamil seguido de la adición del IECA trandolapril. Finalmente, un metaanálisis reciente muestra que, comparado con placebo, la terapia basada en β -bloqueantes reduce, en efecto, significativamente el ictus (297). Esto sugiere que, al menos parte de la inferioridad de la combinación β -bloqueante-tiazida comunicada por el ASCOT puede ser debida a menor reducción de la presión arterial (330), en particular de la presión arterial central (166), que ocurre en estos estudios con este régimen terapéutico.

La combinación β -bloqueante-tiazida ha sido, no obstante, consistentemente asociada con disturbios metabólicos y diabetes de nuevo comienzo (ver sección 4.5.5) y puede tener contraindicaciones específicas en pacientes predispuestos a la diabetes. En cualquier caso, los metaanálisis citados anteriormente de estudios que inician con β -bloqueantes (297,343) ilustran bien las dificultades inherentes en muchos ensayos recientes en los que la terapia combinada impide la atribución de beneficios ó daños a los componentes individuales.

4.4.6 CONCLUSIONES

Los estudios comparativos aleatorizados muestran que para reducciones similares de presión arterial, las diferencias en la incidencia de morbilidad cardiovascular y mortalidad entre diferentes clases de fármacos es pequeña, así se refuerza la conclusión de que la amplitud del beneficio depende del descenso de la presión arterial per se. Debido a la desafortunada insuficiencia de algunos estudios comparativos para descender la presión arterial en la misma extensión en ambas ramas del tratamiento, el recurso ha consistido en hacer análisis de metaregresión en los que se tienen en cuenta las diferencias en conseguir presiones arteriales. A pesar de algunas limitaciones en este sentido, como se ha señalado anteriormente, todos los análisis de metaregresión recientes (292,328,329) subrayan el importante papel del descenso de presión arterial para todas las causas específicas de eventos, con la excepción de la insuficiencia cardíaca: cada vez que la presión sistólica se reduce en 10 mmHg, independientemente del fármaco usado (antagonista del calcio, IECA, ARA), el ictus y los eventos coronarios se reducen en un 25-30 % (328,329). Estos análisis de metaregresión también sugieren que algunos antihipertensivos pueden producir algunos efectos beneficiosos específicos independientes de la presión arterial (es decir, reducción en resultados finales sin diferencias en la presión arterial), como los calcioantagonistas en ictus e IECA en eventos coronarios. Este efecto, sin embargo, es definitivamente menor (5-10 %) que el efecto protector dominante que ejerce el descenso de la presión arterial. Por otra parte, ensayos individuales y sus metaanálisis (292,296) concuerdan generalmente en comunicar menor protección de los calcioantagonistas comparados con diuréticos / β -bloqueantes, IECA y ARA con respecto a la protección de insuficiencia cardíaca de nuevo comienzo, con independencia de posibles diferencias de presión arterial entre tratamientos. Se ha destacado que la insuficiencia cardíaca de nuevo comienzo es frecuentemente un diagnóstico difícil y, cuando se administran calcioantagonistas, el diagnóstico se puede confundir por el edema maleolar dependiente de la vasodilatación.

Además, fármacos como los diuréticos puede que no prevengan la insuficiencia cardiaca de nuevo inicio precisamente por enmascaramiento de sus síntomas (3,345,346). Esto ha ocurrido recientemente en estudios como el VALUE (335), al considerar solo la hospitalización por insuficiencia cardiaca como resultado final apropiado, así proporcionan una evidencia más convincente del efecto protector limitado de los calcioantagonistas comparado con ARA en apariencia en estas condiciones clínicas. Es razonable suponer que en la prevención de los efectos humorales de la insuficiencia cardiaca, la distinta influencia de los diferentes antihipertensivos puede jugar un papel directamente relevante.

Incluso bajo esta circunstancia, sin embargo, el descenso de la presión arterial probablemente permanece con una importancia crucial porque en los pacientes hipertensos coronarios del estudio ACTION, una reducción de presión arterial de 14.6/7.6 mmHg en el grupo aleatorizado con nifedipino de liberación lenta, se asoció con un 38 % de reducción en la incidencia de hospitalización por insuficiencia cardiaca comparada con placebo (304).

4.5 ESTUDIOS ALEATORIZADOS BASADOS EN RESULTADOS FINALES INTERMEDIOS

La posibilidad de diferencias clínicamente relevantes en los efectos beneficiosos de varias clases de antihipertensivos no debería ser evaluada solamente por estudios basados en eventos. El daño orgánico subclínico ocurre más temprano que los eventos en el “continuum” de la enfermedad cardiovascular y pueden ser más susceptibles para especificar las diferentes acciones de los componentes de los antihipertensivos (274). Por esta razón, se resume y discute el daño subclínico en los órganos como resultado final en los estudios aleatorizados.

4.5.1 CORAZÓN

Algunos estudios han continuado para probar los efectos de varios antihipertensivos en la hipertensión asociada con hipertrofia ventricular izquierda, la mayoría evaluando la masa ventricular con ecocardiograma, pero solo unos pocos de ellos han seguido criterios suficientemente estrictos para proporcionar información de confianza. Debido a que los estudios en hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda no pueden ser controlados con placebo deben compararse con tratamientos activos, por ello debe incluirse en orden a conseguir suficiente potencia para detectar posibles pequeñas diferencias entre tratamientos, la duración de estos tratamientos deben ser al menos 9 o 10 meses, la presión arterial debe ser reducida igual por los tratamientos comparados, y se deben tomar precauciones especiales para evitar regresiones a la media y buscar errores si las mediciones no están cegadas (347,348). Debido a las limitaciones de algunos estudios, los metaanálisis no pueden ofrecer evidencias indiscutibles de las ventajas de las clases específicas de fármacos (349).

Una información más confiable la proporcionan un número de amplios y adecuados estudios diseñados. Tres de estos estudios (350-352) han mostrado igual regresión con IECA (lisinopril, enalapril y fosinopril, respectivamente) y con calcioantagonistas (amlodipino, nifedipino y amlodipino, respectivamente), un estudio (347) igual regresión con un ARA (candesartán) y un IECA (enalapril), y otro estudio (353) igual regresión de masa ventricular izquierda con un calcioantagonista (lacidipino) y un β -bloqueante (atenolol). Algunos estudios (354-356) han

demostrado mayor regresión con algunos ARA (valsartán, irbesartán, losartán, respectivamente) que con un β -bloqueante (atenolol en todos los estudios), y estas conclusiones han sido muy fortalecidas por el amplio subestudio ecocardiográfico LIFE (incluyendo 960 pacientes) confirmando una mayor reducción de hipertrofia ventricular izquierda con losartán que con atenolol (357). Otros dos amplios estudios han comparado una combinación fija IECA-diurético (perindopril-indapamida) con el β -bloqueante atenolol o, respectivamente, el IECA enalapril, pero la mayor reducción de masa ventricular izquierda con la combinación estuvo asociada con una mayor reducción de la presión arterial (358,359), y significativamente correlacionada con una mayor reducción en la presión arterial central (360). Información posterior la proporcionan dos estudios que usan resonancia magnética para evaluar la masa ventricular izquierda. En un estudio de relativa amplia muestra (361) el bloqueante de aldosterona, eplerenona, y el IECA enalapril se encontraron igual de efectivos y su combinación más efectiva que por separado (pero con una mayor reducción de presión arterial). Un pequeño estudio comparó el ARA telmisartán con el β -bloqueante (con propiedades α -bloqueantes) carvedilol, informando un efecto significativamente mayor del telmisartán, para una reducción similar de presión arterial en 24 horas (362).

En conclusión, la información de los estudios adecuados muestra que el descenso de la presión arterial por cualquier agente ó combinación de agentes, puede estar acompañada de reducción del incremento de masa ventricular izquierda; esta eficacia equivalente parece estar demostrada por IECA, ARA, calcioantagonistas y probablemente por los antagonistas de la aldosterona, mientras que, al menos los ARA son superiores a los β -bloqueantes. En cuanto a los diuréticos, el único estudio con una potencia adecuada (363) demostró una eficacia significativa de la indapamida; el mismo estudio también mostró una superioridad de la indapamida sobre el IECA enalapril. Como este es el único estudio en el que se encontró que un IECA no induce reducción de masa ventricular izquierda, no se puede concluir la eficacia comparativa de los diuréticos sobre IECA en la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda.

Recientes estudios han proporcionado posterior información utilizable en la clínica: Dos ensayos a largo plazo (353,357) han demostrado que la regresión de hipertrofia ventricular izquierda se mantiene en el tiempo (pero consigue un máximo de 2-3 años). Un estudio de gran muestra como el LIFE ha podido demostrar que un tratamiento que induce reducción en la masa ventricular izquierda está asociada significativa e independientemente con una reducción de eventos vasculares mayores, ictus y mortalidad cardiovascular y por todas las causas (57), igual que hallazgos sustanciales de otros estudios observacionales a largo plazo (61,364,365).

El interés en el componente fibrótico de la hipertrofia ventricular izquierda ha subido por la disponibilidad de metodologías no invasivas: dos recientes ensayos controlados aleatorizados sobre regresión de la hipertrofia ventricular izquierda (347,356) han sido reanalizados con técnicas de ecoreflectividad, y se ha encontrado que el ARA losartán es significativamente más efectivo que el atenolol (219) en el descenso de un índice de ecoreflectividad de fibrosis miocárdica (217,366), y otro ARA, candesartán, efectivo en el mismo índice y extensión que el IECA enalapril (367).

En un estudio (219), indicadores bioquímicos de fibrosis (propéptido de procolágeno de tipo I y III) marcaron cambios en la dirección de descenso del colágeno contenido en pacientes que recibían losartán, y no en los que recibieron atenolol, pero no ocurrió lo mismo en otro estudio (368). En dos estudios comparativos, los péptidos natriuréticos descendieron con losartán y aumentaron con atenolol (356,369), sugiriendo efectos opuestos en la elasticidad del ventrículo izquierdo.

Hay también evidencias de los diferentes efectos de varios antihipertensivos sobre la hipertrofia ventricular izquierda en estudios electrocardiográficos. El ensayo clínico LIFE demostró que losartán fue significativamente más efectivo que atenolol en la regresión de los índices electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda (370), paralelamente a lo mostrado en el subestudio electrocardiográfico (357). Valores menores de hipertrofia electrocardiográfica en tratamiento estaban asociados significativamente con significativas menores frecuencias de morbilidad y mortalidad cardiovascular (195). En dos estudios menores, otro ARA II, irbesartán, también demostró ser más efectivo que atenolol (371), y el IECA enalapril más que el calcioantagonista nisoldipino en índices electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda (372).

Hay mucha menos información sobre los efectos comparativos de los diferentes tratamientos antihipertensivos en las anormalidades diastólicas que ocurren con frecuencia en los pacientes hipertensos, frecuentes pero no siempre concomitantes con la hipertrofia ventricular (210). Dos estudios que mostraron una mayor reducción de masa ventricular izquierda con ARA (losartán, irbesartán) que con atenolol se usaron para mostrar diferentes efectos de regímenes comparados en índices ecocardiográficos de función diastólica (356,373), pero ninguno requirió reclutamiento de pacientes que tuvieran signos de anormalidades diastólicas. Están actualmente en marcha algunos estudios que tienen la disfunción diastólica ventricular como resultado final primario.

Recientemente se ha centrado la atención en la medida ecocardiográfica del tamaño de la aurícula izquierda, frecuentemente correlacionada con hipertrofia ventricular izquierda (374) y un predictor de eventos cardiovasculares (375), paralelamente a la creciente evidencia de que los antihipertensivos pueden ejercer diferentes efectos en el desarrollo de fibrilación auricular (376). Dos ensayos en hipertensión (377,378) han mostrado que los ARA losartán y valsartán están asociados a menor incidencia de nueva fibrilación auricular que atenolol y que el calcioantagonista amlodipino, respectivamente. En tres ensayos sobre insuficiencia cardiaca se observó menor incidencia de fibrilación auricular de nueva aparición cuando enalapril (379), candesartán (380) y valsartán (381) se compararon con placebo añadido a la terapia anterior.

En el estudio LIFE, el descenso de incidencia de fibrilación auricular se correlacionó con la regresión de hipertrofia ventricular izquierda (382). Algunos estudios pequeños han observado los efectos de los ARA II sobre la fibrilación auricular recurrente en pacientes con episodios previos de arritmia. Han comunicado efectos favorables del irbesartán sobre el placebo (383) y del losartán versus amlodipino (384), los fármacos en ambos casos añadidos a amiodarona. De forma que hay una importante evidencia sobre la fibrilación auricular de nuevo comienzo y menor sobre fibrilación auricular recurrente, a favor de los efectos beneficiosos de los ARA II

comparados con β -bloqueantes, calcioantagonistas o placebo. No hay datos comparativos disponibles entre ARA II e IECA. Sobre este punto, estudios específicos en marcha aportarán más información (385).

4.5.2 PARED ARTERIAL Y ATEROSCLEROSIS

Los metaanálisis de estudios aleatorizados que usan el grosor de la íntima-media carotídea como resultados finales (386) son limitados por las importantes diferencias entre los estudios: un número de ellos son de insuficiente potencia estadística para valorar pequeñas diferencias entre medidas muy dificultosas en su medición, otros no han tenido controles internos que permitan detectar errores y regresión a la media, y finalmente otros que usando la carótida común como un resultado final (índice de hipertrofia vascular) pueden apenas ser analizados juntos con los que han usado un resultado final compuesto incluyendo la bifurcación y/o la carótida interna (indicador más fiable de aterosclerosis).

En lo que concierne a la carótida común, tres estudios de tratamiento activo versus placebo fueron incapaces de encontrar ninguna mayor eficacia de los IECA (387,388) o los β -bloqueantes (389). La comparación de diferentes regímenes antihipertensivos no ha mostrado diferentes efectos de los IECA sobre tiazidas (390) y un consistente mayor efecto de varios calcioantagonistas sobre, respectivamente, una tiazida (391), un β -bloqueante (220,221) y un IECA (392). Además, la evidencia actual sugiere que los calcioantagonistas pueden tener un mayor efecto en la hipertensión relacionada con el engrosamiento (probablemente hipertrofia) de la arteria carótida que otros antihipertensivos.

Como quiera que el resultado final compuesto del grosor de la íntima-media carotídea incluye la bifurcación y/o la carótida interna (además un probable índice de aterosclerosis), los estudios controlados con placebo han mostrado un mayor efecto del tratamiento activo con un calcioantagonista (393), un IECA (394), y un β -bloqueante (389), posiblemente indicando el efecto anti aterosclerótico del descenso de la presión arterial. La comparación de diferentes regímenes antihipertensivos consiguió los mismos niveles de presión arterial y han mostrado también mayores y consistentes efectos de los calcioantagonistas que, respectivamente, hidroclorotiazida (395), clortalidona (222) y atenolol (220,221), pero un reciente estudio ha mostrado también un mayor efecto de un IECA que una tiazida (390). El estudio ELSA (220,221) encontró que la menor progresión del engrosamiento compuesto íntima-carótida es paralelo a una menor progresión y mayor regresión del número de placas con lacidipino que con atenolol. La composición de la pared carotídea investigada por ecoreflectividad histológicamente probada (396), no pudo demostrar, sin embargo, cambios diferencialmente significativos con lacidipino ni con atenolol (397). En conclusión, parece haber suficientes evidencias disponibles para concluir que la progresión de la aterosclerosis puede ser detenida por el descenso de la presión arterial, pero que los calcioantagonistas tienen una mayor eficacia que diuréticos y β -bloqueantes, y que los IECAS la tienen mayor que los diuréticos.

Aunque la velocidad de la onda del pulso es conocido como un método clínicamente válido para valorar la distensibilidad longitudinal de la arteria, son precisos estudios adecuados que investiguen los efectos de la terapia antihipertensiva por sí misma y en distintos regímenes

sobre este parámetro vascular. Algunos de los estudios han sido pequeños, no comparados o no aleatorizados, y se dificulta concluir cuándo el descenso descrito en la velocidad de la onda del pulso (por tanto en la rigidez) es debido al descenso de la presión arterial, por las propiedades específicas de los agentes empleados o por regresión a la media.

Un número de estudios pequeños, controlados con placebo, de corto plazo relativo (solo unas semanas) sugieren que algunos agentes antihipertensivos pueden en efecto afectar favorablemente la velocidad de la onda de pulso (398), pero el descenso observado podría muy bien ser debido a la reducción de la presión arterial. Esta conclusión es apoyada por un estudio reciente de más o menos descenso de presión arterial, en el que una reducción importante de la onda del pulso solo se encontró en el grupo tratado más intensamente (399). Respecto a cuánto ejercen diferentes efectos los distintos agentes está aún poco claro; tres estudios comparativos recientes han tenido resultados conflictivos (400-403), debido probablemente a la insuficiente potencia estadística de cada estudio.

4.5.3 CEREBRO Y FUNCIÓN COGNITIVA

Un número limitado de estudios aleatorizados en terapia antihipertensiva han analizado las lesiones cerebrales y la función cognitiva como consecuencias ó resultados finales (404). Un subestudio del PROGRESS examinó el efecto del descenso de la presión arterial en las enfermedades de la sustancia blanca (imágenes de resonancia magnética) y mostró una reducción significativa en volumen total de lesiones nuevas en el grupo con perindopril más indapamida, reduciendo la presión arterial 11/4 mmHg más que placebo (405).

Los estudios que analizan medidas cognitivas como consecuencias finales han sido objeto de un reciente metaanálisis (406). Tres estudios con 13.143 sujetos que utilizaron el Mini Mental State Evaluation Test para la función cognitiva (283,407,408) encontraron una pequeña pero significativa mejoría en la diferencia de presión arterial (versus placebo) de -4.8/-2.6 mmHg. Cinco estudios con 717 pacientes que investigaron el efecto de la reducción de presión arterial con un test lógico de memoria (409-413) encontraron que una reducción en la presión arterial de 3.2/1.5 mmHg (versus placebo) se asoció con una función significativamente mejor tanto en los resultados inmediatos como retrasados. Por otra parte, cuatro estudios aleatorizados con 2.396 individuos (409-412,414), que analizaron procesos porcentuales y habilidades secuenciales, encontraron que una reducción media de presión arterial de 17.1/7.0 mmHg se asoció a una pequeña pero significativa reducción en el test. Además, parece que el descenso de la presión arterial puede mejorar la función en las pruebas de despistaje para demencia y memoria, lo que apoya los beneficios del tratamiento antihipertensivo en morbilidad cerebrovascular. Sin embargo, la función de procesos de percepción y capacidad de aprendizaje podrían no beneficiarse de la bajada de presión arterial, sugiriendo que las distintas funciones cognitivas pueden ser influenciadas de forma diferente. Debería anotarse que los estudios que no muestran beneficios en test de percepción y aprendizaje están asociados con mucha mayor reducción de presión arterial, y por tanto no se puede excluir la existencia del efecto de una curva en J (406).

Finalmente, muchos estudios prueban las funciones cognitivas comparando agentes antihipertensivos con placebo, mientras que los que comparan diferentes fármacos entre sí son muy pocos. A pesar de todo, no hay evidencia firme de cuando algunos agentes antihipertensivos son más beneficiosos que otros en la preservación o mejoría de la función cognitiva, pero se debería mencionar que los estudios controlados con placebo que aportaron una reducción significativa en la incidencia de demencia solo fueron los que usaron el calcioantagonista nitrendipino como agente activo (275,407).

4.5.4 FUNCIÓN RENAL Y ENFERMEDAD.

Un amplio número de estudios aleatorizados han investigado los efectos de la terapia antihipertensiva en diversos resultados finales como microalbuminuria o proteinuria, la tasa de filtración glomerular y la enfermedad renal terminal en condiciones diversas como la diabetes, nefropatía diabética, enfermedad renal no diabética o hipertensión sola. Debido a esta variedad de condiciones clínicas, de los resultados finales utilizados o el tamaño y potencia estadística de los estudios, la situación no es idónea para realizar metaanálisis, como se ha demostrado por el fuerte debate que ha causado un metaanálisis reciente (415-417). Probablemente, lo mejor sea una revisión selectiva y crítica de los datos disponibles en la actualidad (418,419).

Una cuestión importante es si en presencia de enfermedad renal, la función es mejor preservada por un objetivo de descenso de la presión arterial menor que el de la hipertensión no complicada, es decir, por debajo de 130/80 mmHg mejor que 140/90 mmHg. Aunque esta es la recomendación que hacen las actuales guías (3,30,420), debería reconocerse que la evidencia de los estudios con pacientes aleatorizados a mayor o menor intensidad de descenso de presión arterial es insuficiente. La evidencia está generalmente basada en el estudio de seguimiento a largo plazo MDRD (421), que mostró una significativa reducción de enfermedad renal terminal en pacientes con enfermedad renal predominantemente no diabética cuando se aleatorizaba a una reducción de presión arterial media <92 mmHg (menor de 120/80 mmHg) mejor que con <107 mmHg (menor de 140/90). Sin embargo, en otra aleatorización de esos objetivos en pacientes con enfermedad renal no diabética (318) o con diabetes (422) no se acompañó de una mejor conservación de la función renal que los aleatorizados a presiones arteriales mayores. En un posterior estudio en pacientes diabéticos normotensos, el cambiar la presión arterial a <120/80 mmHg con valsartán no influyó sobre el aclaramiento de creatinina más que un tratamiento menos intenso consiguiendo presiones ligeramente superiores a 120/80 mmHg, pero la excreción de proteínas urinarias se influenció favorablemente con terapia más agresiva (423). En otro estudio en nefropatía no diabética, el descenso posterior de la presión arterial añadiendo un calcioantagonista a un IECA (424) no logró reducir ni la incidencia de enfermedad renal terminal ni la proteinuria. Además, los datos positivos del MDRD son reforzados por análisis, aunque retrospectivos y observacionales, del estudio IDNT (425) y de 11 estudios en pacientes renales no diabéticos, mostrando que la reducción de la presión sistólica al menos por debajo de 120 mmHg puede ser beneficiosa (426). Finalmente, la discusión sobre el objetivo de presión arterial a conseguir para preservar la función renal en

diabéticos puede ser inútil en vista de las pruebas disponibles en la reducción intensiva de la presión arterial en estos pacientes, incluso por debajo de 130 mmHg de sistólica y, en especial por debajo de 90 mmHg de diastólica en cuanto a eventos cardiovasculares se refiere (311, 422,427-429).

Las propiedades nefroprotectoras de los antihipertensivos, la mayoría en IECA ó ARA II, han sido ampliamente estudiadas en un gran número de estudios aleatorizados. Algunos estudios controlados con placebo han mostrado que IECA, ARA II o bajas dosis de diuréticos combinados con IECA, retrasan la enfermedad renal terminal o un incremento significativo de la creatinina sérica, así como prevención de microalbuminuria o proteinuria en pacientes con nefropatía diabética o no diabética (308,309,428,430-435). También se ha demostrado un efecto antiproteinúrico frente a placebo con el uso de espironolactona (436). Excepto en un estudio (430), en todos los demás controlados con placebo, los efectos renales de fármacos activos se acompañaron de una ligera mayor reducción de presión arterial, que puede haber sido, al menos en parte, responsable de esos efectos renales. De hecho, el calcioantagonista nitrendipino ha demostrado en el estudio SYSTEUR conservar la función renal mejor que el placebo (437).

La comparación de diferentes regímenes activos ha proporcionado resultados menos claros. Dos estudios, uno en pacientes con nefropatía diabética proteinúrica (309) y otro en nefropatía no diabética (317) han mostrado superioridad de un ARA II o un IECA sobre un calcioantagonista en el retraso de la enfermedad renal terminal e incrementos significativos en la creatinina sérica, pero en un subanálisis posterior del estudio ALLHAT en aquellos pacientes hipertensos que tenían reducida su función renal al inicio (pero se desconocía si había proteinuria) mostraron igual incidencia en cuanto a consecuencias finales en pacientes tratados con un diurético, un calcioantagonista o un IECA (438). Los estudios que medían cambios en la tasa de filtración glomerular también tuvieron resultados inconsistentes: sólo uno determinó menor deterioro significativo con un IECA que con un betabloqueante o calcioantagonista (317,318), mientras que otros estudios se realizaron para demostrar diferentes efectos de un IECA comparado con calcioantagonista (319,422), un β -bloqueante (316) o un ARA II (439) o ambos, un calcioantagonista y un diurético (438); otro estudio mostró iguales efectos en un calcioantagonista y un diurético (322).

Se obtuvieron resultados más claros cuando se compararon los efectos de diferentes regímenes terapéuticos sobre microalbuminuria o proteinuria. Los bloqueantes de los receptores de angiotensina fueron más efectivos reduciendo la excreción de proteína urinaria que un β -bloqueante (440), un calcioantagonista (441) o una tiazida (442), un antagonista de aldosterona más que un calcioantagonista (443), y un IECA más que un calcioantagonista (432). Algunos resultados divergentes se deberían mencionar, como que los IECA resultaron ser igual de efectivos que los calcioantagonistas en tres estudios (319,422,444), o que un diurético en otro estudio (445).

Algunos estudios recientes son de interés al haber investigado la combinación de un ARA con un IECA (comparado con monoterapia). El estudio COOPERATE ha informado sobre una reducción de la progresión de nefropatía no diabética con la combinación frente a los

componentes de la combinación en monoterapia sin encontrar diferencias de presión arterial entre los grupos de tratamiento (446). Otros estudios han demostrado una mayor acción antiproteinúrica de la combinación, asociándose, sin embargo, con una mayor reducción de la presión arterial (447,448); en efecto, cuando la dosis de IECA se tituló para obtener el mismo descenso de presión arterial que la combinación, no se observaron efectos antiproteinúricos (449). Los estudios disponibles han sido incluidos en un reciente metaanálisis (450) que ha confirmado la mayor acción antiproteinúrica de la combinación asociada a un mayor descenso de presión arterial. Por otra parte, dos pequeños estudios sugieren que dosis muy altas de ARA pueden ejercer una significativamente mayor acción antiproteinúrica que una dosis estándar, sin ningún incremento del efecto antihipertensivo (451,452). Estos interesantes resultados merecen ser confirmados por estudios más amplios.

4.5.5 DIABETES DE NUEVO COMIENZO

Diabetes e hipertensión están frecuentemente asociadas (453), y se sabe que su combinación tiene consecuencias ominosas (454). El conocimiento de que algunos agentes antihipertensivos tienen efectos metabólicos no deseables, ha promovido investigaciones (con frecuencia post hoc) de la incidencia de diabetes de nueva aparición en los estudios de tratamiento antihipertensivo (455). La mayoría de estos estudios usando la diabetes nueva como resultado final han mostrado una incidencia significativamente mayor de diabetes con diuréticos y β -bloqueantes comparados con IECA (313,322,327,456), ARA II (307,332,457) o calcioantagonistas (315,321,322,331). Recientemente, ARA II (335) e IECA (322) han demostrado estar asociados con una significativa menor incidencia de nueva diabetes que los calcioantagonistas. Es difícil concluir si los agentes que interfieren el sistema renina angiotensina ejercen una auténtica acción antidiabética, o si la carencia de efecto antidiabético de β -bloqueantes y diuréticos, aunque en menor medida, la comparten los calcioantagonistas (455,458). El único ensayo controlado con placebo de terapia antihipertensiva que ha comunicado nueva diabetes, el estudio SHEP, ha descrito recientemente una incidencia mayor de diabetes en la rama de tratamiento activo (diuréticos y, frecuentemente, β -bloqueantes) (459). Observaciones similares se han descrito en el ensayo MRC en el anciano (288) según un metaanálisis reciente (460), que informa sobre menor incidencia de nueva diabetes con placebo que con el grupo de diuréticos o de β -bloqueantes. Otros estudios controlados con placebo en condiciones distintas de la hipertensión (alto riesgo cardiovascular, insuficiencia renal crónica) han mostrado también una menor incidencia de nueva diabetes en pacientes tratados con IECA (306,461,462) o ARA II (463) que el placebo, pero en todos estos estudios el placebo (como el agente activo) eran añadidos a terapias farmacológicas múltiples, entre las que los diuréticos y betabloqueantes predominaban al inicio y podían ser variados en una extensión desconocida durante el estudio. Los mismos factores de confusión dificultan la interpretación de los recientes hallazgos negativos del estudio DREAM (464). En éste, la administración de ramipril a los sujetos con tolerancia alterada a la glucosa no se asoció con una menor incidencia de diabetes que la administración de placebo. Sin embargo, la mitad de los sujetos del DREAM tenían hipertensión y un tercio dislipemia, y un amplio número de ellos recibían varios tipos de antihipertensivos y fármacos

hipolipemiantes. Un metaanálisis en red muy reciente de 22 estudios con más de 160.000 participantes (460) ha calculado que la asociación de antihipertensivos con nueva diabetes es menor en los ARA e IECA seguidos por calcioantagonistas y placebo, β -bloqueantes y diuréticos, en este orden.

Se ha sugerido que las diabetes de nueva aparición relacionada con el tratamiento pueden no tener los mismos efectos pronósticos adversos que las que aparecen “espontáneamente”. Esto se basa en la observación de que los pacientes que desarrollan diabetes durante los estudios controlados no tienen una mayor morbilidad que los que no la desarrollan (322). Sin embargo, es conocido que las complicaciones cardiovasculares de la diabetes aparecen un tiempo después (más de 10 años) del inicio, en todo caso mayor que la duración posible de los ensayos controlados aleatorizados (465). Estudios observacionales a largo plazo (16–30 años) han mostrado una mayor incidencia significativa de complicaciones cardiovasculares en pacientes que han desarrollado diabetes durante el tratamiento antihipertensivo, fundamentalmente con diuréticos o beta bloqueantes (466-470). Una excepción notable es el estudio SHEP, con 14 años de seguimiento (459), durante el cual ocurrieron nuevas diabetes entre pacientes con tratamiento activo (clortalidona y, eventualmente, atenolol) y se informó no tener asociación con incremento de la mortalidad. Una limitación de estos estudios de seguimiento a largo plazo es que los resultados finales microvasculares, como complicaciones muy relacionadas con la hiperglucemia, no fueron analizados. Además, en los estudios a largo plazo el seguimiento no se pudo llevar a cabo en condiciones controladas, y los factores de confusión pueden ser frecuentes y desconocidos. Por tanto, la alegación de que la diabetes de nuevo inicio “espontánea” y la inducida por el tratamiento puedan ser diferentes en cuanto al pronóstico parece imposible de confirmar o refutar. En ausencia de pruebas más convincentes de una naturaleza neutral, el incremento de la incidencia de diabetes con algunos agentes antihipertensivos levanta preocupaciones que sería imprudente descuidar.

5 PROPUESTA TERAPEUTICA

5.1 CUÁNDO INICIAR EL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO

La decisión de iniciar el tratamiento antihipertensivo debería basarse en dos criterios: 1) el nivel de presión arterial sistólica y diastólica, como se clasifica en la **Tabla 1**, y 2) el nivel de riesgo cardiovascular total basado en los antecedentes personales y/o la estimación del riesgo cardiovascular total como se ilustra en la **Figura 2**.

Figura 2: Inicio del tratamiento antihipertensivo

Presión Arterial (mmHg)					
Otros Factores de riesgo, DO o enfermedad	Normal PAS 120-129 o PAD 80-84	Normal alta PAS 130-139 o PAD 85-89	HTA grado 1 PAS 140-159 o PAD 90-99	HTA Grado 2 PAS 160-179 o PAD 100-109	HTA Grado 3 PAS ≥ 180 o PAD ≥ 110
Sin otros Factores de Riesgo	No intervención de PA	No intervención PA	Cambio estilo vida algunos meses, después fármacos si no hay control	Cambios estilo vida algunas semanas, después fármacos si no hay control	Cambios estilo vida + Tratamiento inmediato
1-2 Factores de Riesgo	Cambios Estilo de vida	Cambios Estilo de Vida	Cambios Estilo vida algunas semanas, después fármacos si no hay control	Cambios Estilo Vida algunas semanas, después fármacos si no hay control	Cambios Estilo Vida + Tratamiento inmediato
≥ 3 Factores Riesgo, SM o DO	Cambios Estilo Vida	Cambios Estilo Vida y considerar fármacos	Cambios Estilo de Vida + Tratamiento Farmacológico	Cambios Estilo Vida + Tratamiento Farmacológico	Cambios Estilo Vida + Tratamiento Farmacológico Inmediato
Diabetes	Cambios Estilo Vida	Cambios Estilo Vida + Tratamiento Farmacológico			
Enfermedad renal o CV Establecida	Cambios Estilo Vida + Tratamiento Farmacológico Inmediato	Cambios Estilo Vida + Tratamiento Farmacológico Inmediato	Cambios Estilo Vida + Tratamiento Farmacológico Inmediato	Cambios Estilo Vida + Tratamiento Farmacológico Inmediato	Cambios Estilo Vida + Tratamiento Farmacológico Inmediato

Todos los pacientes en quienes las mediciones repetidas de presión arterial se sitúen en grados 2 ó 3, son candidatos para el tratamiento antihipertensivo ya que, como se detalla en la Guía ESH/ESC de 2003 (3), un amplio número de estudios controlados con placebo han concluido que en los pacientes con estos niveles de presión la reducción de presión baja la incidencia de eventos mórbidos cardiovasculares y fatales, independientemente de su nivel de riesgo total (moderado, alto ó muy alto) (10,23,292,471). La evidencia sobre el beneficio del tratamiento de hipertensos de grado 1 se admite con más precaución, ya que no se han realizado estudios específicos sobre este problema. Sin embargo, los recientes hallazgos del estudio FEVER sobre el efecto protector del descenso de presión arterial sistólica a < 140 mejor que ligeramente

>140 mmHg incluso en pacientes hipertensos de riesgo moderado (301) apoya las recomendaciones de considerar la intervención antihipertensiva cuando la sistólica es \geq 140 mmHg.

En los grados 1 a 3 de hipertensión las instrucciones sobre el estilo de vida deben instaurarse tan pronto como la hipertensión es sospechada o diagnosticada, mientras que la decisión de iniciar la terapia farmacológica depende del riesgo cardiovascular total. La rama de tratamiento del estudio VALUE en hipertensos de alto riesgo en los que el control del tratamiento fue algo retrasado, se asoció con una tendencia a más eventos cardiovasculares (335). Además, en los hipertensos del estudio ASCOT (con factores de riesgo adicionales aunque el riesgo cardiovascular total fue menor que el de los pacientes del VALUE) el efecto beneficioso del tratamiento asociado a un mejor control de la presión arterial fue evidente en pocos meses (472). Por tanto, en la Figura 2 el tiempo de retraso aceptable para valorar los resultados de los cambios en estilo de vida es prudentemente más corto que el indicado en las guías previas (3). El tratamiento farmacológico debería iniciarse con celeridad en hipertensión de grado 3, tanto como en los grados 1 y 2 cuando el riesgo cardiovascular total es alto o muy alto. En hipertensos de grados 1 y 2 con riesgo total cardiovascular moderado, el tratamiento con fármacos puede retrasarse en algunas semanas, y en hipertensos de grado 1 sin ningún otro factor de riesgo (riesgo añadido bajo) en algunos meses. Sin embargo, incluso en los pacientes con ausencia de control de la presión arterial tras un periodo de medidas no farmacológicas, debería instituirse la instauración del tratamiento farmacológico además de la continuación de los cambios de estilo de vida.

Cuando la presión arterial está en el rango normal-alto (130-139/85-89 mmHg), la decisión de intervención farmacológica depende en gran medida del nivel de riesgo. En caso de diabetes, historia de enfermedad cerebrovascular, coronaria o arterial periférica (283,300,302,305,319), se ha demostrado que el tratamiento antihipertensivo se asocia con una reducción de eventos cardiovasculares fatales y no fatales, aunque en otros dos estudios en pacientes coronarios no se informó de ningún beneficio por el descenso de la presión arterial (306) o una reducción de eventos cardiovasculares salvo cuando la presión arterial inicial estaba en rangos de hipertensión (304). Hay también pruebas disponibles de que en diabéticos con incremento en excreción de proteínas en orina, la reducción de presión arterial a valores muy bajos (<125/75 mmHg) se asoció con reducciones en microalbuminuria ó proteinuria (predictores de deterioro renal y riesgo cardiovascular) (473), así como una reducción de progresión a estados proteinúricos más avanzados. Es también el caso cuando los valores de presión arterial iniciales están por debajo de 140/90 mmHg y se utilizan los fármacos con un efecto antiproteinúrico directo como los bloqueantes del sistema renina angiotensina (319,474,475). Esto justifica la recomendación de iniciar la administración de hipotensores (junto a cambios de estilo de vida) incluso en pacientes en los que la presión arterial no está elevada, pero sí en el rango normal alto (y algunas veces en el normal), siempre que esté asociada enfermedad cardiovascular o diabetes.

Si una aproximación terapéutica similar (hipotensores combinados con cambios de estilo de vida) puede beneficiar también a los individuos con presión arterial normal alta y alto riesgo

por la presencia de tres ó más factores de riesgo, síndrome metabólico o daño orgánico, no está aclarado. Debería enfatizarse que los estudios observacionales prospectivos han demostrado que los sujetos con presión normal alta tienen una mayor incidencia de enfermedad cardiovascular comparados con las personas con presión normal u óptima (7,11,33). Además, el riesgo de desarrollar hipertensión es mayor en sujetos con normal alta que con presión normal u óptima pero con un incremento del riesgo cuando, como ocurre con frecuencia, están presentes múltiples factores de riesgo concurrentes y el síndrome metabólico (31,32,69). Finalmente, la hipertensión de nueva aparición puede retrasarse algún tiempo con la administración de un antihipertensivo (476). En contraste con estos argumentos potencialmente favorables, aparecen los resultados negativos del estudio DREAM (464), que mostró que la administración de ramipril a sujetos con desórdenes metabólicos (la mayoría con hipertensión grado 1, 2 ó normal alta) no retrasó significativamente el inicio de diabetes ni redujo los eventos cardiovasculares, a pesar de que se redujo la presión arterial. Desafortunadamente, el estudio DREAM no tuvo suficiente potencia para evaluar los efectos sobre los eventos cardiovasculares, siendo necesarios estudios con mayor potencia para aclarar este importante problema. Por ahora, los sujetos de alto riesgo cardiovascular debido a factores distintos a la diabetes, pero con presión arterial aún en el rango normal alto, deberían ser aconsejados para llevar a cabo medidas sobre estilos de vida intensas (incluyendo abandono del tabaco) y la presión arterial debería ser estrechamente monitorizada debido a la alta probabilidad de que estas personas progresen a hipertensión (31,32), requiriendo entonces terapia farmacológica. Sin embargo, médicos y pacientes consideran muchas veces que los antihipertensivos, en particular los que son más efectivos en proteger el daño de los órganos, sean aplicados en nueva hipertensión o nueva diabetes y no antes de su aparición. Las medidas sobre el estilo de vida y una estrecha monitorización de la presión arterial deberían formar parte de los procedimientos de intervención en sujetos con presión normal que tienen riesgo añadido bajo o moderado.

5.2 OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO (CUADRO 8)

El primer objetivo del tratamiento de la hipertensión es conseguir la máxima reducción del riesgo total a largo plazo en la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Esto requiere el tratamiento de todos los factores de riesgo reversibles identificados, incluyendo el tabaco, dislipemias, obesidad abdominal o diabetes, con el apropiado manejo de las condiciones clínicas asociadas, tanto como el tratamiento del aumento de la presión arterial “per se”.

Cuadro 8: Objetivos del tratamiento

- *En pacientes hipertensos, el objetivo principal del tratamiento es conseguir la máxima reducción en el riesgo cardiovascular a largo plazo*
- *Esto requiere tanto el tratamiento del aumento de la presión arterial como el de todos los factores de riesgo reversibles asociados*
- *La presión arterial debería ser reducida al menos por debajo de 140/90 mmhg (sistólica/diastólica) y a valores menores si es tolerado, en pacientes hipertensos*
- *Los objetivos de presión arterial deben ser al menos < 130/80 mmhg en diabéticos y otros pacientes de alto o muy alto riesgo, como los que tienen condiciones clínicas asociadas (ictus, infarto de miocardio, disfunción renal, proteinuria).*
- *A pesar del uso de tratamiento combinado, reducir la presión sistólica a <140 mmhg puede ser difícil, más aún si se pretende rebajar a < 130 mmhg. Dificultades adicionales aparecerán en el anciano y en diabéticos, y en general en pacientes con daño cardiovascular.*
- *Para conseguir con más facilidad los objetivos de presión arterial, el tratamiento debería iniciarse antes de que se desarrolle un daño cardiovascular significativo*

5.2.1 OBJETIVO DE PRESIÓN ARTERIAL EN POBLACIÓN GENERAL HIPERTENSA

La Guía ESH/ESC de 2003 (3), cuando recomienda bajar la presión arterial por debajo de 140/90 en todos los hipertensos, admite que esta es una recomendación prudente, puesto que la evidencia de los estudios sobre el beneficio encontrado con estas cifras estaba limitada a pacientes diabéticos o con enfermedad cardiovascular previa, y en análisis posteriores de los datos del estudio HOT (311) se indicaba menor incidencia de eventos con presiones por debajo de 138/83 mmHg. Sumadas a las evidencias revisadas en las guías de 2003 (3), posteriores evidencias indirectas apoyaron un objetivo de presión arterial < 140 mmHg, mostradas por los estudios post hoc del VALUE e INVEST. En el estudio VALUE (477) los hipertensos en los que la presión fue “controlada” con tratamiento (< 140/90 mmHg) tuvieron una incidencia de ictus significativamente inferior, de infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca, así como en morbilidad cardiovascular y mortalidad, que aquellos que permanecieron “no controlados”, independientemente del régimen terapéutico al que fueron asignados. En el INVEST se comunicaron menores frecuencias de eventos cardiovasculares fatales y no fatales en hipertensos “controlados” frente a “no controlados” (478). Estos datos son consistentes con lo aportado en estudios de pacientes hipertensos seguidos en la práctica clínica en los que se encontraban presiones menores de 140/90 mmHg mostrando una morbilidad cardiovascular y tasas de mortalidad mucho menores que en los pacientes tratados pero no controlados (479). La verdad es que los datos obtenidos aparte de los análisis por intención de tratar de estudios aleatorizados, deberían ser interpretados con precaución. Sin embargo, debería anotarse

además que la recomendación de conseguir un objetivo de presión por debajo de 140/90 mmHg está fundamentada ahora en datos directos, ya que el reciente estudio FEVER (301) demostró que los pacientes hipertensos aleatorizados a tratamiento activo, que consiguieron valores de presión arterial de 138.1/82.3 mmHg, tuvieron una reducción del 28 % en ictus, eventos coronarios y mortalidad cardiovascular, comparados con los aleatorizados con placebo, que permanecieron en valores de 141.6/83.9 mmHg.

También pueden ser argumentos a favor de intentar conseguir valores menores de 90 de diastólica y 140 de sistólica, tan cerca como sea posible a la presión óptima, y si es tolerado por el paciente: 1) Los resultados del estudio HOT (311) que mostraron no incremento de riesgo cardiovascular en pacientes aleatorizados en el grupo de menores objetivos de presión arterial, un hallazgo que es relevante para la práctica clínica ya que intentar objetivos de menores presiones arteriales supondría un mayor número de sujetos a controlar que con los objetivos tradicionales; 2) Estudios observacionales han mostrado una relación lineal directa con los eventos cardiovasculares de los valores de presión sistólica y diastólica tan bajos como 115-110 y 75-70 mmHg, respectivamente, sin evidencias en este rango del fenómeno de la Curva en J (7,11); 3) las evidencias que consiguieron objetivos menores de presión arterial con el tratamiento pueden proporcionar protección al paciente hipertensos de alto riesgo, como se detalla más adelante.

5.2.2 OBJETIVOS DE PRESIÓN ARTERIAL EN DIABÉTICOS Y PACIENTES DE ALTO O MUY ALTO RIESGO

Para maximizar la protección en los diabéticos se ha recomendado que el tratamiento antihipertensivo debería ser más intenso y proponer un objetivo de presión arterial menor de 130/80 mmHg. Hay pruebas muy sólidas del efecto beneficioso (reducción en complicaciones micro y macrovasculares) de una mayor reducción de la presión arterial frente a menor reducción en pacientes diabéticos tipo 2, como han demostrado los estudios HOT y UKPDS (311,427) y han confirmado los estudios ABCD (319,422). Un metaanálisis reciente de estudios disponibles en pacientes diabéticos ha calculado una reducción de incidencia de eventos cardiovasculares (sobre todo ictus) con más frente a menos intensidad del tratamiento, con una diferencia media de sistólica y diastólica entre grupos de 6.0 y 4.6 respectivamente (296). Sin embargo, la evidencia de un objetivo estricto de < 130/80 mmHg es más limitada. Algunos estudios aleatorizados han mostrado los beneficios de reducir la presión diastólica hasta valores cercanos ó incluso menores de 80 mmHg (311,319,422,427), pero hay disponibles pocos datos sobre el efecto beneficioso de objetivos de sistólica menores de 130 mmHg. Sin embargo, 1) en los estudios ABCD (319,422) en hipertensos diabéticos o normotensos, en donde consiguieron valores de sistólica de 132 y 128, respectivamente, se asociaron con menor incidencia de resultados finales (mortalidad total e ictus, respectivamente) que en los grupos con control de presión arterial ligeramente menos riguroso (sistólicas de 138 y 137, respectivamente); y 2) un estudio observacional prospectivo con el programa UKPDS ha encontrado una relación significativa entre el seguimiento de la presión sistólica y la incidencia

de complicaciones macro y microvasculares en pacientes diabéticos, con un incremento continuo de complicaciones en valores > 120 mmHg (429).

Los datos que favorecen el objetivo de bajada de la presión arterial en pacientes en que las condiciones de alto riesgo debidas a factores diferentes a la diabetes tienen una fuerza variable. La evidencia más clara se refiere a los pacientes con ictus previo o ataque isquémico transitorio, ya que los pacientes del estudio PROGRESS (283) con una historia de enfermedad cerebrovascular, en los que el tratamiento redujo la presión de 147/86 a 138/82 mmHg, redujo la recurrencia de ictus en un 28% y un 26 % en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores comparado con placebo, en los que la reducción de presión arterial fue insignificante. Hubo sustanciales beneficios también en pacientes normotensos en los que los valores por el tratamiento se redujeron a 127/75 mmHg. Además, en un reciente análisis post hoc de los datos del PROGRESS se ha informado una reducción en la incidencia de ictus (sobre todo hemorrágico) consiguiendo valores de sistólica alrededor de 120 mmHg (480). En otros grupos de riesgo hay menores niveles de evidencia. En un análisis post hoc en un subgrupo del estudio HOT (481), las mayores reducciones de presión diastólica y sistólica (82 versus 85 mmHg y 142-145 versus 145-148 mmHg) se asociaron a un mayor beneficio en los pacientes con un alto o muy alto riesgo cardiovascular total (50% de la población del HOT) pero no en pacientes con niveles de riesgo menores. En ensayos controlados con placebo en supervivientes de un infarto de miocardio, la administración de beta bloqueantes o IECA (482,483) redujo la incidencia de infarto de miocardio recurrente y muerte, incluso cuando la presión arterial era normal. Sin embargo, debido a la asunción del efecto protector de estos fármacos per se, la presión arterial fue raras veces considerada como un posible mecanismo y con frecuencia no publicado, aunque cuando se informó fue menor en el grupo de tratamiento activo que en el de placebo. Hasta ahora, se ha mencionado en la sección 5.1 que la mayoría de los estudios controlados con placebo en pacientes con angina de pecho o enfermedad coronaria (302,304,305) han proporcionado evidencias de reducción de la incidencia de eventos cardiovasculares al desplazar la presión arterial hasta niveles más bajos (EUROPA: 128/78 más que 133/80 mmHg; ACTION hipertensos: 137/77 más que 144/81 mmHg; CAMELOT: 124/76 más que 130/77 mmHg) aunque en otro estudio sobre pacientes con angina los objetivos de presión arterial (129/74 mmHg más que 132/76 mmHg) no siempre tuvieron beneficios posteriores (306) (ver sección 4.5.4).

No hay suficientes datos de resultados cardiovasculares sobre hasta dónde recomendar un menor objetivo de presión arterial en pacientes con enfermedad renal no diabética, pero las evidencias suficientes, aunque sin embargo no concluyentes, sugieren que los valores menores de 130/80 mmHg pueden ayudar a conservar la función renal, en especial en presencia de proteinuria (ver sección 4.5.4).

5.2.3 OBJETIVOS DE PRESIÓN ARTERIAL AMBULATORIA Y DOMICILIARIA

La creciente evidencia de la importancia pronóstica de la presión arterial ambulatoria y domiciliaria hacen a estas medidas más y más comúnmente empleadas para evaluar la eficacia del tratamiento. En la ambulatoria, esta afirmación es apoyada por la evidencia de que para

valores similares de presión arterial conseguidos en consulta, presiones arteriales menores conseguidas ambulatoriamente están asociadas a una menor frecuencia de resultados cardiovasculares (88). Sin embargo, no hay evidencias disponibles que indiquen qué valores de presión arterial ambulatoria y domiciliaria deberían ser considerados como objetivos óptimos. Las presiones ambulatorias y en domicilio son algunos mmHg menores que en consulta (Tabla 5), pero estas diferencias son proporcionales a los valores de consulta (484), es decir, son habitualmente mayores cuando la presión arterial es elevada en consulta y pequeñas si los valores de consulta son menores, representando objetivos del tratamiento (77). Esto, junto al mayor descenso de la presión arterial con el tratamiento en clínica comparado con los valores de presión de 24 horas (485), hace probable que los objetivos de presión arterial no sean muy diferentes cuando se miden dentro y fuera de consulta.

5.2.4 CONCLUSIONES

Basándose en la evidencia actual, se puede recomendar que la presión arterial sea rebajada, al menos por debajo de 140/90 mmHg en todos los hipertensos y que se deben intentar valores menores si son tolerados. El tratamiento antihipertensivo debería ser más agresivo en diabéticos, en los que parece razonable un objetivo de presión arterial de <130/80 mmHg. Similares metas deberían adoptarse en individuos con historia de enfermedad cerebrovascular y pueden, al menos, ser considerados en pacientes con enfermedad coronaria. Aunque pueden existir diferencias entre individuos, el riesgo de infraperfusión de órganos vitales es muy bajo, excepto en episodios de hipotensión postural, que debería ser evitada particularmente en ancianos y diabéticos. La existencia de una curva J en relación con los resultados para conseguir la presión arterial es sospechada hace tiempo sólo como resultado de análisis post hoc (486-490) y en presiones diastólicas bastante bajas. La inflexión de la curva puede ocurrir solo en niveles de presión arterial mucho menores que en aquellos dirigidos incluso con terapia antihipertensiva intensa, lo que es apoyado por un amplio número de estudios aleatorizados en post-infarto de miocardio o pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, en los que los beneficios de la administración de β -bloqueantes o IECA se produjeron a pesar de reducciones de presión arterial en rangos ya bastante bajos (482,491).

Debería mencionarse que, a pesar del amplio uso de tratamientos con múltiples fármacos, en la mayoría de los estudios la presión sistólica media conseguida continuó por encima de 140 mmHg (492), e incluso en los estudios que se consiguieron valores medios de presión arterial < 140 mmHg, la frecuencia de control incluyó en la mayoría el 60-70% de los pacientes reclutados. En sujetos diabéticos la media de valores en tratamiento < 130 mmHg nunca se obtuvo (492), excepto en los normotensos del estudio ABCD, que reclutó sujetos con presiones inicialmente normales o normales altas (319). Alcanzar los objetivos de presión arterial recomendados anteriormente puede ser dificultoso, y la dificultad puede ser mayor cuando las presiones iniciales son mayores y en el anciano, debido a que la edad hace la elevación de la presión sistólica estrictamente dependiente del incremento de la fibrosis aórtica y la rigidez. La evidencia de los estudios también muestra que, para igual o incluso mayor uso de tratamiento

combinado, la consecución de presiones sistólicas continúa necesitando mayor esfuerzo en diabéticos que en no diabéticos (249,428,493).

5.3 COSTE-RENDIMIENTO DEL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO

Algunos estudios han mostrado que en pacientes de alto o muy alto riesgo, el tratamiento de la hipertensión es altamente costo-efectivo, es decir, que la reducción en la incidencia de enfermedad cardiovascular y muerte contrarresta ampliamente el costo del tratamiento a pesar de su larga duración (494). En efecto, es probable que el beneficio sea incluso mayor que el calculado por el número de eventos salvados por año de tratamiento, y expresado por el llamado número necesario a tratar “NNT” (495). 1) En algunos estudios controlados con placebo, un número de pacientes sustancial aleatorizados con placebo recibieron tratamiento y un número de pacientes destinados al tratamiento activo actualmente son separados de ellos mientras continúan considerados en el grupo original de acuerdo al principio de intención de tratar (273); 2) Algunos estudios muestran que la diferencia en incidencia de eventos entre grupos tratados y con placebo incrementa progresivamente en los pocos años de duración del ensayo, aumentando la posibilidad de un mayor efecto protector a largo plazo de las reducciones de presión arterial; 3) En hipertensos jóvenes de bajo riesgo donde parece tener poco beneficio cuando se calcula sobre un periodo de tratamiento de 5 años se puede añadir un número sustancial de años de vida comparado con hipertensos ancianos de alto riesgo (274). Esto implica que en sujetos jóvenes, la información de la realidad puede proporcionar una mejor valoración de los beneficios que los datos obtenidos en los estudios (496). En pacientes jóvenes, la propuesta de tratamiento no es para prevenir un improbable evento mórbido o fatal incluso en los próximos años, sino más bien en prevenir el inicio o la progresión de daño en los órganos que, a largo plazo, convertirá el bajo riesgo del paciente en alto riesgo. Algunos estudios de terapia antihipertensiva, como más destacados el HDPF (312) y HOT (497), han mostrado que, a pesar de intensas bajadas de presión arterial, la incidencia de eventos cardiovasculares permanece mucho más elevada en hipertensos de alto riesgo o con complicaciones que en hipertensos con riesgo moderado o bajo iniciales. Esto sugiere que algunos de los cambios en los riesgos cardiovasculares mayores pueden ser difíciles de revertir, y que la terapia antihipertensiva restrictiva a los pacientes de alto ó muy alto riesgo puede estar lejos de una estrategia óptima. Finalmente, el costo del tratamiento farmacológico de la hipertensión frecuentemente se compara con las medidas de estilo de vida, que son consideradas libres de costo. Sin embargo, la implementación real, y en consecuencia la efectividad, de los cambios de estilo de vida requieren apoyo conductual, consejo y refuerzo, y su costo puede no ser insignificante (498,499).

6 ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO

6.1 CAMBIOS EN EL ESTILO DE VIDA (CUADRO 9)

Las medidas de estilo de vida deberían instituirse, si son apropiadas, en todos los pacientes, incluyendo los sujetos con presión normal-alta y en pacientes que requieren tratamiento farmacológico.

Cuadro 9: Cambios de estilo de vida

- *Las medidas de estilo de vida deberían instituirse en cuanto sea posible en todos los pacientes, incluso en los que requieren terapia farmacológica. La intención es bajar la presión arterial, controlar otros factores de riesgo y reducir el número de dosis de antihipertensivos necesarios.*
- *Las medidas sobre el estilo de vida son también aconsejables en individuos con presión normal alta y factores de riesgo adicionales para reducir el riesgo de desarrollar hipertensión posteriormente.*
- *Los cambios en el estilo de vida que están ampliamente aceptados para descender la presión arterial o el riesgo cardiovascular, y que deberían ser considerados son:*
 1. *Abandono del tabaco*
 2. *Reducción de peso (y estabilización posterior)*
 3. *Reducción del consumo excesivo de alcohol*
 4. *Ejercicio físico*
 5. *Reducción del consumo de sal*
 6. *Incremento del consumo de frutas y verduras, y reducción de consumo de grasas saturadas y totales*
- *Las recomendaciones de estilo de vida no deberían ser tomadas como un servicio de información, sino instituirse como una conducta adecuada y apoyo de expertos, reforzándolas periódicamente.*
- *Debido a que el cumplimiento a largo plazo de estas medidas es bajo y la respuesta en la presión arterial altamente variable, los pacientes bajo tratamiento no farmacológico deberían ser seguidos de cerca para iniciar los fármacos cuando sean necesarios y adecuados en el tiempo.*

Estas se proponen para reducir la presión arterial, para controlar otros factores de riesgo y condiciones clínicas, y para reducir el número de agentes que deberán ser utilizados en consecuencia. Las medidas en las que hay amplio acuerdo para bajar la presión arterial o el riesgo cardiovascular, y que deberían considerarse en todos los pacientes son: 1) Abandono del tabaco, 2) Reducción de peso si hay sobrepeso, 3) Moderación del consumo de alcohol, 4)

Actividad física, 5) Reducción del consumo de sal y 6) Incremento del consumo de frutas y verduras y descenso de consumo de grasas saturadas y totales (500)

Siempre deben promocionarse los hábitos de alimentación saludable. Sin embargo, las medidas de estilo de vida no han demostrado prevenir las complicaciones cardiovasculares en hipertensos, y el cumplimiento a largo plazo de su inicio es notoriamente bajo (501). Ello nunca debería retrasar innecesariamente el inicio del tratamiento farmacológico, especialmente en pacientes con niveles de riesgo elevado.

6.1.1 ABANDONO DEL TABACO

Fumar causa un incremento agudo de la presión arterial y la frecuencia cardíaca, persistiendo durante más de 15 minutos tras fumar un cigarrillo (502). Es probable que el mecanismo sea una estimulación del sistema nervioso simpático a nivel central y en las terminaciones nerviosas, responsable de un incremento de las catecolaminas plasmáticas paralelo al incremento de la presión arterial (503,504). Paradójicamente, se ha observado en algunos estudios epidemiológicos que los niveles de presión arterial en fumadores de cigarrillos eran los mismos, o incluso menores que en no fumadores (505). Sin embargo, estudios que han utilizado la monitorización ambulatoria de presión arterial han mostrado que, tanto los hipertensos no tratados como los fumadores normotensos presentan mayores valores de presión arterial diaria que los no fumadores (506-508). El incremento es particularmente pronunciado en grandes fumadores (502). También se ha comunicado que el fumar predice un aumento futuro de la presión sistólica (509), pero no se ha encontrado un efecto crónico independiente del tabaco sobre la presión arterial en ningún estudio (510), ni que el abandono del tabaco baje la presión arterial (511).

El tabaquismo es un potente factor de riesgo cardiovascular (512) y el abandono del mismo es probablemente la medida de estilo de vida más efectiva en la prevención de un amplio número de enfermedades cardiovasculares, incluyendo ictus e infarto de miocardio (512-514). Esto es apoyado por la observación de que quienes abandonaban el tabaco antes de una edad media tenían típicamente una esperanza de vida media no diferente de los no fumadores (515,516). Por tanto, los fumadores hipertensos deberían ser aconsejados sobre el abandono del tabaco.

Si es necesario, la terapia con sustitutos de la nicotina (517) o el bupropion se deben tener en cuenta, ya que parecen facilitar el abandono del tabaco (518). La vareniclina es un nuevo agonista parcial de los receptores nicotínicos de la acetilcolina desarrollado específicamente para el cese del tabaquismo, con eficacia documentada a corto y largo plazo versus placebo (519). Recientemente se ha demostrado que el tabaquismo pasivo produce un incremento de riesgo coronario y de otras enfermedades relacionadas con el tabaco (520,521). La exposición de los fumadores pasivos puede haber descendido en los países donde se han introducido normas para proteger a los no y ex fumadores del medio ambiente del tabaco. Sería deseable que esta normativa fuera introducida en toda Europa.

6.1.2 MODERACIÓN EN EL CONSUMO DE ALCOHOL

Muchos estudios han mostrado una curva en U ó J asociada a la mortalidad con el consumo de alcohol, en el que beber con moderación produjo una reducción de mortalidad comparado con los no bebedores, mientras que los grandes bebedores tuvieron una tasa de mortalidad aumentada (522), pero esta relación ha sido recientemente replanteada por un metaanálisis de los datos disponibles (523). La relación entre consumo de alcohol, niveles de presión arterial y prevalencia de hipertensión es lineal en las poblaciones (524). Más aún, altos niveles de consumo de alcohol están asociados con alto riesgo de ictus (525). Esto es particularmente cierto para situaciones de bebida excesiva. El alcohol atenúa los efectos de los fármacos antihipertensivos, pero este efecto es, al menos, parcialmente reversible en una o dos semanas por la moderación en la bebida en alrededor del 80% (526). Los grandes bebedores (cinco o más unidades de bebida estándar diarias) pueden experimentar un aumento en la presión arterial tras la abstinencia del consumo agudo de alcohol, y pueden ser diagnosticados con mayor probabilidad como hipertensos en la semana siguiente si han bebido bastante el fin de semana. Los ensayos sobre reducción del consumo de alcohol han mostrado una reducción significativa de las presiones arteriales sistólica y diastólica (500). Los varones hipertensos que consumen alcohol deberían ser aconsejados para que limiten su consumo a no más de 20-30 gr de etanol al día, y las mujeres hipertensas no más de 10-20 gr al día. Deberían ser advertidos sobre el alto riesgo de ictus asociado a las borracheras.

6.1.3 RESTRICCIÓN DEL CONSUMO DE SODIO

Estudios epidemiológicos sugieren que el consumo de sal en la dieta contribuye a la elevación de la presión arterial y la prevalencia de la hipertensión (527,528). Estudios controlados aleatorizados en pacientes hipertensos (500) indican que la reducción de sodio en la dieta en 80-100 mmol (4.7-5.8 gr) al día de un consumo inicial de unos 180 mmol (10.5 gr) al día reduce la presión arterial en una media de pocos mmHg (529-533) aunque con una amplia variabilidad en la respuesta de los pacientes. La restricción de sodio puede tener un mayor efecto antihipertensivo si se combina con otros consejos dietéticos (500) y puede permitir la reducción de la dosis y el número de fármacos hipotensores empleados en el control de la presión arterial. Los efectos de la reducción de sodio son mayores en pacientes negros, personas ancianas y de mediana edad, así como en hipertensos, diabéticos ó enfermedad renal crónica, es decir, grupos que tengan una menor respuesta al sistema renina-angiotensina (534), cuya activación junto a la activación del sistema nervioso simpático (535,536) pueda contrarrestar el efecto hipotensor de la restricción de sodio. En una dieta restringida en sal, se debería advertir a los pacientes la prohibición de añadir sal, y obviamente alimentos muy salados (en especial comidas preparadas) y comer más alimentos cocinados directamente de ingredientes naturales que contienen más potasio (537). Un excesivo consumo de sal puede ser causante de hipertensión resistente. El consumo adecuado recomendado diariamente ha sido recientemente reducido de 2.4 a 1.5 gr/día (65 mmol/día), que corresponde a 3.8 gr/día de cloruro sódico, que actualmente puede ser difícil de conseguir. Una recomendación conseguible es menos de 5 gr/día de cloruro sódico (90 mmol/día) (538).

6.1.4 OTROS CAMBIOS DIETÉTICOS

En la década pasada, el incremento de consumo de potasio y los patrones dietéticos basados en la dieta DASH (rica en frutas, verduras y baja en productos bajos en grasas, con un contenido reducido de colesterol y grasas saturadas y totales) (539) apareció aportando efectos de bajada de presión arterial. Algunos estudios clínicos pequeños y sus metaanálisis han documentado posteriormente que suplementos de altas dosis de ácidos grasos omega 3 poli insaturados (conocidos como aceite de pescado) pueden bajar la presión arterial en hipertensos, aunque el efecto se consigue solo con dosis relativamente altas (≥ 3 g/día) (500,540,541). En hipertensos, las reducciones medias de sistólica y diastólica fueron de 4.0 y 2.5 mmHg, respectivamente (542). Para un incremento en el consumo de fibras solas (543,544), los datos son insuficientes para recomendarlos para el descenso de la presión arterial. Los suplementos de calcio o magnesio (500,545,546) también se han propuesto como medidas para bajar la presión arterial, pero los datos no son totalmente consistentes y es necesario ordenarlos, y recomendarlos antes de otras dietas específicas puede ser un problema, incluyendo dietas con un contenido modificado en carbohidratos (500,547,548). Como medida general, los hipertensos deberían ser aconsejados sobre la conveniencia del consumo de más frutas y verduras (4-5 piezas de vegetales al día) (549), tomar más pescado (550) y reducir el consumo de grasas saturadas y colesterol. Puede aconsejarse la asesoría de dietistas entrenados.

6.1.5 REDUCCIÓN DE PESO

Un importante cuerpo de evidencias de estudios observacionales afirman que el peso corporal está directamente asociado con la presión arterial (551), y que el exceso de grasa corporal incrementa la presión arterial y la hipertensión (552). Hay también evidencias concluyentes de que la reducción de peso baja la presión arterial en pacientes con sobrepeso y que tiene efectos beneficiosos sobre los factores de riesgo asociados como la insulinresistencia, diabetes, hiperglucemia, hipertrofia ventricular izquierda y apnea obstructiva del sueño. En un metaanálisis de estudios disponibles, la reducción media de sistólica y diastólica asociadas a una reducción media de peso de 5.1 Kg fue de 4.4 y 3.6, respectivamente (553). En un posterior análisis de subgrupos, la reducción de la presión arterial fue similar en los individuos hipertensos y no hipertensos, pero fue mayor en los que tenían mucho mayor peso. En estudios de análisis de dosis-respuesta (554,555) y observacionales prospectivos (556) también se documentó que un mayor descenso de peso producía una mayor reducción de la presión arterial. Reducciones de peso modestas, con o sin reducción de sodio, pueden prevenir la hipertensión en individuos con sobrepeso y presión arterial normal alta (557), y pueden facilitar rebajar la medicación y retirada de fármacos (558,559). Debido a que en las personas de mediana edad el peso corporal frecuentemente desarrolla un incremento progresivo (0.5-1.5 Kg/año), la estabilización del peso puede también ser un objetivo a perseguir.

6.1.6 EJERCICIO FÍSICO

La ausencia de un buen estado físico es un potente predictor de mortalidad cardiovascular, independientemente de la presión arterial y otros factores de riesgo (560). Un reciente metaanálisis de estudios controlados (561) concluyó que el entrenamiento duradero de ejercicio aeróbico reduce la sistólica y diastólica en reposo en 3.0/2.4 mmHg, y la presión ambulatoria diaria en 3.3/3.5 mmHg. La reducción de la presión arterial en reposo fue más pronunciada en el grupo de hipertensos (- 6.9/-4.9 mmHg) que entre los normotensos (- 1.9/-1.6 mmHg). Incluso niveles moderados de ejercicio rebajaron la presión arterial (562), y este tipo de entrenamiento también redujo el peso corporal, la grasa corporal y la circunferencia de cintura, e incrementó la sensibilidad a la insulina y los niveles de colesterol HDL. El entrenamiento en resistencia dinámica redujo la presión arterial en reposo en 3.5/3.2 mmHg (563). Por tanto, los pacientes sedentarios deberían ser aconsejados sobre la conveniencia de ejercicios de intensidad moderada y regular la mayoría (si no todos) los días de la semana durante 30-45 min (564). El tipo de ejercicio debería ser actividad física de endurecimiento (caminar, correr, nadar) complementada con ejercicios de resistencia (144,564,565). La extensión de la evaluación previa al entrenamiento del estado cardiovascular dependerá de la intensidad del ejercicio previsto y de los síntomas y signos del paciente, sobretudo el riesgo cardiovascular y las condiciones clínicas asociadas. Sin embargo, el ejercicio isométrico intenso, como levantar pesas, puede tener un efecto presor y debería ser prohibido. Si la hipertensión está poco controlada, el ejercicio físico duro debería ser desaconsejado o pospuesto hasta que haya sido instaurado un tratamiento farmacológico adecuado y descendido la presión arterial (566).

6.2 TERAPIA FARMACOLÓGICA (CUADRO 10 Y CUADRO 11)

6.2.1 ELECCIÓN DE FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS

El amplio número de estudios aleatorizados sobre terapia antihipertensiva, tanto comparando tratamiento activo con placebo como comparando los diferentes regímenes con distintos componentes, confirman las conclusiones de la Guía ESH / ESC 2003 (3) sobre : 1) que los principales beneficios del tratamiento antihipertensivo son debidos al descenso de la presión arterial per se, independientemente del fármaco empleado, y 2) que los diuréticos tiazídicos (tanto clortalidona como indapamida), β -bloqueantes, calcioantagonistas, IECA y ARA II, pueden reducir adecuadamente la presión arterial y reducir de forma significativa e importante los resultados cardiovasculares. Todos estos fármacos son apropiados para el inicio y mantenimiento del tratamiento de la hipertensión, tanto en monoterapia como en algunas combinaciones con otros. Cada una de las clases recomendadas tiene propiedades específicas, ventajas y limitaciones que son discutidas en los siguientes párrafos de forma que los médicos puedan hacer su elección más apropiada en los pacientes individualmente.

Cuadro 10: Elección de antihipertensivos

- *El principal beneficio de la terapia antihipertensiva es el descenso de la presión arterial por sí mismo.*
- *Las cinco clases principales de fármacos antihipertensivos – diuréticos tiazídicos, calcioantagonistas, IECA, ARA y β -bloqueantes – son apropiadas para el inicio y el mantenimiento del tratamiento hipotensor, solos o en combinación. Los β -bloqueantes, especialmente en combinación con tiazidas, no deberían utilizarse en pacientes con síndrome metabólico o con alto riesgo de diabetes incidente.*
- *Debido a que muchos pacientes precisan más de un fármaco, el énfasis en el fármaco a elegir para iniciar el tratamiento es innecesario. Sin embargo, hay muchas condiciones para las que hay evidencia a favor de unos fármacos frente a otros, bien como tratamiento inicial o bien como parte de una combinación.*
- *En la elección de un determinado fármaco o combinación de fármacos frente a otros, debe tenerse en cuenta lo siguiente:*
 1. *La experiencia previa favorable o desfavorable del paciente individual con una determinada clase farmacológica*
 2. *El efecto de los fármacos sobre los factores de riesgo cardiovascular, en relación al perfil de riesgo cardiovascular individual*
 3. *La presencia de daño orgánico subclínico, enfermedad cardiovascular manifiesta, enfermedad renal o diabetes, que pueden tratarse más favorablemente con unos fármacos que con otros (Cuadro 11 y Tabla 6)*
 4. *La presencia de otros procesos que puedan limitar el uso de ciertos grupos farmacológicos antihipertensivos (Tabla 7)*
 5. *Las posibilidades de interacciones con otros fármacos utilizados para otros procesos*
 6. *El coste de los medicamentos, tanto para el paciente como para los servicios de salud, si bien las consideraciones sobre el coste no deberían prevalecer nunca sobre la eficacia, tolerabilidad y protección del paciente a nivel individual*
- *Debe prestarse atención permanente a los efectos secundarios de los fármacos, que son el principal motivo de falta de cumplimiento. Los fármacos no son iguales en términos de efectos adversos, sobre todo a nivel individual.*
- *El descenso de la presión arterial debería durar 24 horas. Esto puede ser comprobado por mediciones en consulta o domiciliarias en el momento de menor efecto de los fármacos (“valle”), o bien mediante monitorización ambulatoria de la presión arterial.*
- *Es preferible utilizar fármacos cuyo efecto antihipertensivo premanezca durante 24 horas con una sola dosis diaria, ya que la simplificación del programa de tratamiento favorece el cumplimiento.*

Hemos mencionado en la sección 4.4.5 que en dos estudios recientes de gran magnitud (300,332) y en un reciente metaanálisis (343), los β -bloqueantes son de reducida validez para proteger contra el ictus, aunque son igual de efectivos en la protección de eventos coronarios y mortalidad. Su administración ha proporcionado beneficios en pacientes con angina de pecho, insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio reciente, complicaciones importantes relacionadas con la hipertensión (482,483,567). Por ello, pueden ser aún considerados como una opción inicial en las estrategias del tratamiento antihipertensivo. Debido a que favorecen el incremento del peso corporal (568), tienen efectos adversos sobre el metabolismo lipídico e incrementan (en comparación con otros fármacos) la incidencia de diabetes de nuevo comienzo (455,458), no deberían elegirse, sin embargo, en hipertensos con múltiples factores de riesgo incluyendo el síndrome metabólico y sus componentes mayores, como puede ser la obesidad abdominal, glucosa basal alterada o tolerancia alterada a la glucosa, condiciones que forman el mayor riesgo de diabetes incidental (569,570). Esto se puede aplicar también a los diuréticos tiazídicos, que tienen efectos dislipémicos y diabetógenos cuando se usan a dosis elevadas (455). Las tiazidas han sido con frecuencia administradas junto a β -bloqueantes en algunos estudios, mostrando un exceso relativo de nueva diabetes, lo que ha dificultado la distinción entre ellos por separado. Esto no puede aplicarse, sin embargo, a los β -bloqueantes vasodilatadores como carvedilol y nebivolol, que tienen menor efecto dismetabólico o quizá ninguno, ya que reducen la incidencia de nueva diabetes comparados con los beta bloqueantes clásicos (571,572). B-bloqueantes, IECA y ARA II son menos efectivos en negros, en quienes deberían preferirse diuréticos y calcioantagonistas (299,573).

Estudios que valoran resultados finales intermedios sugieren otras diferencias entre varios agentes antihipertensivos o sus compuestos: IECA y ARA II se han comunicado como particularmente efectivos en la reducción de la hipertrofia ventricular izquierda (349), incluyendo el componente fibrótico (219,367); son también bastante eficaces en la reducción de microalbuminuria y proteinuria (308,309,430-432,437) y en la conservación de la función renal y retraso de la enfermedad renal (308,309,430,431,434); los calcioantagonistas, junto a ellos, son particularmente efectivos en la hipertrofia ventricular izquierda, y parecen beneficiosos en el enlentecimiento de la progresión de la hipertrofia carotídea y aterosclerosis (220-222,391,392,395).

Las pruebas sobre los beneficios de otras clases de fármacos antihipertensivos son mucho más limitadas. Alfa-1-bloqueantes, agentes centrales (agonistas de los receptores adrenérgicos α -2 y moduladores de los receptores de imidazolina) han mostrado reducir adecuadamente la presión arterial y también tener efectos metabólicos favorables (574). Los antagonistas de aldosterona han demostrado efecto de descenso de la presión arterial también (575). Debido a que el único estudio que probaba un α -1-bloqueante (rama de doxazosina del estudio ALLHAT) fue interrumpido antes de obtener los resultados (576), los beneficios globales de la rama de α -1-bloqueantes en el inicio de la terapia antihipertensiva quedaron sin probar. Es también el caso de los agentes centrales anti-aldosterona.

Cuadro 11: Fármacos de preferencia para el tratamiento antihipertensivo

Daño Orgánico Subclínico

HVI	IECA, CA, ARA
Aterosclerosis asintomática	CA, IECA
Microalbuminuria	IECA, ARA
Disfunción Renal	IECA, ARA

Evento clínico

Ictus previo	Cualquiera
IM previo	BB, IECA, ARA
Angina de pecho	BB, CA
Insuficiencia cardíaca	D, BB, IECA, ARA, D (antialdosterona)
FA recurrente	ARA, IECA
FA permanente	BB
Insuficiencia renal / proteinuria	IECA, ARA, D (asa)
Enfermedad arterial periférica	CA

Condición clínica

Hipertensión sistólica aislada	D, CA
Síndrome metabólico	IECA, ARA, CA
Diabetes Mellitus	IECA, ARA
Embarazo	CA, metildopa, BB
Negros	D, CA

D: diuréticos

BB: bloqueadores beta-adrenérgicos

CA: calcioantagonistas

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

ARA: antagonistas de los receptores de la angiotensina

HVI: hipertrofia ventricular izquierda

IAM: infarto de miocardio

FA: fibrilación auricular

Todos estos agentes, sin embargo, han sido usados frecuentemente como fármacos añadidos en estudios que documentaban la protección cardiovascular, pudiendo así ser utilizados en terapia combinada. Los α -1-bloqueantes tienen una indicación específica ante la presencia de hipertrofia benigna de próstata. El Aliskiren, un nuevo fármaco que inhibe los efectos de la renina en sus receptores específicos (577) ya está disponible en USA y pronto lo estará en

Europa. Este fármaco ha demostrado ser efectivo en el descenso de la presión arterial, sólo y en combinación con una tiazida (578-580) así como tener efectos antiproteinúricos en los estudios pre-clínicos (581). Se ha sugerido que la renina puede tener efectos independientes de la cascada clásica renina-angiotensina (577) y ser un factor pronóstico independiente de la producción de angiotensina II (582). No hay aún evidencias concluyentes disponibles de que la inhibición de la renina tenga efectos protectores cardiovasculares.

Tabla 6: Condiciones que favorecen el uso de unos fármacos antihipertensivos frente a otros

Tiazidas	Beta-bloqueantes	Calcioantagonistas (dihidropiridinas)	Calcioantagonistas (verapamilo/diltiazem)
Ancianos	Angor	Ancianos	Angor
Hipertensión sistólica	Post-infarto	Hipertensión sistólica	Aterosclerosis carotídea
Insuficiencia cardíaca	Insuficiencia cardíaca	Angor	Taquicardia supraventricular
Hipertensión en negros	Taquiarritmias	Hipertrofia VI	
	Glaucoma	Aterosclerosis carótida/coronaria	
	Disección aórtica	Embarazo	
	Embarazo	Hipertensión en negros	
IECA	ARA	Diuréticos (antialdosterona)	Diuréticos de asa
Insuficiencia cardíaca	Insuficiencia cardíaca	Insuficiencia cardíaca	Insuficiencia cardíaca
Disfunción VI	Post-infarto	Post-infarto	Enfermedad renal crónica terminal
Post-infarto	Nefropatía diabética		
Nefropatía diabética	Proteinuria / microalbuminuria		
Nefropatía no diabética			
Hipertrofia VI	Hipertrofia VI		
Aterosclerosis carotídea	Fibrilación auricular		
Proteinuria / Microalbuminuria	Síndrome metabólico		
Fibrilación auricular	Tos inducida por IECA		
Síndrome metabólico			
<i>VI: ventricular izquierda</i>			

La identificación de la primera clase de fármaco a ser usado en el tratamiento inicial en la hipertensión ha sido siempre un debate dificultoso. Sin embargo, ahora se dispone de evidencias concluyentes de los estudios de que es necesario el tratamiento combinado para controlar la presión arterial en la mayoría de pacientes (583). Así, si dos ó más fármacos se usan a lo largo de la vida de un paciente, tiene una importancia marginal cuál ha sido utilizado solo durante unas pocas semanas al inicio de la terapia. Sin embargo, las diferentes clases de fármacos (incluso componentes de una determinada clase) difieren en el tipo y frecuencia de efectos adversos que pueden inducir, incluso distintos individuos pueden tener predisposición

a desarrollar determinados efectos adversos. Además, los fármacos pueden tener diferentes efectos sobre los factores de riesgo, daño orgánico y eventos específicos de causa, y mostrar influencias protectoras específicas en grupos especiales de pacientes que hacen la selección de un determinado agente sólo o en asociación con otros fármacos obligatorio o aconsejable en determinadas circunstancias. En un escenario general, la elección de fármacos debería tener en cuenta lo siguiente: 1) La experiencia previa favorable o desfavorable del paciente con una determinada clase de componente, tanto en cuanto al descenso de la presión arterial como a sus efectos secundarios; 2) el efecto del fármaco sobre los factores de riesgo cardiovascular en relación al perfil de riesgo del paciente; 3) la presencia de daño en órganos diana, enfermedad clínica cardiovascular, enfermedad renal o diabetes que pueden hacer más aconsejables unos fármacos que otros; 4) la presencia de otros desórdenes coexistentes que pueden favorecer o limitar el uso de clases concretas de antihipertensivos; 5) la posibilidad de interacciones con fármacos usados para otras patologías presentes en el individuo; 6) el costo de los fármacos, bien para el paciente o para los servicios de salud. Las consideraciones del costo, sin embargo, no deberían prevalecer sobre la eficacia, tolerancia y protección del paciente individual. Los médicos deberían determinar las preferencias hacia los fármacos con mayores y más duraderos efectos y una acción demostrada en el descenso de la presión arterial en 24 horas con una única dosis diaria. La simplificación del tratamiento mejora la adherencia a la terapia (584), mientras que el control efectivo de la presión arterial durante las 24 horas es de importancia pronóstica además del control de la presión en consulta (88). Los fármacos de acción prolongada también hacen el efecto antihipertensivo más homogéneo durante las 24 horas, minimizando así la variabilidad de la presión arterial (585).

Los criterios listados en esta sección permiten la selección de fármacos específicos o combinaciones de fármacos en muchos pacientes. Las condiciones favorables y desfavorables y algunas contraindicaciones de varios agentes están listadas con detalle en la **Tabla 6** y la **Tabla 7**, y en el **Cuadro 11**, mientras que las aproximaciones terapéuticas específicas en condiciones especiales y grupos de pacientes concretos se discuten más detalladamente en la sección 7.

Tanto en la elección inicial de fármacos como en las modificaciones posteriores del tratamiento, se debería prestar atención especial a los efectos adversos, incluso de naturaleza puramente subjetiva, ya que los efectos adversos son la causa más importante de no cumplimiento (584,586). Los eventos adversos durante el tratamiento antihipertensivo no están totalmente disponibles debido a que pueden ser, en parte, de naturaleza psicológica y por tanto aparecen también con la administración de placebo (291). Deberán mantenerse grandes esfuerzos, sin embargo, para limitar los efectos secundarios de los fármacos y preservar la calidad de vida, bien cambiando el tratamiento del fármaco responsable por otro agente o evitando incrementos innecesarios de la dosis del fármaco empleado. Los efectos secundarios de los diuréticos tiazídicos, β -bloqueantes y calcioantagonistas son dosis-dependiente, mientras que estos efectos no dependen de la dosis, o lo es en menor grado, con los IECA (587).

Tabla 7: Contraindicaciones comprobadas y posibles en el uso de los antihipertensivos

	Comprobadas	Posibles
Diuréticos Tiazídicos	Gota	Síndrome metabólico Intolerancia a la glucosa Embarazo
β-bloqueantes	Asma Bloqueo AV (grado 2 ó 3)	Enfermedad arterial periférica Síndrome metabólico Intolerancia a la glucosa Atletas y pacientes físicamente activos EPOC
Calcioantagonistas (dihidropiridinas)		Taquiarritmias Insuficiencia cardíaca
Calcioantagonistas (verapamil, diltiazem)	Bloqueo AV (grado 2 ó 3) Insuficiencia cardíaca	
IECA	Embarazo Edema angioneurótico Hipertasemia Estenosis bilateral arteria renal	
ARA	Embarazo Hipertasemia Estenosis bilateral arteria renal	
Diuréticos (antialdosterona)	Insuficiencia renal Hipertasemia	

6.2.2 MONOTERAPIA (CUADRO 12)

El tratamiento puede iniciarse con un único fármaco, que debería administrarse a dosis bajas. Si no se controla la presión arterial, se puede aumentar el fármaco hasta dosis completas, o bien el paciente puede decidirse por un agente de otra clase diferente (que debería también iniciarse primero a dosis bajas y después a dosis completa). El cambio a un agente de clase diferente es obligatorio en caso de que el primero no haya bajado la presión arterial o haya inducido efectos secundarios importantes. Esta aproximación a la “monoterapia secuencial” puede permitir encontrar el fármaco al que mejor responde el individuo en términos de eficacia y tolerancia. Sin embargo, aunque la llamada “tasa de respuesta” (reducción de presión sistólica y diastólica < 20 y <10 mmHg, respectivamente) de cualquier fármaco se acerca al 50 % de los pacientes (588), la respuesta de cualquier agente usado en monoterapia para conseguir valores de presión arterial (<140/90 mmHg) no parece exceder del 20-30% de la población hipertensa global, excepto en hipertensos de grado 1 (589,590). Además, el procedimiento es frustrante tanto para el médico como para el paciente, dando lugar a bajos cumplimientos y retrasando excesivamente el control urgente de la presión arterial en hipertensos de alto riesgo. Las esperanzas están puestas en la farmacogenética, que en el futuro puede ayudar en la identificación de los fármacos más oportunos, eficaces y beneficiosos para cada paciente individual. La investigación en esta área debería ser fomentada.

6.2.3 TRATAMIENTO COMBINADO (CUADRO 12)

En la mayoría de los ensayos, la combinación de dos o más fármacos ha sido el régimen de tratamiento más ampliamente usado para reducir la presión arterial con efectividad y conseguir los objetivos predeterminados. El uso de terapia combinada ha demostrado ser incluso más frecuentemente necesario en diabéticos, pacientes renales y de alto riesgo, y en general cuando se persiguen objetivos de reducción de la presión arterial (311). Por ejemplo, en un reciente estudio de amplia magnitud en hipertensos de alto riesgo, 9 de cada 10 pacientes estaban tomando dos o más fármacos antihipertensivos para reducir la presión arterial por debajo de 140/90 mmHg (330).

Cuadro 12: Monoterapia frente a terapia combinada

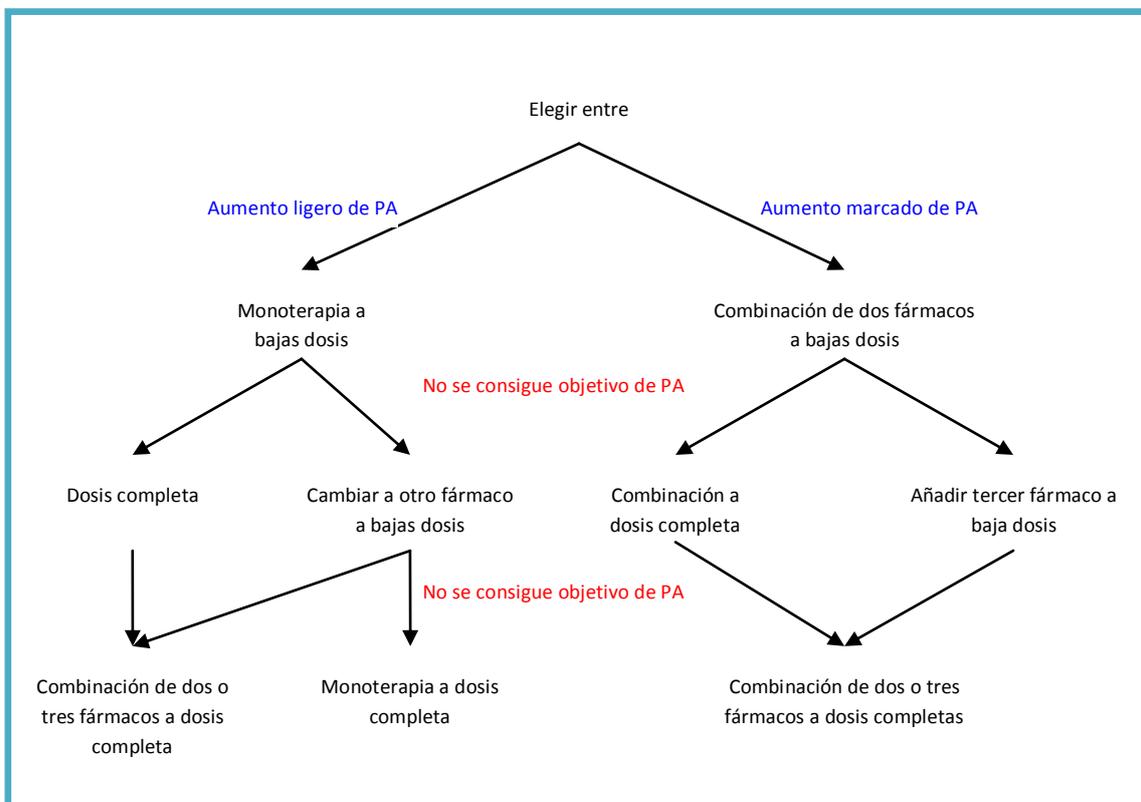
- *Independientemente del fármaco empleado, la monoterapia consigue el objetivo de PA sólo en un número limitado de hipertensos.*
- *Es necesario utilizar más de una agente para conseguir el objetivo en la mayoría de pacientes. Se dispone de una amplia selección de combinaciones efectivas y bien toleradas.*
- *El inicio del tratamiento puede ser con monoterapia o dos fármacos combinados a bajas dosis, incrementando posteriormente las dosis si es necesario (Figura 3 y Figura 4).*
- *Se podría iniciar el tratamiento con monoterapia en HTA ligera con un riesgo cardiovascular total bajo o moderado. Si la PA inicial está en grados 2 ó 3 ó el riesgo cardiovascular es alto o muy alto, es preferible una combinación de dos fármacos a dosis bajas (Figura 3).*
- *Las combinaciones fijas de dos fármacos pueden facilitar la ordenación del tratamiento y mejorar el cumplimiento.*
- *En algunos pacientes no se consigue el control de PA con dos fármacos, siendo preciso combinar tres o más.*
- *En hipertensos no complicados y en ancianos, los hipotensores deberían iniciarse gradualmente. En hipertensos de alto riesgo, el objetivo de PA debería conseguirse con rapidez, lo que es favorecido por la terapia combinada inicial y un rápido ajuste de dosis.*

En la Guía ESH/ESC 2003 (3), se dio la recomendación de no limitar el tratamiento con dos fármacos a la frecuente situación de ser un escalón posterior al intento de monoterapia, sino considerar también el doble tratamiento desde el inicio como una alternativa a la monoterapia (Figura 3). Una desventaja obvia de iniciar el tratamiento con dos fármacos es la potencial exposición de algunos pacientes a un agente innecesario. Las ventajas, sin embargo, son que: 1) En combinación, ambos fármacos pueden ser tomados a bajas dosis, con mayor

probabilidad de ausencia de efectos secundarios comparado con la monoterapia a dosis plenas; 2) la frustración de repetidas y vanas búsquedas de monoterapia efectiva en pacientes con valores muy elevados de presión arterial o daño orgánico pueden ser evitadas; 3) hay disponibles combinaciones fijas a dosis bajas, permitiendo la administración de dos agentes en un único comprimido, que simplifica el tratamiento optimizando el cumplimiento; y 4) una ventaja posterior es que el inicio del tratamiento con una combinación de dos fármacos puede permitir conseguir los objetivos de presión arterial antes que con monoterapia.

Esto puede tener una importancia fundamental en pacientes de alto riesgo, ya que en el estudio VALUE las mayores reducciones de presión arterial (-3.8/-2.2 mmHg) encontradas en los pacientes tratados con amlodipino frente a valsartán en los primeros 6 meses, se acompañaron de una frecuencia de eventos cardiovasculares a favor del grupo tratado más efectivamente (335). Según esto, la terapia combinada debería ser considerada como primera elección en particular cuando existen situaciones de alto riesgo, es decir, en individuos en los que la presión arterial está muy por encima de los umbrales de hipertensión (p.e. más de 20 mmHg de sistólica ó 10 mmHg en diastólica), o grados moderados de elevación de la presión arterial asociados a múltiples factores de riesgo, daño de órganos diana, diabetes, enfermedad renal o cardiovascular. En todas estas condiciones, es necesario obtener una amplia reducción de presión arterial (debido a los altos valores iniciales o los bajos objetivos necesarios), que es difícil de conseguir con monoterapia.

Figura 3: Estrategias de monoterapia frente a terapia combinada

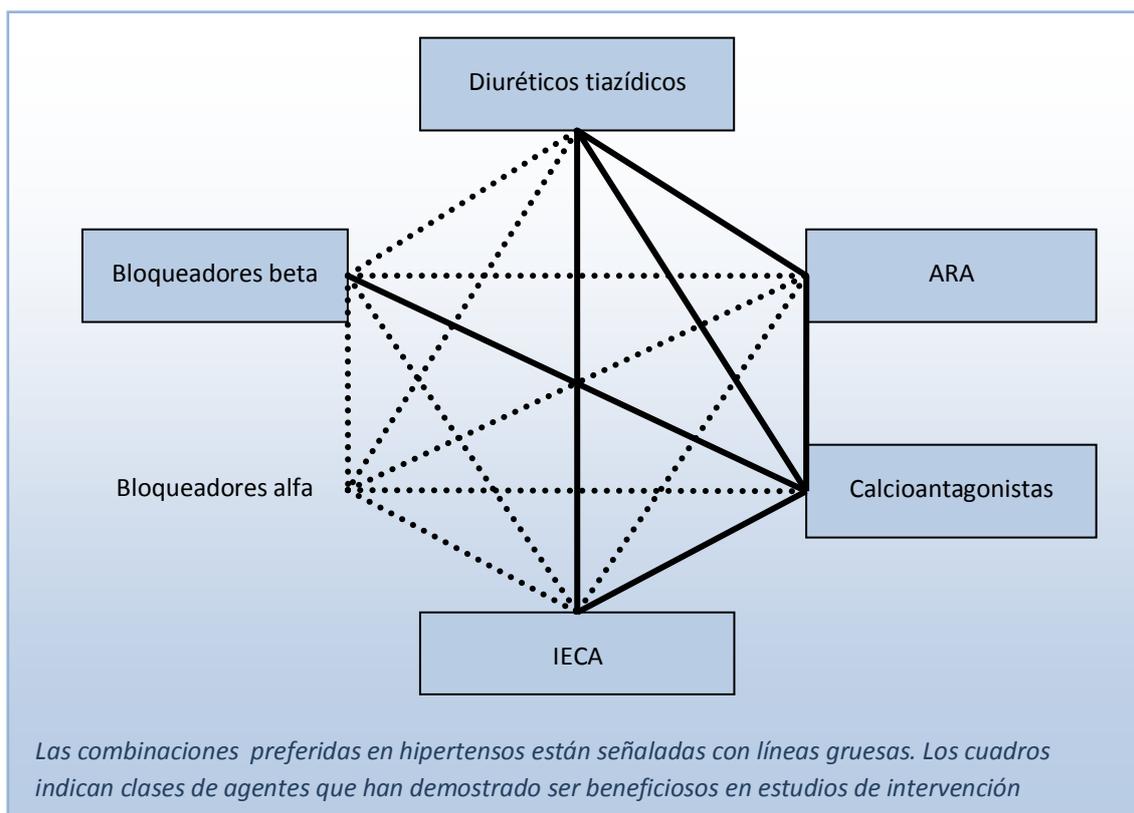


Los fármacos antihipertensivos pueden combinarse si: 1) son diferentes y tienen mecanismos de acción diferentes, 2) hay evidencias de que el efecto antihipertensivo de la combinación es mayor que el de los componentes aislados, 3) la combinación tiene un perfil de tolerancia favorable y los mecanismos de acción complementarios de los componentes minimizan los efectos secundarios individuales. Las siguientes combinaciones de dos fármacos han demostrado ser efectivas y bien toleradas, y han sido utilizadas favorablemente en estudios aleatorizados de eficacia. Se indican con una línea gruesa en el diagrama de la **Figura 4**.

- Diurético tiazídico e IECA
- Diurético tiazídico y ARA II
- Calcioantagonista e IECA
- Calcioantagonista y ARA II
- Calcioantagonista y diurético tiazídico
- B-bloqueante y calcioantagonista (dihidropiridinico)

La combinación de un diurético tiazídico y un β -bloqueante ha sido también una honrosa combinación que ha sido utilizada con éxito en muchos estudios controlados con placebo – y terapia activa -, pero en la actualidad hay evidencias disponibles de que estos fármacos tienen efectos dismetabólicos que pueden ser incluso más pronunciados que cuando se administran juntos (Secciones 4.4.5 y 4.5.5). Así, aunque pueden aún ser recomendados como terapia alternativa, deberían ser desaconsejados en pacientes con síndrome metabólico o cuando existe alto riesgo de aparición de diabetes. La combinación de una tiazida y un diurético ahorrador de potasio (amilorida, triamterene o espironolactona) ha sido ampliamente utilizada durante años en la prevención de hipopotasemia asociada a la administración de tiazidas, reduciendo posiblemente la incidencia de muerte súbita (591), prevención de intolerancia a la glucosa y descenso de la incidencia de diabetes asociada a hipokaliemia inducida por tiazidas (592,593). La combinación de IECA y ARA II ha sido objeto de estudios recientes. Aunque los fármacos incluidos en esta combinación pueden interferir aunque a diferentes niveles, con el mismo mecanismo fisiológico, a pesar de ello, su combinación ha demostrado ejercer una ligera mayor reducción de la presión arterial y un mayor efecto antiproteinúrico que sus componentes por separado en nefropatía diabética y no diabética (446,594). Esta combinación ha mostrado también mejorar la supervivencia en insuficiencia cardíaca (595). Aunque permanece sin aclarar si esta ventaja de la combinación pueda ser conseguida con el simple aumento de dosis de sus componentes en monoterapia (449,596), el estudio ONTARGET (339) ha proporcionado más evidencias de los beneficios de la combinación de IECA y ARA II. Son posibles otras combinaciones, pero son utilizadas menos frecuentemente y las evidencias de su eficacia terapéutica son más limitadas. Algunas de estas combinaciones están indicadas con líneas punteadas en el diagrama de la **Figura 4**.

Figura 4: Posibles combinaciones entre algunas clases de antihipertensivos



Finalmente, están disponibles las combinaciones de dos fármacos en un solo comprimido, habitualmente a bajas dosis, pero a veces a altas y bajas dosis, en particular las de un ARA II y una tiazida, un IECA con tiazida o un calcioantagonista o β -bloqueante con un diurético; también de una tiazida con un diurético ahorrador de potasio. Aunque la combinación de componentes a dosis fijas limita la flexibilidad de las estrategias de tratamiento ascendentes o descendentes, reducen el número de comprimidos que deben tomar los pacientes, y esto significa una mayor ventaja del cumplimiento del tratamiento (584,597). Las combinaciones a dosis fijas pueden sustituir a otras combinaciones que hayan controlado con éxito la presión arterial, pero si se trata de bajas dosis pueden ser también consideradas como tratamiento de primer escalón, siempre que el uso inicial de los dos fármacos se haya indicado como más adecuado que la monoterapia. Debería indicarse que la combinación de dos fármacos no es invariablemente capaz de controlar la presión arterial y puede ser necesario el uso de tres o cuatro fármacos en algunos pacientes, particularmente en los que tienen enfermedad renal y otros tipos de complicaciones de la hipertensión. Las ventajas de esta aproximación terapéutica serán completadas con la información del estudio ACCOMPLISH (598), que compara los efectos en morbilidad y mortalidad cardiovascular del tratamiento iniciado con una combinación a dosis fija de un IECA con un calcioantagonista o un diurético.

7 APROXIMACIÓN TERAPÉUTICA EN CONDICIONES ESPECIALES

7.1 ANCIANOS (CUADRO 13)

Los pacientes mayores se benefician del tratamiento antihipertensivo en el sentido de una reducción en la morbilidad y mortalidad cardiovascular tanto si tienen hipertensión sistólica/diastólica o hipertensión sistólica aislada (294,471). Esto ha sido demostrado en un gran número de ensayos clínicos aleatorizados que han incluido pacientes con edades de 60, 70 ó más años. Un metaanálisis de esos ensayos ha mostrado una reducción de eventos cardiovasculares fatales y no fatales, así como de ictus; también ocurrió en pacientes tratados con ≥ 80 años de edad, si bien no se redujo la mortalidad por todas las causas (599). Efectos beneficiosos en morbilidad pero no en mortalidad en pacientes muy mayores han sido recientemente confirmados en “The Hypertension in the very elderly pilot trial” (600). El estudio aún está en marcha.

Cuadro 13: Tratamiento antihipertensivo en ancianos

- *Estudios aleatorizados en pacientes ≥ 60 años con hipertensión sistólica-diastólica o con hipertensión sistólica aislada han mostrado que con tratamiento antihipertensivo puede conseguirse una marcada reducción en la mortalidad y morbilidad cardiovascular*
- *El tratamiento médico puede ser iniciado con diuréticos tiazídicos, antagonistas del calcio, antagonistas del receptor de angiotensina, IECA, y β -bloqueantes, en línea con las guías generales. No obstante, la dosis inicial y la titulación de dosis posteriores deberían ser más graduales debido a una mayor posibilidad de efectos indeseables, sobre todo en las personas de mayor edad o más delicadas*
- *La presión sanguínea óptima es la misma que en pacientes más jóvenes, es decir, $< 140/90$ mmHg o menos si se tolera. Muchos pacientes ancianos necesitan dos o más medicamentos para controlar la presión arterial, y puede ser difícil conseguir descensos hasta < 140 mmHg de sistólica*
- *El tratamiento médico debería ser adaptado a los factores de riesgo, daño de órganos diana y condiciones cardiovasculares y no cardiovasculares asociadas, que son frecuentes en la población anciana. Debido al riesgo elevado de hipotensión postural, la presión sanguínea debería ser medida también en bipedestación.*
- *En sujetos mayores de 80 años, la evidencia de los beneficios del tratamiento antihipertensivo no es concluyente. Sin embargo, no hay razón para interrumpir un tratamiento que tiene éxito y es bien tolerado cuando un paciente llega a los 80 años*

Los ensayos clínicos aleatorizados y controlados que han mostrado el beneficio del tratamiento antihipertensivo versus placebo o no tratamiento, en pacientes mayores con hipertensión sistólica-diastólica utilizaron un diurético o un β -bloqueante como primera línea

de tratamiento (281,282,287,288). Un reciente metaanálisis ha sugerido que en ancianos, los β -bloqueantes pueden tener un menor efecto preventivo sobre eventos cardiovasculares que los diuréticos, pero en muchos de esos pacientes, los diuréticos y los β -bloqueantes se usaron conjuntamente (601). En ensayos con hipertensión sistólica aislada los tratamientos utilizados como primera línea fueron un diurético (280) o un antagonista del calcio dihidropiridínico (284). El tratamiento fue iniciado con medicamentos de última clase en dos ensayos clínicos chinos, uno en hipertensión sistólica-diastrólica (285) y otro en hipertensión sistólica aislada (286), en los que se utilizó una asignación más arbitraria que aleatoria. En todos estos estudios, el tratamiento activo fue superior al placebo o no recibir tratamiento. Otras clases de medicamentos, han sido solo usados en estudios en los que se comparaban los tratamientos más nuevos con los más antiguos. El ensayo STOP-2 (314), encontró que la incidencia de eventos cardiovasculares fue similar en hipertensos mayores que recibieron aleatoriamente calcioantagonistas, IECA, o tratamiento convencional con diuréticos o β -bloqueantes, y el ALLHAT (322) demostró que un diurético, un antagonista del calcio y un IECA, influían en eventos cardiovasculares en el mismo grado, en el subgrupo de pacientes mayores de 65 años. El estudio LIFE (332) demostró que en pacientes hipertensos con edades entre 55 y 80 años con evidencia de hipertrofia ventricular izquierda, el antagonista del receptor de la angiotensina losartán fue más efectivo en la reducción de eventos cardiovasculares, particularmente ictus, que el β -bloqueante atenolol, incluso en pacientes con hipertensión sistólica aislada (602). El estudio SCOPE (307) mostró una reducción en ictus no fatales en hipertensos de 70 años o mayores tratados con un régimen terapéutico antihipertensivo conteniendo el antagonista del receptor de la angiotensina, candesartán, en comparación con pacientes que recibían un tratamiento antihipertensivo sin candesartán. Un análisis de un subgrupo de los pacientes que intervinieron en el estudio SCOPE con hipertensión sistólica aislada, mostró una significativa reducción en un 42% de ictus en los pacientes tratados con candesartán (603). Por lo tanto, parece que las ventajas han sido demostradas en pacientes hipertensos más viejos para al menos un agente representativo de varias clases de medicamentos, es decir, diuréticos, β -bloqueantes, IECA y antagonistas del receptor de la angiotensina. Por tanto, hay insuficiente terreno para una estrategia que dependa de la edad, en la selección de un agente antihipertensivo (344).

El inicio de un tratamiento antihipertensivo en pacientes ancianos debe seguir la guía general. Antes y durante el tratamiento, la presión arterial debe de ser siempre medida tanto sentado como de pie porque su alto riesgo de hipotensión puede verse incrementado por el empleo de tratamiento antihipertensivo (604). Los pacientes de edad avanzada tienen con más frecuencia otros factores de riesgo, daño de órganos diana y condiciones clínicas asociadas, tanto cardiovasculares como no cardiovasculares, respecto a otros pacientes más jóvenes. Esto quiere decir que la elección de su primer tratamiento a menudo necesita ser adaptada a las características individuales de cada persona. Además, muchos pacientes necesitarán dos o más medicamentos para controlar su tensión arterial y en ancianos es particularmente difícil el descenso de la presión arterial sistólica por debajo de 140 mmHg (492,605).

El grado óptimo de presión arterial diastólica para ser conseguido con el tratamiento no está claro. En un análisis post-hoc, los investigadores del SHEP evaluaron el papel del tratamiento

de la presión arterial diastólica en pacientes con hipertensión arterial sistólica aislada (606). Concluyeron que lograr presiones diastólicas menores de 70 mmHg y especialmente por debajo de 60 mmHg, identifica a un grupo de alto riesgo que tiene peores consecuencias. Ellos sugirieron que posiblemente fue por un sobretratamiento. De cualquier modo, en el ensayo Syst-Eur no hubo evidencia de perjuicio al bajar la presión diastólica a 55 mmHg (por debajo no había datos de evidencia), excepto por la presencia de antecedentes de enfermedad coronaria de base (607). Además, en el mismo ensayo, una presión arterial diastólica baja se asoció con un aumento de mortalidad no cardiovascular además en el grupo placebo, sugiriendo que el excesivo riesgo de esos pacientes no era por sobretratamiento. Una mayor mortalidad cardiovascular y no cardiovascular para cifras de presión arterial diastólica y sistólica por debajo de 60 y 120 mmHg respectivamente, ha sido relatado en un metaanálisis de varios miles de personas (487). Esto sugiere un accidente opuesto, es decir, que un riesgo inicial elevado puede ser responsable de una excesiva reducción de la presión arterial y no viceversa. Son necesarios estudios para determinar hasta cuándo puede bajarse, con cuidado, la presión arterial en personas mayores y, en particular, qué nivel de presión arterial diastólica puede ser aceptado en la consecución de un control óptimo de la hipertensión arterial sistólica con tratamiento.

7.2 DIABETES MELLITUS (CUADRO 14 Y CUADRO 15)

Existen dos formas de diabetes: el “Tipo 1”, que afecta por lo común a jóvenes y se caracteriza por la destrucción de células β y una absoluta deficiencia de insulina, y el “Tipo 2”, que es más típica de mediana edad y ancianos, y se caracteriza por una reducción en la capacidad de la insulina para transportar la glucosa a través de la membrana de las células musculares esqueléticas, aunque también pueden verse defectos en la secreción de insulina (168). La forma más común de la enfermedad es la diabetes tipo 2, que es unas 10-20 veces más frecuente que la diabetes tipo 1 insulino dependiente, y tiene una prevalencia de hipertensión de un 70 – 80 % (453).

Está claramente establecido que la coexistencia de hipertensión arterial y diabetes de ambos tipos, incrementa sustancialmente el riesgo de enfermedad renal o daño de otros órganos, y conlleva una mayor incidencia de ictus, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, arteriopatía periférica y mortalidad cardiovascular (454). Como se describió en la sección 3.6.3, la presencia de microalbuminuria es un marcador precoz de daño renal (245) y un indicador de incremento del riesgo cardiovascular (178,186,248). Hay datos de protección cardiovascular con el uso de tratamiento antihipertensivo limitados a la diabetes tipo 1, donde hay evidencia que el clásico tratamiento con IECA retrasa la progresión de nefropatía (434,608).

La evidencia disponible se discutió en la sección 4.4, dejando sin lugar a dudas que en la diabetes tipo 2, el descenso de la presión arterial tiene un extraordinario efecto protector cardiovascular a pesar del o los tratamientos utilizados (296,609). Estudios caso-control con resultados positivos han utilizado diuréticos (a menudo combinados con β -bloqueantes), antagonistas del calcio e IECA. Esto permite llegar a la conclusión de que en la diabetes el

beneficio cardiovascular se obtiene a través del descenso de la presión arterial por sí misma. Un reciente metaanálisis sugiere que conseguir presiones arteriales bajas como objetivo puede inducir mayores beneficios cardiovasculares en diabetes tipo 2 que en no diabéticos (296). La recomendación de comenzar el tratamiento cuando la presión arterial está todavía en el rango normal alto y obtener presiones por debajo de 130/80 mmHg está confirmada por lo expuesto en la secciones 5.1 y 5.2. Si esos bajos niveles de presión arterial también ayudan o no a retrasar el daño renal, está menos claramente establecido (ver sección 4.5.4).

Cuadro 14: Tratamiento antihipertensivo en diabéticos

- *Las medidas intensivas no farmacológicas deberían ser aplicadas a todos los pacientes diabéticos, con particular atención a la pérdida de peso y reducción en la ingesta de sal en diabéticos tipo 2.*
- *Los valores óptimos de presión sanguínea deberían ser <130/80 mmHg, y el tratamiento médico antihipertensivo debería iniciarse cuando los valores superen el rango normal-alta.*
- *Para bajar la presión arterial puede utilizarse cualquier fármaco que sea efectivo y bien tolerado. Habitualmente es necesaria la combinación de dos o más fármacos.*
- *Las evidencias disponibles indican que el descenso de los valores tensionales también tiene un efecto protector en la aparición y progresión del daño renal. Alguna protección adicional puede ser conseguida con el uso de bloqueantes del sistema renina-angiotensina (un antagonista del receptor de la angiotensina o un IECA)*
- *Un bloqueante del sistema renina-angiotensina debería ser un componente regular en el tratamiento combinado, y el preferido cuando la monoterapia es insuficiente.*
- *La presencia de microalbuminuria debería indicar el uso de tratamiento médico antihipertensivo precoz también cuando la presión sanguínea está en el límite normal superior. Los bloqueantes del sistema renina angiotensina tienen un efecto pronunciado antiproteinuria y su uso debería ser priorizado.*
- *Las estrategias del tratamiento deberían considerar intervenciones conjuntas sobre todos los factores de riesgo cardiovascular, incluyendo estatinas.*
- *Dada la mayor probabilidad de hipotensión postural, la presión sanguínea debería medirse también en bipedestación.*

Varios ensayos clínicos aleatorizados han investigado si en la diabetes tipo 2 algunos antihipertensivos pueden tener propiedades específicas de protección renal que pudiesen aumentar la protección obtenida con el descenso de la presión arterial por sí misma. Como se comentó en la sección 4.5.4, hay evidencia de superioridad para los antagonistas de los receptores de la angiotensina e IECA, que son particularmente eficaces en la prevención y reducción de la microalbuminuria y la proteinuria.

En conclusión, en los pacientes diabéticos tipo 2 se recomienda el descenso de la presión arterial a ser posible por debajo de 130/80 mmHg. Se pueden implementar cambios intensivos en hábitos de vida, con particular énfasis en intervenciones (restricción calórica e incremento de la actividad física) que favorezcan la reducción de peso, porque el sobrepeso y la obesidad son comunes en la diabetes tipo 2, y la reducción de peso se ha asociado con algún descenso en la presión arterial y con la mejora en la tolerancia a la glucosa (168). El tratamiento antihipertensivo podría ser considerado cuando la presión arterial está en el rango normal alto y en presencia de microalbuminuria (319,473-475). Todos los agentes antihipertensivos podrían ser considerados en principio, teniendo en cuenta que el control efectivo de la presión arterial puede ser particularmente difícil en diabéticos y que puede ser necesaria la combinación de dos o más agentes. Los β -bloqueantes y los diuréticos tiazídicos podrían no ser considerados como primera opción porque pueden empeorar la resistencia a la insulina y conducir a la necesidad de incrementar la dosis o número de antidiabéticos (316,331).

Cuadro 15: Tratamiento antihipertensivo en pacientes con nefropatía

- *La disfunción y el fracaso renal están asociados con un riesgo muy elevado de eventos cardiovasculares.*
- *Las medidas de protección para evitar la progresión de la disfunción renal requieren: a) Control estricto de la presión sanguínea (<130/80 mmHg y aún más bajo si hay proteinuria > 1g/día); b) Descenso de la proteinuria lo más cercano posible a la normalidad.*
- *Para conseguir la presión sanguínea óptima, se suele necesitar el tratamiento combinado de varios agentes antihipertensivos (incluyendo un diurético).*
- *Para reducir la proteinuria son necesarios un bloqueante del receptor de la angiotensina, un IECA o ambos.*
- *Hay evidencias contradictorias en cuanto a si el bloqueo del sistema renina-angiotensina tiene un papel beneficioso específico en la prevención o retardo de la nefrosclerosis en pacientes hipertensos no diabéticos y no proteinúricos, excepto en sujetos afroamericanos. Sin embargo, la inclusión de uno de esos agentes en el tratamiento combinado necesario para esos pacientes parece estar bien fundamentada.*
- *Una intervención terapéutica integrada (antihipertensivos, estatinas y tratamiento antiagregante) tiene que ser considerado frecuentemente en pacientes con daño renal porque en estas circunstancias el riesgo cardiovascular es muy alto.*

La evidencia disponible sugiere que en presencia de microalbuminuria o neuropatía diabética se debe comenzar o incluir un medicamento que actúe sobre el sistema renina-angiotensina. Debido a la reciente evidencia de que en diabéticos tipo 2 la inhibición de la enzima de conversión de la angiotensina previene la aparición de microalbuminuria (432), los IECA podrían ser considerados como primera intervención preventiva frente a la nefropatía. Los

tratamientos para la dislipemia podrían también ser considerados a raíz de los resultados obtenidos en el estudio CARDS, que demostró el beneficio obtenido en pacientes diabéticos que tenían sus valores lipídicos controlados (610).

7.3 ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR (CUADRO 16)

7.3.1 ICTUS Y ATAQUE ISQUÉMICO TRANSITORIO

La Guía ESH-ESC del 2003 presentó ya evidencias de que el tratamiento antihipertensivo consigue un beneficio en los pacientes con historia de ictus o de ataque isquémico transitorio (AIT). Esto se basó en los resultados de dos estudios aleatorizados y a doble ciego: PATS usando el diurético indapamida (289) y PROGRESS utilizando el IECA perindopril en frecuente asociación con Indapamida (283). Ambos demostraron una reducción de un 30 % en la recurrencia de ictus en pacientes tratados activamente. Estos dos estudios aportaron beneficios en pacientes tanto hipertensos como normotensos. Una tendencia hacia el efecto beneficioso de los IECA frente a placebo fue también observada en un subgrupo de pacientes reclutados del estudio HOPE que tuvieron una historia de ictus (611). Así pues, descensos de la presión arterial representan una estrategia preventiva secundaria eficaz en pacientes con enfermedad cerebrovascular cuando las cifras estén por debajo de 140/90 mmHg, como se comentó en la sección 5.1.

Desde la publicación de la Guía del 2003, se ha ido acumulando una mayor evidencia para clarificar el papel del tratamiento antihipertensivo en pacientes con enfermedad cerebrovascular. Un análisis adicional del estudio PROGRESS muestra beneficios tanto para ictus isquémicos como hemorrágicos (283), y que esto es proporcional a la magnitud de la reducción de la presión arterial (480). En este estudio, la combinación de perindopril e indapamida bajó la presión arterial sistólica en 12.3 mmHg y la incidencia de ictus en un 43 % (36 % isquémico y 76 % hemorrágico), mientras que perindopril utilizado solo, consiguió solo un pequeño descenso de la presión arterial y un no significativo (5%) efecto protector de ictus. El nivel que debe conseguirse para obtener el máximo beneficio en pacientes supervivientes tras haber sufrido un ictus o AIT no está establecido con exactitud, aunque un análisis post-hoc del estudio PROGRESS (480) sugiere un objetivo por debajo de 130 mmHg.

También hay datos relativos al empleo de antagonistas del receptor de la angiotensina. Un análisis de un subgrupo del estudio SCOPE ha mostrado una reducción significativa de ictus y eventos cardiovasculares mayores en pacientes con historia de ictus que fueron aleatorizados con candesartán frente a control con placebo (612). Como se resumió en la sección 4.4.4, en el estudio MOSES (333) en pacientes hipertensos con eventos cerebrovasculares previos, la incidencia de eventos cardiovasculares fue 31% menor en el grupo que utilizó antagonista del receptor de la angiotensina eprosartán que en el grupo que utilizó antagonista del calcio nitrendipino, pero la reducción en la recurrencia de ictus (12 %) no alcanzó un nivel estadísticamente significativo. En general, si el papel del descenso de la presión arterial parece estar bien establecido, la eficacia comparativa de los diferentes antihipertensivos en la prevención de la recurrencia de ictus requiere más investigación.

Cuadro 16: Tratamiento antihipertensivo en pacientes con enfermedad cerebrovascular

- *En pacientes con historia de ictus o AIT, el tratamiento antihipertensivo reduce de forma marcada la recurrencia de ictus y también baja el riesgo asociado que tiene de eventos cardíacos.*
- *El tratamiento antihipertensivo es beneficioso en pacientes hipertensos así como en sujetos que tengan la presión sanguínea en el rango normal-alta. El objetivo de la presión sanguínea debería ser < 130/80 mmHg.*
- *Como la evidencia de los diferentes estudios sugiere que el beneficio depende del descenso de las cifras tensionales por sí mismo, todos los medicamentos disponibles y las combinaciones racionales pueden ser usadas. Los datos de estudios han sido obtenidos mayoritariamente con IECA o antagonistas del receptor de la angiotensina, con o sin diuréticos o tratamiento convencional, pero se necesita más evidencia antes que sean establecidas sus propiedades protectoras específicas cerebrovasculares.*
- *Por el momento no hay evidencia de que el descenso de la presión sanguínea tenga un efecto beneficioso en el ictus agudo. El tratamiento antihipertensivo debería iniciarse cuando las condiciones clínicas tras el ictus sean estables, normalmente varias semanas después del evento. En estudios observacionales, el deterioro cognitivo y la incidencia de demencia tienen una relación positiva con los valores de la presión sanguínea. Hay alguna evidencia de que ambas pueden ser disminuidas algo con el tratamiento antihipertensivo.*

La información disponible sobre el grado deseado y la valoración de los métodos más eficaces en el descenso de presión sanguínea en el ictus agudo es limitada. Evidencias anecdóticas y datos fisiopatológicos sugieren que, ya que en los ictus agudos la autorregulación cerebral se ve dañada (particularmente dentro y alrededor de la zona infartada o área hemorrágica), descensos rápidos de la presión arterial pueden conducir a una disminución de la perfusión del área de penumbra y extender el daño (613). Sin embargo, en un reciente estudio en 339 pacientes hipertensos, la administración de candesartán desde el primer día tras el ictus consiguió significativamente y de forma notable una reducción acumulativa de 12 meses en el número y mortalidad de eventos cardiovasculares (614). Como el candesartán fue administrado en ambos grupos de tratamiento, excepto durante los primeros días en los que un grupo solo recibió el antagonista del receptor de angiotensina, esto podría haber ejercido un efecto protector independiente de la presión arterial o un efecto protector debido al control de la presión arterial. Se necesitan otros estudios aleatorizados sobre la presión arterial durante ictus agudos para clarificar este tema, y unos cuantos están en marcha (615,616). Por el momento, se deberá tener cuidado con el descenso de la presión arterial durante las primeras horas tras un ictus, en virtud de los hallazgos que muestran que los valores elevados de la presión arterial a menudo vistos en esas circunstancias tienden a descender espontáneamente en los días siguientes (614). Por otra parte, marcadas elevaciones

de la presión arterial podrían ser una amenaza para la vida en esos pacientes gravemente comprometidos, y es necesaria una reducción rápida de la presión arterial en caso de edema pulmonar, disección aórtica e infarto agudo de miocardio reciente. Salvo en estas circunstancias, la presión arterial debería descenderse de forma lenta y bajo condiciones controladas.

7.3.2 DETERIORO COGNITIVO Y DEMENCIA

Numerosos estudios observacionales, muestran que una presión arterial elevada se asocia con deterioro cognitivo, y que las formas graves de demencia son más frecuentes en pacientes hipertensos o con historia de hipertensión que en los normotensos (270,272). Se sabe que la presión arterial elevada induce una lesión de pequeños vasos, que es la responsable de los infartos lacunares y de la lesión de la sustancia blanca: ambos son más frecuentes en pacientes hipertensos y se asocian con deterioro cognitivo (270,617-620).

Mientras que hay evidencia inequívoca de que el descenso de la presión arterial se asocia a una reducción del riesgo de ictus, otras formas de enfermedad cerebrovascular como lesiones en la sustancia blanca, deterioro cognitivo y demencia progresiva no están relacionados tan claramente. En la sección 4.5.3 se han discutido los resultados de ensayos que han valorado los efectos del tratamiento antihipertensivo, en su mayor parte frente a placebo, sobre varias funciones cognitivas, con la ayuda de un reciente metaanálisis (406). En general, los descensos de la presión arterial mejoran ligeramente la interpretación cognitiva y la memoria, pero no benefician la capacidad de aprendizaje. Por el momento, el deterioro cognitivo en pacientes hipertensos puede ser considerado como una indicación para la reducción de la presión arterial, pero se necesitan más investigaciones en esta área, porque la evidencia es preliminar y la disfunción cognitiva está presente en el 15 % de las personas con ≥ 65 años, con un 5% de prevalencia de demencia, llegando al 25% en personas con ≥ 85 años (621).

7.4 ENFERMEDAD CORONARIA Y FALLO CARDÍACO (CUADRO 17).

Los pacientes con enfermedad coronaria a menudo tienen valores tensionales altos, o historia de hipertensión arterial (622), y después de un infarto cardíaco el riesgo de eventos cardíacos fatales y no fatales es mayor si las cifras tensionales son altas (623,624). Inmediatamente o algún tiempo después de sufrir un infarto cardíaco, los β -bloqueantes e IECA han sido utilizados en estudios aleatorizados comúnmente con significativas reducciones en morbilidad o mortalidad (340,341,482,483,625). En muchos casos el diseño del estudio se centró en la investigación de las propiedades protectoras de los tratamientos sobre los órganos más que en el efecto en la reducción de la presión sanguínea, hasta el punto que en algunos de estos estudios los cambios de tensión arterial no fueron presentados. Cuando se describieron los cambios en la tensión arterial, casi de forma invariable las cifras tensionales fueron más bajas en pacientes tratados de forma activa, de modo que no se pudo separar el peso relativo de los beneficios directos frente a los mediados por los cambios en la presión arterial. Independientemente del mecanismo, hay una clara evidencia favorable sobre la administración de antihipertensivos como β -bloqueantes, IECA y antagonistas del receptor de

la angiotensina en pacientes con infarto cardíaco reciente, particularmente si se complica con disfunción sistólica (482,483,625).

En pacientes con enfermedad coronaria crónica, los resultados de los estudios recientes han sido comentados en la sección 4.2. Tres ensayos (302-305), pero no el cuarto (306), mostraron mejoría en los resultados cardiovasculares asociados con el descenso de las cifras tensionales. La importancia de dicho descenso en pacientes con enfermedad coronaria está apoyada por un análisis post-hoc del estudio INVEST en el que, con independencia del tipo de tratamiento, en pacientes hipertensos con enfermedad coronaria conocida, disminuyó de forma importante la incidencia de eventos cardiovasculares en relación con el valor de la tensión arterial conseguido y fue marcadamente menor en pacientes con control tensional que en los que no lo consiguieron (478).

Cuadro 17: Tratamiento antihipertensivo en pacientes con enfermedad coronaria y fallo cardíaco

- *En pacientes que sobreviven a un infarto de miocardio, la administración precoz de β -bloqueantes, IECA o antagonistas del receptor de la angiotensina recude la recurrencia de infarto de miocardio y muerte. Los efectos beneficiosos pueden relacionarse con las propiedades protectoras específicas de estos medicamentos pero también posiblemente con la pequeña reducción de la presión sanguínea.*
- *El tratamiento antihipertensivo es también beneficioso en hipertensos con enfermedad coronaria crónica. El beneficio puede ser obtenido con diferentes medicamentos y combinación de los mismos (incluyendo antagonistas del calcio) y parece estar relacionado con el grado de reducción de la presión sanguínea. Un efecto beneficioso ha sido también demostrado cuando la presión sanguínea inicial es < 140/90 mmHg y cuando se logran cifras sobre 130/80 mmHg o menos.*
- *en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva es habitual una historia de hipertensión, aunque es relativamente rara una presión sanguínea elevada. En esos pacientes, el tratamiento puede llevarse a cabo con tiazidas y diuréticos de asa, así como β -bloqueantes, IECA, antagonistas del receptor de la angiotensina y medicamentos antialdosterónicos. Los calcioantagonistas deberían ser evitados a menos que sean necesarios para el control de la presión sanguínea o síntomas anginosos.*
- *El fallo cardíaco diastólico es común en pacientes con historia de hipertensión y tiene un pronóstico adverso. Por el momento, no hay evidencias de la superioridad de determinados antihipertensivos para su tratamiento.*

Entre los estudios que comparan los diferentes regímenes terapéuticos, el INVEST mostró que la incidencia de eventos cardiovasculares y coronarios fue similar en pacientes hipertensos coronarios en tratamiento con verapamil (más trandolapril en ocasiones) o con atenolol (más hidroclorotiazida en ocasiones) (330). Este hallazgo ha sido suplementado con un importante subgrupo de pacientes con hipertensión y coronariopatía del estudio ALLHAT, que mostró

similar incidencia de eventos coronarios y cardiovasculares en los tratados con clortalidona, lisinopril o amlodipino (322).

Por tanto, parece que los pacientes con enfermedad coronaria se benefician de las intervenciones dirigidas a disminuir la presión arterial, y que no importa demasiado con qué fármaco se haya conseguido. En concreto, las advertencias de que los antagonistas del calcio podían ser peligrosos en pacientes con coronariopatía han sido desmentidas. Lógicamente, en los pacientes coronarios parece prudente disminuir de forma gradual la presión arterial y evitar la aparición de taquicardias.

En pacientes con un fallo cardíaco debido al fracaso de la bomba y la reducción del gasto cardíaco no suelen verse elevaciones tensionales. Numerosos estudios han mostrado un incremento en la supervivencia y una menor hospitalización en los pacientes sometidos a tratamiento antihipertensivo. Pueden utilizarse diuréticos tiazídicos o de asa, así como β -bloqueantes, antagonistas de aldosterona, IECA, y antagonistas de los receptores de la angiotensina asociados a diuréticos (ver sección 4). En pacientes con fallo cardíaco, si persiste la hipertensión arterial tras el tratamiento, podrían añadirse dihidropiridinas, particularmente si hay una angina concomitante. Cada vez hay más pruebas de que en una proporción elevada de pacientes con fallo cardíaco crónico, particularmente ancianos e hipertensos, no se detecta disfunción sistólica, sino más bien disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (ver sección 3.6.1). En un ensayo reciente se ha descrito que la administración de un antagonista de los receptores de la angiotensina se asociaba a una modesta mejoría en pacientes con insuficiencia cardíaca sin disfunción sistólica (626), pero las pruebas son aún limitadas y las ventajas del tratamiento antihipertensivo en esta frecuente forma de insuficiencia cardíaca tienen que ser confirmadas en próximos estudios en marcha.

7.5 FIBRILACIÓN AURICULAR

La hipertensión es el factor de riesgo más importante de fibrilación auricular a nivel poblacional (627). La fibrilación auricular aumenta el riesgo de morbilidad y mortalidad de 2 a 5 veces, con un marcado incremento del riesgo de ictus embólico (628). El aumento de la masa ventricular y la dilatación de la aurícula izquierda han sido considerados como determinantes independientes de nuevos episodios de fibrilación auricular (215). Los hipertensos con estas alteraciones requieren un tratamiento antihipertensivo más intensivo. Es necesario el control estricto de las cifras tensionales cuando el paciente toma tratamiento anticoagulante por haber sufrido un episodio de ictus, ya que los episodios de sangrado son más frecuentes cuando la presión sistólica es ≥ 140 mmHg (629). En vista de los resultados de los análisis post-hoc de dos recientes estudios (376-378) que demuestran una menor incidencia de nueva fibrilación auricular con antagonistas del receptor de la angiotensina (ver sección 4.5.1), estos fármacos podrían ser preferibles, si bien se requiere la confirmación de estudios puestos en marcha.

En pacientes con fibrilación auricular previa, dos estudios han demostrado una menor recurrencia añadiendo antagonistas del receptor de la angiotensina a la amiodarona (383,384) (ver sección 4.5.1). Ambos estudios son relativamente pequeños, por lo que es deseable su

confirmación mediante estudios más grandes antes de recomendar firmemente la administración de estos agentes para la prevención secundaria de la fibrilación auricular. Por el momento, los antagonistas de los receptores de la angiotensina podrían ser preferidos además en pacientes con episodios de fibrilación auricular que requieran tratamiento antihipertensivo. En estudios que incluían datos publicados sobre prevención primaria y secundaria de fibrilación auricular, los IECA y los antagonistas de los receptores de la angiotensina redujeron la incidencia de episodios de forma semejante en pacientes con fibrilación auricular paroxística e insuficiencia cardíaca congestiva (630). Esto sugiere que el bloqueo del sistema renina-angiotensina por cualquiera de las dos clases farmacológicas es beneficioso. En la fibrilación auricular permanente, los β -bloqueantes y los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos (verapamil y diltiazem) continúan siendo importantes para el control de la frecuencia ventricular.

7.6 NEFROPATÍA NO DIABÉTICA (CUADRO 15)

Antes de que dispusiéramos de tratamiento antihipertensivo, la participación del riñón en la hipertensión primaria era frecuente. En 1955, Perera (631) describió que la proteinuria estaba presente en un 42%, y el fallo renal crónico en el 12 %, en una serie de 500 pacientes que fueron seguidos hasta su muerte. En esas series, la expectativa de vida tras el inicio del fallo renal no era superior a 5 – 7 años. Con la disponibilidad de los agentes antihipertensivos, las complicaciones renales por la hipertensión fueron consideradas como relativamente infrecuentes, pero desde que se empezaron a utilizar las fórmulas para estimar el filtrado glomerular o el aclaramiento de creatinina se conoce que una proporción no insignificante de pacientes hipertensos tienen alterada la función renal, que es un importante factor de riesgo cardiovascular (252).

Como se comentó en la sección 4.5.4, hay suficiente evidencia para recomendar que la presión arterial sea inferior a 120/80 mmHg en estos pacientes, sobre todo si hay proteinuria. En varios estudios, el bloqueo del sistema renina angiotensina ha mostrado ser superior en el retardo de la insuficiencia renal crónica terminal y del aumento de la creatinina sérica, y en la reducción de la proteinuria y la microalbuminuria (318,430,442). Es verdad que esto no ha sido hallado en otros estudios, p.ej en ALLHAT (438), pero para llegar a obtener unos niveles muy bajos de presión arterial se requiere de un tratamiento combinado y por lo tanto, parece razonable sugerir que cualquier combinación debería incluir un IECA o un antagonista del receptor de la angiotensina y que en los pocos casos en los pueda ser usado un sólo agente debería ser un bloqueador del sistema de renina angiotensina. Si la presión arterial se llega a controlar, pero la proteinuria sigue siendo > 1g/día, (o 1g/g creatinina) el tratamiento debería intensificarse (632). A este respecto, hay datos prometedores sobre el uso de IECA y antagonistas del receptor de la angiotensina en combinación (446,450) o de altas dosis de antagonistas del receptor de la angiotensina (451,452), prestando atención especial a las posibles elevaciones en suero de creatinina y potasio. Sin embargo, en esta área se requieren investigaciones adicionales antes de hacer recomendaciones firmes.

7.7 HIPERTENSIÓN EN MUJERES (CUADRO 18)

Cuadro 18: Hipertensión en la mujer

1. Tratamiento de la hipertensión en las mujeres

La respuesta a agentes antihipertensivos y los efectos beneficiosos del descenso de la presión arterial parecen similares en hombres y mujeres. Sin embargo, los IECA y los antagonistas del receptor de la angiotensina deberían ser evitados en gestantes y en mujeres que se están planificando la gestación, por sus potenciales efectos teratogénicos durante el embarazo.

2. Anticonceptivos orales

Los anticonceptivos orales, incluidos los de bajo contenido estrogénico, se asocian a un mayor riesgo de hipertensión, ictus e infarto de miocardio. Los anticonceptivos con progesterona sola son una opción en mujeres con presión arterial elevada, pero su relación con resultados finales cardiovasculares no ha sido suficientemente investigada.

3. Tratamiento hormonal sustitutivo

Hay pruebas de que el único beneficio de este tratamiento es una menor incidencia de fracturas óseas y de cáncer de colon, acompañadas, sin embargo, por un incremento en el riesgo de episodios coronarios, ictus, tromboembolismo, cáncer de mama, colecistopatías y demencia. No se recomienda este tratamiento para la cardioprotección en mujeres postmenopáusicas.

4. Hipertensión en el embarazo

- Los desórdenes hipertensivos en el embarazo, particularmente la hipertensión inducida por el embarazo con proteinuria (también conocida como preeclampsia) puede tener efectos perjudiciales a nivel neonatal y materno.
- El abordaje no farmacológico (incluyendo vigilancia estrecha y restricción de las actividades) debería considerarse en embarazadas con presión arterial sistólica de 140-149 mmHg o diastólica de 90-95 mmHg. En presencia de hipertensión gestacional (con o sin proteinuria) el tratamiento con medicamentos está indicado con niveles de presión sanguínea $\geq 140/90$ mmHg. Cifras de presión arterial sistólica ≥ 170 mmHg o de diastólica ≥ 110 mmHg deben considerarse como una emergencia y requieren hospitalización.
- En hipertensiones no graves, es de elección el tratamiento oral con metildopa, labetalol, antagonistas del calcio y (menos frecuentemente) β -bloqueantes.
- En preeclampsia con edema pulmonar, la nitroglicerina es el medicamento de elección. El tratamiento diurético no está indicado, porque el volumen plasmático está reducido en la preeclampsia.
- En situaciones de emergencia, están indicados el labetalol intravenoso, metildopa oral y nifedipino oral. La hidralacina intravenosa ya no se considera de elección por los excesivos efectos adversos perinatales. La infusión intravenosa de nitroprusiato sódico es útil en las crisis hipertensivas, pero se evitará su administración prolongada.
- No se recomiendan los suplementos de calcio, el aceite de pescado ni las dosis bajas de aspirina. No obstante, bajas dosis de aspirina pueden ser usadas preventivamente en mujeres con historia de pre-eclampsia de aparición precoz.

Las mujeres tienen típicamente unas cifras de presión sistólica más bajas que los hombres en los grupos de 30 a 44 años de edad (633). Sin embargo, la presión arterial sistólica se incrementa con la edad de forma más pronunciada en las mujeres que en los hombres (634),

es decir, que a partir de los 60 años las mujeres tienen mayores cifras tensionales y mayor prevalencia de hipertensión. La relación continua entre hipertensión arterial y riesgo cardiovascular es similar en mujeres y en hombres excepto por una menor incidencia absoluta de coronariopatía en mujeres antes de la ancianidad (635).

En un metaanálisis los efectos beneficiosos del tratamiento antihipertensivo frente a placebo, resultaron similares en ambos géneros (295). No se han realizado aún metaanálisis basados en el género comparando diferentes tratamientos, pero la mayoría de los estudios ha mostrado una reducción similar del riesgo con distintos regímenes de tratamiento activo en ambos sexos, excepto el estudio ANBP 2, que demostró un beneficio del enalapril más hidroclorotiazida sólo en hombres (327), y el estudio VALUE, que demostró que el amlodipino era más eficaz que el valsartán en la reducción de la presión arterial y de eventos cardiovasculares en mujeres, pero no en hombres (636).

Una recomendación más importante sobre el tratamiento antihipertensivo en la mujer es que se eviten medicamentos potencialmente teratógenos en edad de procreación. Entre los actuales fármacos, los IECA y los antagonistas de los receptores de la angiotensina deberían ser evitados en mujeres fértiles, o retirados inmediatamente en caso de embarazo.

7.7.1 ANTICONCEPTIVOS ORALES

La toma de anticonceptivos orales provoca una elevación ligera de la presión arterial en la mayoría de las mujeres, y una hipertensión establecida en aproximadamente el 5% (637,638). El riesgo de complicaciones cardiovasculares se concentra ante todo en mujeres mayores de 35 años y en las que fuman (638). La hipertensión inducida por anticonceptivos orales suele ser ligera y regresa a la normalidad a los 6 meses de su abandono. Hay resultados contradictorios sobre el papel de los anticonceptivos en la inducción de hipertensión acelerada (639), en tanto que algunos estudios han relacionado los anticonceptivos orales con daño renal demostrado por biopsia, en ausencia de enfermedad renal primaria (640). Se piensa que los estrógenos tienen el principal papel responsable del efecto hipertensivo, pero el mecanismo aún es desconocido (640). Aunque se ha descrito que los estrógenos mejoran la función endotelial (641), su administración puede también estimular la síntesis hepática de angiotensinógeno (642). Además, la distensibilidad arterial varía durante los ciclos menstruales en relación con los cambios estrogénicos (643), y se ha asociado el uso de anticonceptivos orales con un aumento de la albuminuria (644).

Preparados con 30 µg de estrógenos y 1 mg o menos de progesterona se consideran relativamente seguros. Sin embargo, un estudio transversal en una muestra aleatoria y estratificada de mujeres inglesas mostró que, a pesar de que la mayoría de los anticonceptivos combinados utilizados en Inglaterra en 1994 contenían bajas dosis de estrógenos, la presión arterial presentaba una ligera pero significativa elevación (2.3/1.6 mmHg) entre las que tomaban anticonceptivos orales (637). En un estudio prospectivo de cohortes en enfermeras americanas, el riesgo relativo de hipertensión fue el doble en usuarias de anticonceptivos orales a bajas dosis (638).

Varios estudios de casos y controles realizados a finales de los 60 respaldaban la asociación del ictus con el uso de anticonceptivos orales (645-647). A pesar de que hay datos recientes (648) que cuestionan si dicha asociación es clínicamente importante cuando se usan dosis bajas de anticonceptivos orales, una reciente revisión sistemática del uso de anticonceptivos orales combinados en mujeres con hipertensión arterial muestra un mayor riesgo de ictus y de infarto agudo de miocardio en las mujeres que utilizan anticonceptivos frente a los que no (649). Se ha descrito también que el ictus trombótico es más frecuente con el uso de anticonceptivos orales, que se asocian con un incremento del riesgo relativo de enfermedad tromboembólica venosa de 2 a 6 veces (650).

La píldora con progestágeno sólo es una opción anticonceptiva para las mujeres que presentan cifras tensionales altas, bien por la toma de anticonceptivos combinados o por otras causas. Hasta ahora, no se ha encontrado ninguna asociación significativa entre hipertensión y el uso de píldoras con progestágeno solo tras 2 – 4 años de seguimiento (651), pero este tema no ha sido seguido en estudios aleatorizados porque la planificación familiar es en gran parte una elección personal que hace que la asignación aleatoria al grupo de intervención o al de control sea difícil y éticamente cuestionable.

7.7.2 TRATAMIENTO HORMONAL SUSTITUTIVO

En las sociedades occidentales, las mujeres muestran un incremento más pronunciado de la presión arterial sistólica en la menopausia, pero no se sabe bien si esto se debe al efecto de la edad o de la menopausia, porque los estudios que han explorado esta cuestión han obtenido resultados divergentes, es decir, una asociación de la menopausia con valores de presión arterial más altos (652-655), pero a su vez unas diferencias de presión arterial no significativas (656-658). El estudio transversal más reciente en 18.326 mujeres (652) indica que la menopausia tiene algún efecto de aumento de la presión arterial, pero pequeño (sobre 3/3mmHg) y en gran parte enmascarado por el efecto presor de la edad.

Pero es incuestionable que, tras la menopausia, las mujeres tienen un riesgo elevado de enfermedades cardiovasculares y que la menopausia tiene un impacto desfavorable sobre muchos factores de riesgo cardiovascular. Esto ha motivado el interés en investigar el impacto cardiovascular del tratamiento hormonal sustitutivo. Varios estudios observacionales mostraron que las mujeres que tomaban tratamiento hormonal sustitutivo tenían un mejor perfil de riesgo cardiovascular (659) y una menor prevalencia de enfermedad coronaria (660) y de ictus (661,662), comparado con las que no lo tomaban. Además, en mujeres postmenopáusicas en tratamiento hormonal sustitutivo se ha descrito una pequeña elevación de la presión arterial sistólica frente al control (663). De cualquier modo, más que confirmar el beneficio cardiovascular, recientes estudios de intervención han mostrado un incremento en el riesgo de cáncer y enfermedades cardiovasculares con el tratamiento hormonal sustitutivo (664,665). Una reciente revisión sistemática de la Cochrane indica que los únicos beneficios interesantes de dicho tratamiento son una menor incidencia de fracturas óseas y de cáncer de colon, acompañados, sin embargo, de un significativo incremento del riesgo de eventos coronarios, ictus, tromboembolismo, cáncer de mama, enfermedades de la vesícula biliar y, en

mujeres de más de 65 años, de demencia (666). Por tanto, el tratamiento hormonal sustitutivo no se recomienda actualmente para la protección cardiovascular en mujeres postmenopáusicas (667).

7.7.3 HIPERTENSIÓN EN EL EMBARAZO

Los trastornos hipertensivos durante el embarazo constituyen una importante causa de morbilidad y mortalidad materna, fetal y neonatal en todo el mundo. La presión arterial suele descender en el segundo trimestre hasta valores que son aproximadamente 15 mmHg más bajos que los previos al embarazo. En el tercer trimestre, los valores tienden a ser como antes del embarazo, o algo mayores. Las fluctuaciones comentadas ocurren tanto en mujeres normotensas como en las que eran hipertensas antes o en las que desarrollan hipertensión por el embarazo.

La definición de hipertensión en el embarazo no es uniforme (2,668). Sin embargo, mientras que antes la definición se basaba en la elevación de la presión arterial durante el segundo trimestre respecto a las cifras del primer trimestre o antes del embarazo, ahora se prefiere una definición basada en los valores absolutos de presión arterial (presión arterial sistólica \geq 140 mmHg o diastólica \geq 90 mmHg) (669). El diagnóstico de hipertensión en el embarazo debería basarse en cifras tensionales altas comprobadas en al menos dos ocasiones separadas. Sin embargo, la determinación de los valores de presión arterial de 24 horas ha mostrado ser superior a las medidas convencionales en la predicción de proteinuria, riesgo de parto prematuro, bajo peso al nacer y resultados del embarazo (670-672). Tanto con fines diagnósticos como terapéuticos puede ser de utilidad por tanto la monitorización ambulatoria de presión arterial, sobre todo en gestantes de alto riesgo con hipertensión, diabetes o daño renal. Hasta hace poco se recomendaba identificar la presión arterial diastólica por la fase IV de Korotkoff (amortiguación del sonido), que parecía estar más próxima a la presión intra-arterial diastólica, en contraste con la fase V (desaparición del sonido) que a menudo se creía que indicaba valores demasiado bajos (673). Sin embargo, la fase IV es más difícil de detectar, y tiene una reproducibilidad limitada (674). Actualmente se recomienda medir la presión diastólica en el embarazo a partir de la fase V de Korotkoff (675,676), y con la fase IV sólo si los sonidos de Korotkoff persisten hasta niveles de presión en el manguito próximos a 0 mmHg.

La hipertensión en el embarazo comprende:

- *Hipertensión preexistente*, que complica el 1-5% de los embarazos, y se define como presión arterial \geq 140/90 mmHg previa al embarazo o que se desarrolla antes de las 20 semanas de gestación, persistiendo generalmente más de 6 semanas tras el parto. Puede asociarse a proteinuria.
- *Hipertensión gestacional*, que es la hipertensión inducida por el embarazo sin proteinuria. La hipertensión gestacional asociada con proteinuria significativa ($>$ 300mg/l o $>$ 500mg/24 horas o tira reactiva de 2 + o más) se conoce como *pre-eclampsia*. La hipertensión se desarrolla después de las 20 semanas de gestación y en la mayoría de los casos se resuelve

tras las 6 semanas postparto. La hipertensión gestacional se caracteriza por una pobre perfusión de órganos.

- *Hipertensión preexistente más hipertensión gestacional añadida con proteinuria:* La hipertensión preexistente se asocia con un empeoramiento posterior de la presión arterial y excreción urinaria de proteínas ≥ 3 g/día en orina de 24 horas, después de la 20ª semana de gestación. Se corresponde con la definición previa de “hipertensión crónica con pre-eclampsia añadida”.
- *Hipertensión antenatal inclasificable:* Hipertensión con o sin manifestaciones sistémicas basada en mediciones de la presión arterial después de la 20ª semana de gestación, no confirmándose los valores previos. Bajo estas circunstancias son necesarias reevaluaciones a las 6 semanas postparto. Si se resuelve la hipertensión, esta situación debe reconsiderarse como hipertensión gestacional, con o sin proteinuria. Si la hipertensión no se resuelve, se debería reclasificar como hipertensión preexistente.

El edema ocurre en más del 60 % de los embarazos normales, y ya no se utiliza para el diagnóstico de pre-eclampsia.

Las alteraciones hipertensivas durante el embarazo, sobre todo la hipertensión gestacional con o sin proteinuria, pueden producir alteraciones hematológicas, renales o hepáticas que pueden afectar de forma adversa al hijo y a la madre.

El tratamiento no farmacológico (677) debe considerarse en embarazadas con presión sistólica de 140-149 mmHg y/o diastólica de 90 a 95 mmHg medidas en consulta. Dependiendo de los niveles tensionales, edad gestacional y la presencia de factores de riesgo maternos o fetales, su manejo puede incluir una vigilancia estrecha y la limitación de las actividades. Se aconseja una dieta normal sin restricción de sal. Intervenciones dirigidas a reducir la incidencia de hipertensión gestacional, especialmente pre-eclampsia, como suplementos de calcio (2g/día) (678) o de aceite de pescado (679) y bajas dosis de ácido acetilsalicílico (680) han fracasado en los beneficios esperados, especialmente en el feto, y no se recomiendan. Sin embargo, la aspirina a dosis bajas se usa profilácticamente en mujeres con historia de preeclampsia precoz (< 28 semanas). Si bien es de ayuda para bajar la presión arterial, la reducción de peso no se recomienda durante el embarazo en mujeres obesas porque puede asociarse con bajo peso al nacer y el consiguiente retraso del crecimiento en la infancia (681).

Continúa en debate el valor de la administración continuada de antihipertensivos a embarazadas con hipertensión preexistente ligera o moderada. En principio, esas mujeres tienen un bajo riesgo de complicaciones cardiovasculares dentro del corto tiempo del embarazo, con unos resultados neonatales y maternos buenos (682,683). En segundo lugar, aunque puede ser beneficioso para la madre hipertensa, una reducción de la presión sanguínea puede disminuir la perfusión útero-placentaria y por tanto poner en peligro el desarrollo fetal (684,685). Finalmente, los datos sobre tratamiento farmacológico en embarazadas hipertensas de grado ligero o moderado derivan de ensayos demasiado pequeños para detectar una presumiblemente pequeña reducción en las complicaciones obstétricas. No obstante, parece razonable recomendar tratamiento farmacológico cuando la

presión arterial sistólica es ≥ 150 mmHg o la diastólica ≥ 95 mmHg. Sin embargo, en mujeres con hipertensión gestacional (con o sin proteinuria), hipertensión preexistente con hipertensión gestacional añadida, o hipertensión con lesión de órganos diana o síntomas en algún momento del embarazo, está indicado un umbral más bajo (140/90 mmHg). Una presión arterial sistólica ≥ 170 o diastólica ≥ 110 mmHg debería ser considerada una emergencia y requiere hospitalización. En situaciones de emergencia, se pueden conseguir el descenso de la presión arterial con labetalol intravenoso, metildopa oral o nifedipino oral. La hidralazina intravenosa no debe emplearse porque se asocia con más efectos adversos perinatales que otros fármacos (686). La perfusión intravenosa de nitroprusiato sódico sigue siendo el tratamiento de elección de las crisis hipertensivas, aunque su administración prolongada conlleva un riesgo de envenenamiento por cianuro en el feto, debido a la metabolización del nitroprusiato en tiocianato (687). En la preeclampsia asociada con edema pulmonar, la nitroglicerina es el medicamento de elección. En la hipertensión no grave y en situaciones que no son emergencias, son de elección metildopa, labetalol y antagonistas del calcio. El atenolol debería ser administrado con precaución en el embarazo porque se asocia con retardo en el crecimiento fetal, relacionado con la duración del tratamiento (688). Los IECA y los antagonistas del receptor de la angiotensina no deberían utilizarse nunca en el embarazo. A menos que haya oliguria, los diuréticos no son apropiados en la preeclampsia, en la que está disminuido el volumen plasmático. El sulfato magnésico intravenoso se ha demostrado efectivo en la prevención de la preeclampsia y en el tratamiento de las crisis (689). En la hipertensión gestacional con proteinuria y condiciones adversas como trastornos de la visión, anomalías en la coagulación y sufrimiento fetal está indicada la inducción del parto.

Todos los agentes antihipertensivos se eliminan por la leche materna. En la mayoría de los casos, la concentración en leche materna es muy baja, excepto para el propranolol y nifedipino, cuyas concentraciones son similares a las concentraciones plasmáticas maternas.

Parece que las mujeres con hipertensión gestacional previa tienen un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares posteriormente (690,691). Esto puede depender de un estado hiperandrogénico relativo. Puede depender también de alteraciones en la función endotelial, del metabolismo de carbohidratos y de los lípidos, que se han observado en mujeres sanas con hipertensión gestacional previa.

7.8 SÍNDROME METABÓLICO (CUADRO 19)

El síndrome metabólico abarca un conjunto de condiciones caracterizadas por la combinación de varias anomalías en el metabolismo de la glucosa, lípidos y presión arterial. Una definición sencilla y ampliamente adoptada (aunque no universalmente) es la propuesta por el National Cholesterol Education Program Adult Treatment (49). Los rasgos más comunes de este síndrome son: 1) Una elevada prevalencia edad-dependiente (hasta el 30-40 %) en la población de edades medias y mayores. 2) Una morbimortalidad cardiovascular marcadamente superior a la de individuos sin el síndrome (69,692-694); 3) Un riesgo de desarrollar diabetes de 3 a 6 veces mayor (695,696), así como un mayor riesgo de hipertensión de nuevo comienzo (31-33,476) y 4) Una frecuente asociación con daño orgánico subclínico como microalbuminuria y

reducción de la tasa de filtración glomerular (697-699), rigidez arterial (700), hipertrofia ventricular izquierda, disfunción diastólica y dilatación auricular (69,697,698,701-703) y, en algunos estudios, engrosamiento de la pared arterial carotídea (704), siendo algunos tipos de daño detectables con independencia de la presencia o no de hipertensión como componente del síndrome metabólico (69,705).

Cuadro 19: El síndrome metabólico

- *El síndrome metabólico se caracteriza por una combinación variable de obesidad visceral y alteraciones en el metabolismo de la glucosa, lipídico y presión arterial. Tiene una elevada prevalencia en edades medias y en ancianos.*
- *Los sujetos con síndrome metabólico también tienen mayor prevalencia de microalbuminuria, hipertrofia ventricular izquierda y endurecimiento arterial que los que no lo presentan. Su riesgo cardiovascular es alto y la probabilidad de desarrollar diabetes está especialmente aumentada.*
- *En presencia de síndrome metabólico los procedimientos diagnósticos deberían incluir un evaluación más a fondo del daño orgánico subclínico. Es aconsejable también medir la presión arterial ambulatoria y domiciliaria.*
- *En todos los pacientes con síndrome metabólico deberían ser adoptados intensos cambios en los estilos de vida. Cuando hay hipertensión, el inicio del tratamiento con fármacos debería hacerse con aquellos que tengan poca probabilidad de facilitar el desarrollo de diabetes. Por lo tanto, debería utilizarse un bloqueante del sistema renina-angiotensina, añadiendo en caso necesario un antagonista del calcio o dosis bajas de un diurético tiazídico. Parece adecuado reducir la presión arterial a los valores de normalidad.*
- *La falta de evidencias provenientes de ensayos clínicos específicos no permite establecer recomendaciones firmes sobre el uso de antihipertensivos en todos los sujetos con síndrome metabólico con presión arterial en niveles normales-altos. Hay algunas evidencias de que el bloqueo del sistema renina-angiotensina puede también retrasar algo el inicio de hipertensión.*
- *Las estatinas y los antidiabéticos orales deberían emplearse en presencia de dislipemia y diabetes, respectivamente. Los sensibilizantes de la insulina han mostrado reducir de forma marcada la aparición de nuevos casos de diabetes, pero sus ventajas y desventajas en presencia de glucemia basal alterada o de intolerancia a la glucosa como componentes del síndrome metabólico precisan ser demostradas.*

La presencia de hipertrofia ventricular izquierda confiere un alto riesgo, al igual que una

elevación de la presión arterial domiciliar o ambulatoria añadidas a la de los valores en consulta (69). El síndrome metabólico se acompaña frecuentemente de una elevación de los marcadores inflamatorios como la PCR ultrasensible, que puede contribuir a su efecto aterogénico (706) y causar un mayor incremento del riesgo cardiovascular (172,707).

Las guías actuales aconsejan una reducción en el peso mediante una dieta hipocalórica y ejercicio físico como la primera medida de tratamiento en los pacientes con síndrome metabólico (708). Una meta realista es reducir el peso un 7-10 % en un periodo de 6 a 12 meses, a través de una reducción modesta en la ingesta calórica (de 500 a 1000 calorías/día menos), que suele ser más efectiva que una dieta severa (709). El abordaje nutricional también tiene en cuenta una baja ingesta de grasas saturadas, ácidos grasos trans, colesterol y carbohidratos simples, con un incremento en el consumo de frutas, vegetales y fibra (710). El mantenimiento de la pérdida de peso a largo plazo se consigue mejor si se acompaña de la práctica regular de ejercicio (por ejemplo, un mínimo de 30 minutos de actividad física moderada diaria) (711). En el Diabetic Prevention Program y en el Finish Diabetes Prevention Study (712,713), las modificaciones en los hábitos redujeron la progresión a diabetes tipo 2 en casi un 60%, siendo este efecto mayor que el obtenido con metformina. En un análisis secundario del Diabetes Prevention Program, la prevalencia de síndrome metabólico descendió en 3,2 años del 51% al 43% en el grupo de intervención sobre estilos de vida, mientras que en el grupo de cuidados convencionales, se observó un aumento del 55% al 61% (714). Por tanto, las modificaciones en los estilos de vida tienen un efector protector.

En pacientes con síndrome metabólico, se requiere la administración adicional de fármacos antihipertensivos, antidiabéticos o hipolipemiantes cuando existe hipertensión, diabetes o dislipemia franca, respectivamente. Dado que en los hipertensos con síndrome metabólico el riesgo cardiovascular es alto, puede parecer recomendable un riguroso control de las cifras tensionales, es decir, bajar la presión arterial por debajo de los niveles normales-altos que habitualmente se observan en el síndrome metabólico (69). Sin embargo, los niveles óptimos a conseguir en estos pacientes no se han investigado nunca. Como se mencionó en las secciones 4.4.5, 5.5 y 6.2.1, a menos que existan indicaciones específicas, los β -bloqueantes deberían evitarse por sus efectos adversos sobre la incidencia de diabetes, así como sobre el peso (715), la sensibilidad a la insulina y el perfil lipídico (716). Estos efectos parecen ser menos pronunciados o ausentes con los nuevos β -bloqueantes vasodilatadores como el carvedilol y nebivolol (572,717). Acciones diabetógenas y dismetabólicas también caracterizan a los diuréticos tiazídicos, especialmente a dosis elevadas (455), de ahí que no se recomienden como fármacos de primera línea en pacientes con síndrome metabólico. Las clases que se considerarían son los antagonistas del receptor de la angiotensina o los IECA, que se asocian con una baja incidencia de diabetes comparados con otros antihipertensivos (455,458,460,718), y pueden también tener efecto favorable sobre el daño orgánico (ver sección 4.5). Si la presión arterial no se controla con uno de esos agentes en monoterapia, se podría añadir un calcioantagonista dihidropiridínico o no dihidropiridínico, porque los antagonistas del calcio son metabólicamente neutrales y tienen también efectos favorables sobre el daño orgánico (ver sección 4.5). Además, la combinación de un bloqueante del sistema renina angiotensina y un calcioantagonista ha resultado tener menor incidencia de

diabetes que el tratamiento convencional con diurético y un β -bloqueante (330,331). Puesto que los pacientes con síndrome metabólico son frecuentemente obesos y tienen una presión arterial sensible a la sal (719), un diurético tiazídico a bajas dosis puede ser una opción razonable como segunda o tercera línea terapéutica. Los diuréticos tiazídicos a dosis bajas, aunque pueden conservar algún efecto dismetabólico (331,455,720), reducen menos la concentración de potasio sérico, con lo que se atenúa la influencia adversa de la hipokaliemia sobre la resistencia a la insulina, tolerancia a hidratos de carbono y diabetes de nuevo inicio (721). El mantenimiento del potasio sérico ha mostrado prevenir la intolerancia a la glucosa inducida por las tiazidas (592,593), lo que sugiere que la combinación de tiazidas y diuréticos ahorradores de potasio puede tener ventajas metabólicas frente a los diuréticos tiazídicos solos.

La falta de ensayos de intervención específicos en el síndrome metabólico impide dar recomendaciones firmes sobre si las modificaciones en los estilos de vida deberían ir asociadas a tratamiento antihipertensivo en pacientes no hipertensos y no diabéticos con síndrome metabólico, aunque la agrupación de varios factores de riesgo y la frecuente presencia de daño orgánico hace que el riesgo cardiovascular de estos pacientes sea elevado. En la sección 5 se han resumido los argumentos a favor y en contra de la administración de bloqueadores del sistema renina-angiotensina en sujetos con presiones arteriales en el rango normal-alto. Se concluyó que, por el momento, los cambios intensivos en los estilos de vida deben constituir la principal estrategia de tratamiento, pero que, en algunos casos, se podría considerar la administración de bloqueadores del sistema renina-angiotensina por su potencial capacidad de prevenir hipertensión y diabetes de nuevo comienzo, y algunas lesiones de órganos particularmente comunes en esta situación de riesgo elevado. Tampoco hay evidencias concluyentes en cuanto a si, en ausencia de diabetes, los sujetos con síndrome metabólico podrían beneficiarse del uso de fármacos antidiabéticos. En una revisión de cinco ensayos prospectivos utilizando inhibidores de la alfa-glucosilasa en individuos con glucemia basal alterada, se reducía la incidencia de la diabetes tipo 2. Sin embargo, no se encontró ninguna diferencia significativa en la mortalidad, otros tipos de morbilidad, hemoglobina glucosilada y presión arterial (722). Los sensibilizadores de la insulina tiazolidindionas han sido aprobados para su utilización en el tratamiento de la diabetes tipo 2, por su característica de estimular la PPR γ , que es en menor grado también una propiedad de algunos antagonistas del receptor de la angiotensina (723,724). Uno de esos compuestos (rosiglitazona) ha sido estudiado en pacientes con intolerancia a la glucosa y ha mostrado ser significativamente efectiva en la prevención de diabetes de nueva aparición (725). Sin embargo, esos agentes provocan aumento de peso e inducen retención de líquidos, con lo que el balance entre sus beneficios y desventajas en ausencia de diabetes, queda poco claro. En pacientes diabéticos, sin embargo, la pioglitazona ha mostrado una reducción significativa en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores (726) y esta clase de agentes han mostrado un pequeño pero significativo efecto de descenso en la presión arterial (727). Recientemente se han descrito reducciones a largo plazo del peso corporal y de la circunferencia de la cintura, así como cambios favorables de otros factores de riesgo metabólico para la enfermedad cardiovascular como la glucosa en plasma, el HDL colesterol, triglicéridos y la resistencia a la insulina con la

administración del bloqueador del receptor C-1 endocannabinoide rimonabant en estudios controlados con placebo (728-731). Hay también datos de que su utilización no incrementa, e incluso puede disminuir, la presión arterial. El impacto del rimonabant en el riesgo cardiovascular se está investigando actualmente en un estudio prospectivo (732).

En conclusión, en hipertensos con síndrome metabólico, los procedimientos diagnósticos deberían ser más completos de lo habitual, por la mayor prevalencia de múltiples lesiones de órganos y los mayores niveles de marcadores de inflamación. Cuando las presiones arteriales sean $\geq 140/90$ mmHg se deben adoptar cambios intensivos en los estilos de vida e instaurar tratamiento antihipertensivo, preferiblemente con bloqueadores del sistema renina angiotensina, añadiendo cuando sea necesario calcioantagonistas o bajas dosis de diuréticos tiazídicos. Cuando la presión arterial está aún en niveles normales-altos, no puede recomendarse por ahora de forma generalizada la administración de bloqueadores del sistema renina angiotensina con objeto de proteger del daño de órganos y prevenir nuevos casos de hipertensión y diabetes. De forma similar, los fármacos antidiabéticos deberían iniciarse en pacientes con síndrome metabólico y diabetes tipo 2, pero no pueden establecerse aún recomendaciones firmes para su administración a pacientes que sólo tienen una intolerancia a la glucosa. La disminución de la incidencia de eventos descrita en sujetos que tomaban estatinas sugiere que el tratamiento de la dislipemia podría ser considerado también (733). El abordaje farmacológico en sujetos con síndrome metabólico sin hipertensión ni diabetes está siendo investigado ampliamente debido a que, a diferencia de lo que ocurre en los ensayos clínicos, en las circunstancias reales de la vida es baja la adhesión a las modificaciones en los estilos de vida y la reducción permanente del peso es poco común (734).

7.9 HIPERTENSIÓN RESISTENTE (CUADRO 20)

Normalmente se define la hipertensión como resistente o refractaria al tratamiento cuando un plan terapéutico que incluya atención a los cambios de estilo de vida y la prescripción de al menos tres fármacos (incluyendo un diurético) en dosis adecuadas fracasa en el control de la presión arterial sistólica y diastólica. Según esta definición, la prevalencia de hipertensión resistente es alta: por ejemplo, en la cohorte del ALLHAT se prescribieron 4 o más fármacos al 8% de los pacientes, y se calculó que como mínimo el 15 % deberían haberse clasificado como hipertensión resistente (322). En estas situaciones debería considerarse la derivación a un centro especializado, puesto que se sabe que la hipertensión resistente se asocia a menudo con daño orgánico subclínico y un riesgo cardiovascular adicional elevado (735).

Las causas de hipertensión resistente aparecen en el Cuadro 20. Una de las más frecuentes es el escaso cumplimiento y adherencia al tratamiento farmacológico o a las modificaciones en los estilos de vida (particularmente el abandono del abuso de alcohol). En esta situación son posibles dos opciones. Puede suspenderse todo el tratamiento farmacológico, bajo supervisión médica, y comenzar de nuevo con régimen de tratamiento más sencillo, o se puede programar un ingreso corto en hospital para administrar el tratamiento bajo supervisión, mientras se monitoriza la presión arterial. Otra causa no infrecuente de hipertensión resistente es la apnea obstructiva del sueño (736-739), posiblemente por los efectos a largo plazo de la hipoxia

nocturna y la estimulación de los quimiorreceptores, así como por la privación del sueño. Además, es imprescindible excluir las diferentes causas de hipertensión secundaria (ver sección 9). Por ejemplo, una estenosis de la arteria renal oculta puede hacer que la tensión arterial sea refractaria al tratamiento y, aunque las probabilidades de mejorar la presión arterial sean mayores en los sujetos más jóvenes, es posible recudir la carga de tratamiento a través de intervenciones como procedimientos de revascularización, a menudo mediante angioplastia con balón y stent.

Cuadro 20: Causas de hipertensión resistente

- *Pobre adherencia al plan terapéutico*
- *Fallo en la modificación de los estilos de vida, incluyendo: ganancia de peso, ingesta excesiva de alcohol*
- *Toma prolongada de sustancias que elevan la presión arterial (regaliz, cocaína, glucocorticoides, AINE, etc.)*
- *Síndrome de apnea obstructiva del sueño*
- *Hipertensión de causa secundaria no sospechada*
- *Daño orgánico irreversible o poco reversible*
- *Sobrecarga de volumen por tratamiento diurético inadecuado, insuficiencia renal progresiva, elevada ingesta de sal o hiperaldosteronismo*

Causas de falsa hipertensión resistente:

- *Hipertensión de consulta aislada (de bata blanca)*
- *Uso de manguitos no adecuados*
- *Pseudohipertensión*

La dificultad para bajar la presión arterial a las cifras objetivo puede deberse también a daño cardiovascular extenso, apenas reversible. Una sobrecarga de volumen puede deberse a una insuficiencia renal progresiva, a ingesta excesiva de sal, hiperaldosteronismo y, lo que es más frecuente, a un insuficiente tratamiento diurético. Finalmente, debe considerarse también la posibilidad de falsa hipertensión, como la hipertensión de consulta aislada (de bata blanca) y la no utilización de manguitos grandes en brazos de obesos (que conduce a una sobreestimación de las cifras de presión arterial). En los ancianos, hay que excluir también la posibilidad de la pseudohipertensión, condición en la que un grado extremo de rigidez hace que la compresión

vascular sea difícil, con cifras medidas de presión arterial falsamente mayores que las verdaderas presiones intra-arteriales.

En consecuencia, el primer paso para el abordaje de una hipertensión resistente es una cuidadosa historia, un examen meticuloso del paciente y una buena investigación sobre todo para excluir las causas de hipertensión secundaria. La investigación debería incluir la monitorización ambulatoria de la presión arterial, con la que se puede caracterizar mejor el grado de elevación de la tensión arterial y el incremento del riesgo cardiovascular (96). Hay que valorar si el cumplimiento es bueno o no, y la valoración cuidadosa de la historia puede proporcionar la clave de la causa; por ejemplo, la ingesta excesiva de alcohol puede explicar por qué es difícil de controlar la tensión arterial de un individuo.

Finalmente, muchos pacientes necesitarán la administración de más de tres fármacos. Hasta el momento, la elección óptima de agentes antihipertensivos de tercera, cuarta y quinta línea no se ha guiado por ensayos clínicos aleatorizados apropiados. De cualquier forma, estudios observacionales recientes sugieren que el antagonista de la aldosterona espironolactona proporciona una significativa reducción adicional de la presión arterial cuando se añade a regímenes terapéuticos con múltiples fármacos en pacientes con hipertensión resistente (575,740). En el único ensayo clínico aleatorizado frente a placebo, Saha et al (741) encontraron un mayor efecto antihipertensivo adicional del amiloride que de la espironolactona. La espironolactona tiene una buena respuesta antihipertensiva adicional cuando se administra a dosis relativamente pequeñas (25-50 mg/día) (742). También se ha descrito una buena respuesta al amiloride (743). Se desconoce por ahora si la respuesta adecuada a agentes antialdosterónicos en algunas hipertensiones resistentes es debida a un aldosteronismo primario no descubierto o bien a un aldosteronismo secundario inducido por el tratamiento múltiple. La mostrada efectividad de estos fármacos a pequeñas dosis hace más improbables los efectos adversos de la espironolactona ocurran con menos frecuencia, pero es necesario controlar los niveles de potasio sérico y la concentración de creatinina porque muchos de esos pacientes pueden tener una pobre función renal y es posible que estén tomando concomitantemente bloqueantes del sistema renina angiotensina. Se está investigando la administración de antagonistas de la endotelina en determinados pacientes con hipertensión resistente. En esos pacientes, se ha conseguido recientemente reducir la presión arterial mediante estimulación crónica de los nervios del seno carotideo, a través de dispositivos eléctricos implantados (744).

7.10 EMERGENCIAS HIPERTENSIVAS

Se observan emergencias hipertensivas cuando formas graves de hipertensión se asocian a daño agudo de órganos diana. Marcadas elevaciones tensionales asociadas con empeoramiento agudo de la lesión de un órgano como las que a veces ocurren en ancianos con hipertensión sistólica aislada, son definidas de forma incorrecta como emergencias, y deberían ser tratadas sin demora, pero de la misma forma que elevaciones crónicas de la presión arterial. Las emergencias más importantes se enumeran en la **Tabla 8**. Estas emergencias son raras, pero pueden amenazar la vida. En esas condiciones, el abordaje de la

hipertensión debe ser rápido. Debe ponerse cuidado, sin embargo, en que descensos excesivamente rápidos pueden no estar asociados con complicaciones como la hipoperfusión del cerebro e infartos cerebrales o daño al miocardio o riñones. De evitarse reducciones excesivas o rápidas de la presión arterial en el ictus agudo (Ver Sección 7.3.1).

Tabla 8: Emergencias hipertensivas

- Encefalopatía hipertensiva
- Fallo ventricular izquierdo hipertensiva
- Hipertensión con infarto de miocardio
- Hipertensión con angina inestable
- Hipertensión y disección aórtica
- Hipertensión grave asociada a hemorragia subaracnoidea o accidente cerebrovascular
- Crisis en feocromocitoma
- Uso de drogas como anfetaminas, LSD, cocaína o éxtasis
- Hipertensión perioperatoria
- Preeclampsia grave o eclampsia

7.11 HIPERTENSIÓN MALIGNA

Aunque hay una clara superposición entre hipertensión resistente y maligna, en las sociedades más desarrolladas la hipertensión maligna se observa con poca frecuencia y sobre todo es en estratos económicamente pobres. La hipertensión maligna abarca un síndrome de elevación grave de la presión arterial (la presión arterial diastólica suele ser, aunque no siempre, > 140 mmHg) con daño vascular que puede manifestarse particularmente como hemorragias retinianas, exudados y/o papiledema (745). Algunos médicos utilizan el término de hipertensión acelerada cuando aparece el síndrome, pero sin papiledema en la oftalmoscopia. La hipertensión maligna puede ser vista en una variedad de ocasiones. Hipertensiones arteriales esenciales graves o pobremente tratadas suelen ser el presagio más común de la fase maligna de la hipertensión, aunque en varios estudios probablemente se ha subestimado la presencia de una causa secundaria de hipertensión (746). De forma anecdótica, se ha descrito que un numeroso grupo de pacientes con hipertensión maligna son fumadores habituales, y que los negros se afectan más frecuentemente que los caucásicos (747). La prevalencia de esta condición entre los hipertensos ha tenido una clara disminución como resultado de un tratamiento precoz de la hipertensión y mayores programas terapéuticos eficientes, así como del descenso de los principales factores predisponentes. Lo que hace que la hipertensión maligna tenga un pronóstico tan infausto es la alteración de la autorregulación como consecuencia de la exposición continua de la pared arterial a niveles muy altos de tensión arterial. Estudios histopatológicos de la pared vascular muestran una proliferación mioíntimal y necrosis fibrinoide. La gravedad de la respuesta proliferativa es paralela a la gravedad y tiempo de exposición a altas cifras tensionales (748). La necrosis fibrinoide

representa el espasmo y la dilatación forzada de las pequeñas arteriolas. La extravasación de líquido al espacio extracelular se asocia con pequeñas hemorragias y, por supuesto, con daño de órganos diana (748).

La condición particularmente peligrosa que se asocia a hipertensión maligna es la encefalopatía hipertensiva (745,747). Ésta se asocia con alteraciones reversibles de la función neurológica y puede incluir cefalea, deterioro del estado mental y alteraciones de la visión. También se asocia a esta condición el deterioro de la función renal, que se ha descrito como factor pronóstico importante, estando las formas más severas de fracaso renal asociadas a una menor esperanza de vida a pesar de la rapidez y eficacia en el abordaje de la hipertensión. En algunos pacientes hay daño renal irreversible que necesita terapia sustitutiva, incluyendo la diálisis permanente. La hipertensión maligna también está asociada con la hemólisis, fragmentación de los glóbulos rojos y coagulación intravascular diseminada.

Cuando la hipertensión maligna no se trata, el pronóstico es muy malo, con un 50 % de muertes en los siguientes 12 meses (254,749). Sin embargo, desde que se vienen instaurando programas efectivos de abordaje de la hipertensión, la incidencia de este problema ha descendido (750,751). La supervivencia es mayor, y refleja no sólo un control mejorado de la presión arterial, sino también la identificación correcta de las causas secundarias y el uso de servicios más ampliamente disponibles como la diálisis renal y el trasplante.

La hipertensión maligna debe ser considerada como una emergencia hipertensiva. Se puede usar medicación oral si la presión arterial responde, marcándose como objetivo llevar la presión arterial diastólica a cifras por debajo de 100-110 mmHg en unas 24 horas.

8 TRATAMIENTO DE LOS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS (CUADRO 21)**8.1 FÁRMACOS HIPOLIPEMIANTES**

Varios ensayos aleatorizados en prevención primaria y en prevención secundaria han permitido analizar el efecto de las intervenciones hipolipemiantes con estatinas (752-754). Si bien hay datos epidemiológicos que muestran que la concentración de colesterol se asocia de forma estrecha con eventos cardiovasculares pero no con los ictus (755), las estatinas han mostrado ser efectivas en la prevención de eventos tanto coronarios como cerebrovasculares, en hipertensos y en normotensos (752-754). En el mayor ensayo aleatorizado con estatinas, el Heart Protection Study (HPS) (756), la administración de simvastatina a pacientes con enfermedad cardiovascular establecida redujo de forma marcada los eventos cardíacos y cerebrovasculares en comparación con placebo. Los efectos se pusieron de manifiesto en la subpoblación de hipertensos (41% del total de la cohorte), con independencia del tratamiento antihipertensivo utilizado. Resultados similares se obtuvieron con pravastatina en pacientes ancianos del estudio PROSPER (757), de los cuales un 62% eran hipertensos. La efectividad de la prevención también se ha encontrado con otras estatinas como la atorvastatina, en pacientes con ictus previo (758). Por lo tanto, pacientes de hasta 80 años con una enfermedad cardiovascular establecida como enfermedad coronaria, arteriopatía periférica, ictus previo o diabetes de larga evolución (10 años o más), deben recibir una estatina. En todos estos pacientes el objetivo de colesterol total y de colesterol LDL debería ser, respectivamente, < 4.5 mmol/L (175 mg/dl) y $< 2,5$ mmol/L (100 mg/dl), y objetivos aún más bajos podrían ser también considerados, es decir, < 4.0 y < 2 mmol/L (155 y 80 mg/dl).

Dos estudios, ALLHAT y ASCOT han evaluado los beneficios asociados a la administración de estatinas específicamente en pacientes con hipertensión. En el ALLHAT, la administración de 40 mg/día de pravastatina a 10.000 hipertensos (aproximadamente dos tercios de los que tenían enfermedad vascular establecida), redujo el colesterol total y el LDL (11% y 17 % respectivamente) comparado con los cuidados habituales, pero no tuvo un efecto significativo sobre la enfermedad coronaria, ICTUS y todas las causas de mortalidad (759). Por el contrario, en el ASCOT (760), la administración de 10 mg/día de atorvastatina a unos 10.000 hipertensos con factores de riesgo cardiovascular añadidos y con cifras de colesterol total < 6.5 mmol/L redujo el colesterol total un 19.9% en comparación con placebo. Esta reducción se acompañó de beneficios importantes en el total de eventos cardiovasculares (reducción del 36%) e ictus (reducción del 27%). El efecto beneficioso observado en el estudio ASCOT comparándolo con la ausencia de beneficio comentada en ALLHAT puede depender de la mayor diferencia relativa en colesterol total y LDL conseguido entre el grupo tratado activamente frente al grupo control.

A la vista de los resultados del estudio ASCOT (760), parece razonable considerar el tratamiento con estatinas a pacientes menores de 80 años con un riesgo cardiovascular estimado ≥ 20 % o un riesgo de mortalidad cardiovascular (estimado con el modelo SCORE) ≥ 5 %. Hay informes que muestran que el beneficio de la administración de las estatinas en

hipertensos podría incluir una reducción en la presión arterial (761), aunque en los estudios ASCOT (760) y PHYLLIS (390), la administración adicional de estatinas a los antihipertensivos no se acompañó de un descenso claro de la presión arterial.

Cuadro 21: Tratamiento de los factores de riesgo asociados

Tratamiento hipolipemiante:

- *Todos los hipertensos con enfermedad cardiovascular establecida o con diabetes tipo 2 deberían ser considerados para tratamiento con estatinas con objeto de reducir el colesterol total y el colesterol-LDL a $< 4,5$ mmol/L(175mg/dl) y $< 2,5$ mmol/L (100mg/dl), respectivamente, o menos si es posible.*
- *Los hipertensos sin enfermedad cardiovascular, pero con riesgo cardiovascular elevado ($\geq 20\%$ a los 10 años) deberían también ser considerados para tratamiento con estatinas, incluso si su colesterol total y colesterol-LDL basales no estén elevados.*

Tratamiento antiagregante:

- *El tratamiento antiagregante, en particular bajas dosis de aspirina, debería ser prescrito a hipertensos con eventos cardiovasculares previos, siempre que no exista un riesgo elevado de sangrado.*
- *La aspirina a bajas dosis debería ser considerada también en hipertensos sin historia de enfermedad cardiovascular si son mayores de 50 años, tienen un moderado incremento de la creatinina sérica o un riesgo cardiovascular elevado. En todas estas condiciones el riesgo/beneficio de esta intervención (reducción de infarto de miocardio mayor que el riesgo de sangrado) ha sido demostrado de forma favorable.*
- *Para minimizar el riesgo de ictus hemorrágico, el tratamiento antiagregante debería iniciarse una vez conseguido el control de la presión arterial.*

Control Glucémico:

- *Un control glucémico efectivo es de suma importancia en pacientes con hipertensión y diabetes.*
- *En estos pacientes, el tratamiento dietético y con fármacos antidiabéticos deberían ser dirigido a conseguir valores de glucosa en ayunas ≤ 6 mmol/L (108 mg/dl) y una hemoglobina glucosilada $< 6,5\%$*

Los niveles considerados como objetivo deberían ser para el colesterol total y LDL de < 5 mmol/L (190 mg/dl) y < 3 mmol/L (115 mg/dl), respectivamente. La mayoría de los pacientes alcanzarán esas cifras usando una estatina a dosis adecuadas, en combinación con medidas no farmacológicas. Para pacientes que no alcancen esos niveles o cuyos niveles de HDL colesterol o triglicéridos permanezcan anormales (es decir, < 1.0 mmol/L y > 2,3 mmol/L, respectivamente) la adicción de ezetimiba (762) u otras terapias, así como la remisión a un servicio especializado, pueden estar indicadas.

8.2 TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE

El tratamiento antiagregante, en particular las bajas dosis de aspirina (es decir, 75 – 100 mg/día) ha demostrado reducir el riesgo de ictus y/o infarto de miocardio en varias poblaciones, desde sujetos de mediana edad asintomáticos con riesgo cardiovascular bajo hasta pacientes con enfermedad cardiovascular establecida (763). El riesgo de eventos vasculares importante se reduce un 25% aproximadamente. Sin embargo, un tratamiento a largo plazo con dosis bajas de aspirina dobla aproximadamente el riesgo de sangrados mayores extracraneales. Para pacientes con enfermedad cardiovascular establecida que toman bajas dosis de aspirina, el número de acontecimientos vasculares serios que podrían ser evitados tiene más peso que el número de problemas de sangrado que puedan tener (764,765). No se sabe bien si los beneficios de la aspirina superan los riesgos de sangrado en los sujetos de más bajo riesgo. Por lo tanto, la decisión de añadir aspirina a hipertensos debería ser tomada en función del riesgo cardiovascular y/o de la presencia de lesión de órganos diana. La evidencia sobre los beneficios y posibles daños de la administración de dosis bajas de aspirina a pacientes hipertensos se obtuvo en el estudio HOT (311). En promedio, se obtuvo una reducción del 15% para eventos cardiovasculares mayores, y del 36% para infarto agudo de miocardio, sin efecto en ictus y sin aumento del riesgo de hemorragias intracraneales, pero sí con un incremento del 65% del riesgo de hemorragias mayores. Sin embargo, los análisis de subgrupos de los datos del estudio HOT (764) permiten identificar grupos de hipertensos que pueden verse más beneficiados que perjudicados. Los pacientes con creatinina sérica > 115 µmol/L (> 1.3 mg/dl) tuvieron una mayor reducción significativa de eventos cardiovasculares e infartos de miocardio (-13 y -7 eventos/1000 pacientes-año), mientras que el riesgo de sangrado no se incrementó significativamente. Un balance favorable entre beneficios y riesgos de la aspirina se encontró también en pacientes con mayor riesgo global y mayores cifras basales de presión arterial sistólica y diastólica (beneficios -3,1 a -3.3 eventos cardiovasculares /1000 pacientes-año, frente a perjuicios: 1.0 a 1.4 hemorragias/1000 pacientes-año), mientras que en hipertensos con menor riesgo los perjuicios de la aspirina superaban los beneficios. Esas observaciones están en línea con las de varios metaanálisis de estudios en prevención primaria, incluyendo también normotensos (766-769), y con los resultados recientes del Women Prevention Study en una gran cohorte de mujeres con muy bajo riesgo, en las que se observa un escaso beneficio neto de la aspirina (766). Por lo tanto, los tratamientos con dosis bajas de aspirina tienen una relación beneficio/riesgo favorable sólo a partir de un umbral de riesgo cardiovascular total (15-20% a los 10 años). Esto es aplicable a hipertensos con un moderado incremento de la creatinina sérica, hipertenso de 50 años o más con riesgo

cardiovascular alto o muy alto, o con valores iniciales de presión arterial muy elevados. Debe señalarse que en el estudio HOT la aspirina no interfirió con el efecto hipotensor de los fármacos antihipertensivos utilizados de forma concomitante (770). Las ventajas de la aspirina fueron observadas en pacientes con un control efectivo de la presión arterial (prácticamente todos tenían una presión arterial diastólica ≤ 90 mmHg), y es posible que este control contribuyera decisivamente a evitar el incremento de hemorragias intracerebrales descrito en algunos estudios (311,765,766-769). Por tanto, parece razonable aconsejar que en pacientes hipertensos con riesgo alto o muy alto, se inicie el tratamiento con aspirina sólo cuando se haya conseguido controlar la presión arterial de forma adecuada.

8.3 CONTROL GLUCÉMICO

La diabetes, y también la tolerancia alterada a la glucosa, son factores de riesgo mayores de enfermedad cardiovascular (771-773). Como se mencionó en la sección 7.2, la hipertensión es frecuente en la diabetes tipo 2, y los hipertensos con diabetes tienen un marcado incremento del riesgo cardiovascular total. Además, la hipertensión arterial por sí sola, está asociada con un doble de riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 (774). El control glucémico eficaz es muy importante en pacientes con hipertensión y diabetes. En el estudio UKPDS, los hipertensos con diabetes tipo 2 se beneficiaron del control intensivo de la glucemia principalmente en términos de reducción de las complicaciones microvasculares (775). Otros estudios, sin embargo, han mostrado que cambios más intensos en los estilos de vida o intervenciones con fármacos para normalizar el desorden del metabolismo de la glucosa protegen igual de bien de las complicaciones macrovasculares (776-778), y el seguimiento del EDIC ha mostrado recientemente que esto es así al menos en diabéticos tipo 1 (779). Existe una asociación directa entre complicaciones micro y macrovasculares y la HbA1c, sin que pueda determinarse un umbral de HbA1c por debajo del cual ya no disminuya el riesgo (778,780). De acuerdo con las guías para el manejo de la diabetes, los objetivos del tratamiento se establecen en ≤ 6.0 mmol/L (108 mg/dL) para las concentraciones de glucosa plasmática preprandial (promedio de varias medidas), y menos del 6,5% para la hemoglobina glucosilada (168,781). Dado el efecto conocido de los diuréticos tiazídicos y β -bloqueantes en el metabolismo de la glucosa, con el uso de estos antihipertensivos en pacientes con tolerancia alterada a la glucosa pueden ser precisos fármacos antidiabéticos de forma más precoz e intensiva (316,331). Podrá disponerse de más información sobre los efectos cardiovasculares beneficiosos del control glucémico intensivo cuando se completen dos ensayos aleatorizados a gran escala en pacientes con diabetes tipo 2, el estudio ACCORD (www.accordtrial.org) y el estudio ADVANCE (782), que también explora los efectos protectores adicionales del control estricto de la presión arterial.

9 CRIBADO Y TRATAMIENTO DE LAS FORMAS DE HIPERTENSIÓN SECUNDARIA

En una pequeña proporción de adultos con hipertensión puede identificarse alguna causa específica de elevación de la presión arterial. Un cribado sencillo de las formas secundarias de hipertensión puede hacerse a partir de la historia clínica, examen físico y pruebas rutinarias de laboratorio. Además, sugiere una forma de hipertensión secundaria la presencia de una elevación grave de la presión arterial, el inicio repentino o empeoramiento de la hipertensión y unas presiones arteriales que responden mal al tratamiento farmacológico. En estos casos, pueden ser necesarios los procedimientos diagnósticos específicos que se resumen a continuación.

9.1 ENFERMEDAD RENAL PARENQUIMATOSA

La enfermedad parenquimatosa renal es la causa más común de hipertensión secundaria. El hallazgo de masas bilaterales en el abdomen superior en la exploración física es coherente con enfermedad renal poliquistica y debería ser valorado mediante ecografía abdominal. La ultrasonografía renal prácticamente ha remplazado a la urografía intravenosa en la exploración anatómica del riñón. Mientras que esta última requiere una inyección de medio de contraste potencialmente nefrotóxico, la ecografía no es invasiva y aporta todos los datos anatómicos necesarios sobre el tamaño y forma, grosor de la cortical, obstrucción del tracto urinario y masas renales (783). La valoración de la presencia de proteínas, hematíes y leucocitos en la orina, así como la determinación de la concentración de creatinina sérica son los test funcionales más apropiados en el cribado de la enfermedad parenquimatosa renal (784,785). Estos test deberían ser realizados en todos los pacientes con hipertensión (ver sección 3.4). La enfermedad parenquimatosa renal puede ser excluida si el análisis de orina y la concentración de creatinina sérica son normales en repetidas determinaciones. La presencia de hematíes y leucocitos deberían confirmarse con un examen microscópico de la orina. Si los test de cribado para hipertensión renal parenquimatosa son positivos, se debería seguir un estudio detallado para enfermedad renal.

9.2 HIPERTENSIÓN RENOVASCULAR

La hipertensión renovascular es la segunda causa más frecuente de hipertensión secundaria, con una prevalencia de aproximadamente 2 % de los hipertensos adultos valorados en centros especializados (786). Se produce por una o más estenosis de las arterias extrarrenales, que en ancianos suelen ser de origen aterosclerótico. La displasia fibromuscular aparece en un 25 % del total de casos y es la variedad más común en adultos jóvenes. Una hipertensión de inicio abrupto o que empeora, así como la que es cada vez más difícil de tratar, sugiere la presencia de esta condición. Los signos de estenosis arterial renal incluyen soplo abdominal con lateralización, hipokaliemia y deterioro progresivo de la función renal. Sin embargo, estos signos no están presentes en muchos pacientes con hipertensión renovascular. La determinación del diámetro longitudinal del riñón usando el ultrasonido puede usarse como un procedimiento de cribado. No obstante, una diferencia de más de 1,5 cm entre los dos

riñones, que suele considerarse como diagnóstico inicial de estenosis de la arteria renal, solo está presente en el 60-70% de los pacientes con hipertensión renovascular (787). La ultrasonografía color-doppler es a menudo capaz de detectar estenosis de la arteria renal, particularmente cuando se localiza en el inicio del vaso (788). Además, permite determinar el índice de resistencia, que puede ser predictivo de los resultados de la angioplastia y dilatación. Hay evidencia de que la exploración de la vascularización renal mediante resonancia magnética angiográfica tridimensional reforzada con gadolinio y en apnea es el procedimiento de elección para el estudio de la hipertensión renovascular (789). Otro procedimiento de imagen con similar sensibilidad es el TAC helicoidal, que sin embargo requiere la aplicación de medios de contraste y el uso de dosis relativamente altas de rayos X. Una vez que hay sospecha fundada de estenosis arterial renal, la angiografía de sustracción digital intra-arterial debería ser considerada para su confirmación. Este procedimiento invasivo es todavía el patrón de oro para la confirmación de estenosis de la arteria renal. La determinación de renina en la vena renal requiere múltiples cateterismos y su complejidad y carácter invasivo no se compensan por un nivel aceptable de sensibilidad o especificidad. No puede por tanto ser recomendado como un procedimiento de cribado.

El tratamiento de pacientes con hipertensión renovascular es un tema controvertido, debido al limitado número de ensayos clínicos a gran escala comparando las diferentes aproximaciones terapéuticas y a la dificultad para predecir la respuesta de la tensión arterial a procedimientos de revascularización renal en cada paciente de forma individual (786). No obstante, los datos disponibles justifican las siguientes recomendaciones: 1) La hipertensión refractaria (es decir, valores elevados de la presión sanguínea a pesar de la administración de al menos tres medicamentos, incluyendo un diurético a dosis adecuadas), así como una disminución progresiva de la función renal representan una indicación para la revascularización; 2) Aunque existen diferentes opciones terapéuticas, hoy día se practica cada vez menos la revascularización quirúrgica, que está siendo sustituida de forma progresiva por la angioplastia (790); 3) La angioplastia sola es el tratamiento de elección en la displasia fibromuscular, en la que se consiguen altas tasas de éxito terapéutico, es decir, normalización mantenida de la presión arterial o reducción a valores que responden más a tratamiento médico (787,791). El éxito es menor en la enfermedad aterosclerótica, que tiene una mayor frecuencia de reestenosis (791), pero la reestenosis puede ser reducida con la colocación de stents, que es lo que suele añadirse casi siempre a las angioplastias para tratar la estenosis renovascular de naturaleza aterosclerótica; 4) Se ha comparado el tratamiento médico con la angioplastia en varios ensayos clínicos (792-794), y un metaanálisis de éstos ha demostrado una modesta pero significativa ventaja de la angioplastia (795). El resultado de este procedimiento, sin embargo, depende mucho de la habilidad del médico y su experiencia, y el tratamiento médico sigue siendo de suma importancia para los pacientes con enfermedad renovascular aterosclerótica. Ésta sería la opción preferible cuando la función renal está conservada, puede conseguirse el control de la presión arterial, la estenosis de la arteria renal no es tan severa o hay una larga historia de hipertensión (por ejemplo > 10 años). Debido al alto riesgo de progresión de las lesiones ateroscleróticas, su tratamiento consiste en cambios intensivos en estilos de vida, baja dosis de aspirina, estatinas y la administración de múltiples fármacos antihipertensivos. Se

deberían usar diuréticos tiazídicos a dosis apropiadas y antagonistas del calcio, con la posible adición de bloqueadores de la renina-angiotensina, excepto si la estenosis de la arteria renal es bilateral. Este tratamiento puede disminuir las cifras de presión arterial en la mayoría de pacientes con enfermedad renovascular. El riesgo principal es el deterioro agudo de la función renal y el incremento de la creatinina sérica debido a una marcada reducción de la presión de perfusión distalmente a la estenosis. Esto ocurre con más frecuencia cuando se usan bloqueadores del sistema renina-angiotensina, pero los cambios de la creatinina sérica revierten normalmente al retirar el tratamiento.

9.3 FEOCROMOCITOMA

El feocromocitoma es una causa muy rara de hipertensión secundaria (0.2-0.4% de todas las causas de hipertensión), con una incidencia estimada anual de 2 a 8 por millón de habitantes (796). Puede ser hereditario o adquirido. La hipertensión aparece en el 70 % de los casos de feocromocitoma, con un curso mantenido o paroxístico (presentándose como crisis de cefalea, sudoración, palpitaciones y palidez) en proporciones semejantes. El diagnóstico se basa en la verificación de un incremento en plasma o en orina de catecolaminas o sus metabolitos. Puede ser confirmado mediante test farmacológicos, que deberían preceder a las técnicas de imagen para la localización del tumor. La prueba con mayor sensibilidad (97-98%) es la determinación de metanefrinas libres en plasma, junto con metanefrinas fraccionadas en orina. Sin embargo, dado que la determinación de metanefrinas libres en plasma no está disponible de forma rutinaria, la determinación de metanefrinas fraccionadas en orina y catecolaminas en orina se consideran el test de elección para el diagnóstico (797). Valores muy elevados no requieren más pruebas de confirmación (798). Por otro lado, cuando los valores en plasma u orina están elevados de forma moderada y haya una fuerte sospecha de feocromocitoma, pueden practicarse entonces los test de estimulación o supresión con glucagón o clonidina, respectivamente, aunque en los casos con resultados límite (dada la limitada especificidad de las respuestas a los test farmacológicos) muchos clínicos prefieren proceder directamente a los métodos de imagen (799). El test del glucagón debe realizarse después de que el paciente haya sido tratado con un α -antagonista adrenérgico, para prevenir un incremento marcado de la presión sanguínea tras la inyección de la hormona. El test de supresión con clonidina se considera negativo cuando hay una marcada reducción de catecolaminas plasmáticas (800).

Tras el diagnóstico de feocromocitoma, es necesaria la localización del tumor (801). Noventa y cinco por ciento de los casos están localizados o próximos a la glándula suprarrenal y, puesto que estos tumores a menudo son grandes, a veces pueden ser descubiertos por ecografía. Sin embargo, los procedimientos más sensibles (98-100%) son la TC y, sobre todo, la RMN, que, no obstante, tiene una baja especificidad (50%). Como complemento de la TC o la RMN, la gammagrafía con MIBG (meta-iodobencilguanidina) pueden ser útiles para localizar feocromocitomas extra-adrenales y metástasis del 10% de los feocromocitomas que son malignos, o para confirmar funcionalmente feocromocitomas localizados por TC o RMN. Hay varios trastornos familiares que se asocian con una mayor incidencia de feocromocitoma, e incluyen la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2), la enfermedad de Von Hippel-Lindau y la neurofibromatosis tipo 1. Los paragangliomas familiares también se asocian con

feocromocitoma. Se recomienda por tanto ofrecer test genéticos a pacientes y sus miembros familiares, especialmente si el feocromocitoma está asociado con síndromes hereditarios. Hasta ahora, se han detectado mutaciones en cinco genes que conducen a 20 trastornos familiares asociados con feocromocitomas (802). El tratamiento definitivo requiere la extirpación del tumor, previa preparación del paciente. Esto requiere la administración de un bloqueante α -adrenérgico y, tras un periodo de tiempo adecuado, pueden introducirse β -bloqueantes. La extirpación quirúrgica, hoy día realizada por laparoscopia en muchos casos, debe seguirse de una reposición adecuada de fluidos. Esto es necesario porque la exposición prolongada al feocromocitoma causa una importante natriuresis y vasoconstricción con una marcada depleción de volumen.

9.4 ALDOSTERONISMO PRIMARIO

El aldosteronismo primario se ha convertido en los últimos años en una importante área de controversia en el abordaje de la hipertensión. Esto es así porque la prevalencia varía en diferentes estudios desde el 1% al 11% de los hipertensos no seleccionados (803,804). Aunque la determinación de los niveles de potasio sérico se considera importante como test de cribado, sólo un pequeño número de pacientes tienen hipopotasemia en los estadios precoces de la enfermedad (805,806). El 30% de los casos de aldosteronismo primario son causados por adenomas adrenales, más frecuentes en mujeres y más raros en niños. El 70% se deben a hiperplasia adrenal y hay casos muy raros de carcinoma adrenal y del trastorno autonómico dominante llamado aldosteronismo remediable con glucocorticoides (806). El perfil de la presión arterial es el de una elevación moderada a intensa, resistente al tratamiento. La hipertensión remediable con glucocorticoides aparece precozmente, habitualmente en la infancia. Hay asociaciones del aldosteronismo primario con feocromocitoma, hiperparatiroidismo y acromegalia. Se ha sugerido (807) que únicamente los pacientes con hipokaliemia no provocada o hipertensión realmente resistente deberían ser evaluados en busca de aldosteronismo primario. Éste debería sospecharse en la hipertensión resistente e hipokaliemia no provocada, y puede confirmarse con el test de supresión de fludrocortisona (fracaso en la reducción de los niveles de aldosterona plasmática por debajo de su valor normal tras cuatro días de administración de la hormona) y determinación de aldosterona y renina bajo condiciones estandarizadas (808). En los últimos años existe una tendencia a la determinación del cociente aldosterona/renina (809). De cualquier modo, la aldosterona puede estar alta o la renina baja en los pacientes ancianos o de raza negra. Un cociente aldosterona/renina elevado se ve también en la enfermedad renal crónica, en la que la hiperpotasemia estimula la liberación de aldosterona, y en mutaciones genéticas raras que conducen a niveles de aldosterona aumentados. En un metaanálisis sobre 19 estudios incluyendo a 10.396 pacientes se comprobó una gran variación en el cociente aldosterona/renina. Se observaron niveles elevados en 5.5 – 39% de pacientes, pero sólo se demostraron adenomas en 0-6,5 % de los individuos (810). Por lo tanto, la utilidad de esta determinación es controvertida. Actualmente se suelen obtener las imágenes de las glándulas suprarrenales con TC, RMN o técnicas isotópicas usando colesterol marcado con radio. De cualquier forma, imágenes de adenomas en TC o RMN pueden ser debidos a hiperplasia. Los

falsos positivos son relativamente frecuentes, porque la hiperplasia nodular de la zona glomerulosa se ha descrito incluso en presencia de adenomas funcionantes, y los adenomas observados pueden ser no funcionantes (811). Esto quiere decir que, si se utilizan técnicas de imagen, deben ser complementados con la prueba venosa adrenal. Hay informes que sugieren que, basándose sólo en la TC, se realizarían hasta un 25% de adrenalectomías innecesarias, a menos que se realice la determinación venosa adrenal (812). La técnica quirúrgica para eliminar una sospecha de adenoma es la adrenalectomía laparoscópica. En las series estudiadas no se describe ninguna muerte, y la morbilidad es mínima, con una estancia postoperatoria media de 2,6 días. Antes de la cirugía, o en caso de hiperplasia adrenal, se aconseja tratamiento con un antagonista de la aldosterona como la espironolactona. Sin embargo, este tratamiento se asocia con efectos secundarios como ginecomastia, que puede reducir su utilidad. En este caso se puede considerar la eplerenona, aunque a las dosis recomendadas sus efectos son menores que los de la espironolactona (813).

9.5 SÍNDROME DE CUSHING

El síndrome de Cushing afecta a menos del 0.1 % de la población total (814). La hipertensión es un hallazgo muy frecuente, y aparece en aproximadamente el 80 % de los pacientes, con una prevalencia del 50 % cuando la enfermedad ocurre en niños y adolescentes. Por lo general, el síndrome es sospechado por el fenotipo característico del paciente. La determinación de la excreción de cortisol en orina de 24 horas es la prueba más práctica y fiable para el diagnóstico, y valores superiores a 110 mmol (40µg) son altamente sospechosos de síndrome de Cushing. El diagnóstico se confirma por el test de supresión con dosis bajas de dexametasona durante 2 días (0,5 mg cada 6 horas por ocho dosis) o el test de supresión nocturna con dexametasona (1 mg a las 23.00 horas). En el test de los 2 días, una excreción de cortisol urinario mayor de 27 mmol (10µg) / día en el día 2 indica síndrome de Cushing. Lo mismo ocurre si la concentración plasmática de cortisol es mayor de 140 mmol/l (5µg/dl) a las 8.00 horas en el test de la noche. Un resultado normal excluye la posibilidad del síndrome de Cushing. Recientemente, se ha sugerido que la determinación nocturna (horas centrales o finales de la noche) de cortisol en suero o saliva durante la noche es una forma más sencilla de diagnóstico (815). Para diferenciar las distintas formas del síndrome, hay que utilizar después otros test y procedimientos de imagen.

9.6 APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

La apnea obstructiva del sueño (AOS) se caracteriza por episodios recurrentes de cese del flujo respiratorio causado por un colapso inspiratorio de la vía respiratoria superior durante el sueño, con una caída secundaria de la saturación de oxígeno (816). Es importante tener en cuenta la apnea del sueño en pacientes obesos, sobre todo los que tienen una hipertensión resistente al tratamiento convencional (736-739). Además, debería investigarse una posible apnea obstructiva del sueño en los hipertensos clasificados como “non-dippers” en la monitorización ambulatoria de la presión arterial. Los signos y síntomas incluyen somnolencia diurna, dificultad de concentración, sueño agitado, episodios de ahogo durante el sueño,

apneas presenciadas por testigos, nicturia, irritabilidad y cambios de personalidad, disminución de la libido y aumento de los accidentes de vehículos a motor. Cuando se sospeche debería usarse uno de los cuestionarios validados: “Epworth Sleepiness Scale” o “Berlin Questionnaire”. La polisomnografía continúa siendo la herramienta diagnóstica considerada como *gold standard* en el estudio de los trastornos del sueño. El índice de apneas-hipopneas (es decir, el número de apneas e hipopneas por hora) se usa para valorar la presencia y gravedad del síndrome. Un índice apnea-hipopnea de 5 a 15 indica una apnea ligera, de 15 a 30 moderada y mayor de 30 grave. Una apnea obstructiva del sueño no tratada puede tener efectos directos y deletéreos sobre la función y estructuras cardiovasculares a través de diversos mecanismos, que incluyen activación simpática, estrés oxidativo, inflamación y disfunción endotelial (738). El síndrome puede contribuir a la elevación de la presión arterial en una alta proporción de hipertensos (817,818), siendo el efecto presor debido posiblemente a una alteración en la regulación cardiovascular refleja y a disfunción endotelial (819). La pérdida de peso en sujetos obesos mejora el síndrome, al igual que la utilización de equipos de respiración con presión positiva.

9.7 COARTACIÓN DE AORTA

La coartación de aorta es una forma rara de hipertensión en niños y adultos jóvenes. El diagnóstico suele ser evidente en el examen físico. Se ausculta un soplo mesosistólico, que puede hacerse continuo con el tiempo, en la parte anterior del tórax, y también en el dorso. El pulso femoral está ausente o relativamente retrasado respecto al pulso radial. Se detecta hipertensión en las extremidades superiores, junto con una presión arterial disminuida o no detectable en las piernas. Tras la reparación quirúrgica o stent puede persistir la hipertensión, especialmente en adultos, debido a efectos hemodinámicas y vasculares, y algunos pacientes necesitan continuar con tratamiento antihipertensivo.

9.8 HIPERTENSIÓN INDUCIDA POR MEDICAMENTOS

Entre las sustancias o medicamentos que pueden elevar la presión arterial se incluyen: regaliz, anticonceptivos orales, esteroides, AINE, cocaína y anfetaminas, eritropoyetina, ciclosporina y tacrolimus. Durante la anamnesis hay que interrogar al paciente sobre su medicación, monitorizado después con cuidado el uso de cualquier fármaco que pueda elevar la presión arterial.

10 SEGUIMIENTO (CUADRO 22)

Durante la fase de titulación de fármacos, los pacientes deben ser vistos a menudo (por ejemplo, cada 2 a 4 semanas) con el fin de ajustar el régimen de tratamiento elegido (incremento de dosis, adición de otros fármacos, reducción de dosis o retirada de fármacos) en función de si se consiguen los objetivos de presión arterial o si aparecen efectos secundarios. En esta fase de titulación de dosis y consecución de los objetivos, puede ser útil instruir al paciente en la automedida domiciliar de la presión arterial. Una vez que se han alcanzado las metas del tratamiento, incluyendo el logro de los objetivos de presión arterial y el control de todos los factores de riesgo modificables, la frecuencia de las visitas se puede reducir de manera considerable. Los pacientes con bajo riesgo cardiovascular y elevación ligera de la presión arterial pueden ser vistos cada 6 meses, mientras que los pacientes con presión arterial inicial más alta o un riesgo vascular alto o muy alto deberían ser vistos más a menudo. También son necesarias frecuentes visitas de seguimiento en pacientes que no tienen tratamiento farmacológico, porque: 1) El cumplimiento de esta intervención es bajo (500,584), 2) La respuesta de la presión arterial es variable (820), y 3) Este tratamiento requiere refuerzos, y en caso de fallo, un oportuno cambio hacia la administración de fármacos.

La automedida de presión arterial puede permitir aumentar los períodos entre las visitas, y en un futuro se podrá ofertar una simplificación de las visitas de seguimiento mediante las nuevas tecnologías, como la teletransmisión de las medidas domiciliarias de presión arterial a la consulta del clínico, que han mostrado una mejora en la adherencia del paciente al tratamiento (821). Sin embargo, no es recomendable en general que las visitas de seguimiento sean a intervalos excesivamente amplios, ya que el tratamiento depende de manera crucial de una buena relación médico-paciente, que puede mantenerse con visitas frecuentes. Si no se alcanzan las metas de presión arterial a los 6 meses, o se pierde un buen control previo, consideraremos la remisión del paciente a un especialista o unidad de hipertensión. Aunque se reconoce que conlleva una dificultad considerable, el seguimiento puede aportar la ventaja adicional de la evaluación periódica de lesión en órganos diana, porque su regresión o falta de progresión tiene implicaciones pronósticas favorables (ver sección 4.5). No se puede establecer un programa estándar de seguimiento, pero es oportuno recordar que en el transcurso de semanas (473) se pueden esperar cambios inducidos por el tratamiento en la excreción urinaria de proteínas, mientras que cambios en la hipertrofia ventricular izquierda no son generalmente evidentes antes de un año, con alguna modificación posterior (357). La interrupción del tratamiento por los pacientes que han sido correctamente diagnosticados como hipertensos, se sigue generalmente, antes o después, por el retorno de la presión arterial a los elevados niveles pretratamiento. Sin embargo, después de un largo período de control tensional puede ser posible intentar una reducción progresiva y cuidadosa en la dosis o en el número de fármacos usados, particularmente entre los pacientes que cumplan estrictamente las medidas no farmacológicas sobre los estilos de vida. Esto se puede llevar a cabo porque el control de la presión arterial puede revertir, al menos en parte, los cambios anatómicos vasculares (por ejemplo el remodelado arteriolar) que ayudan a mantener la presión arterial en valores elevados sobre una base estructural (476).

Sin embargo, los intentos para bajar escalonadamente el tratamiento se deben realizar de manera prudente, y siempre con una continua supervisión de los valores de presión arterial, preferiblemente mediante autocontroles domiciliarios.

Cuadro 22: Seguimiento del paciente

- *La titulación de fármacos hasta el control de la presión arterial requiere visitas frecuentes para las oportunas modificaciones del régimen terapéutico en función con los cambios de presión arterial y la presencia de efectos secundarios*
- *Una vez conseguido el objetivo de presión arterial, puede reducirse considerablemente la frecuencia de las visitas. No obstante, no se recomiendan intervalos entrevisitas excesivamente amplios porque interfieren con una buena relación médico-paciente, que es crucial para el cumplimiento*
- *Los pacientes de bajo riesgo o con una hipertensión de grado 1 pueden ser seguidos cada 6 meses, y la práctica de autocontroles domiciliarios regulares puede incluso hacer este periodo más amplio. En pacientes de riesgo alto o muy alto, las visitas deben ser más frecuentes. Lo mismo puede decirse de pacientes que están sólo bajo tratamiento no farmacológico, debido a la variable respuesta antihipertensiva y al escaso cumplimiento de estas intervenciones*
- *Las visitas de seguimiento deben dirigirse a mantener el control de todos los factores de riesgo reversibles, así como a evaluar el estado del daño orgánico. Dado que los cambios inducidos por el tratamiento sobre la masa ventricular izquierda y el grosor arterial carotídeo son lentos, no hay motivos para llevar a cabo estas exploraciones con intervalos menores de un año*
- *El tratamiento antihipertensivo debe continuarse de por vida, puesto que el cese del mismo, en pacientes correctamente diagnosticados de hipertensión, suele seguirse del retorno a las cifras de hipertensión. Puede intentarse una retirada prudente y progresiva del tratamiento en pacientes de bajo riesgo tras un largo período de control, sobre todo si puede instaurarse con éxito un tratamiento no farmacológico*

11 PUESTA EN PRÁCTICA DE LAS GUÍAS

ACERCAR DISTANCIAS ENTRE LAS RECOMENDACIONES DE LOS EXPERTOS Y EL POBRE CONTROL TENSIONAL EN LA PRÁCTICA MEDICA.

A pesar de la abrumadora evidencia de que la hipertensión es un factor de riesgo cardiovascular mayor y que las estrategias para disminuir la presión arterial reducen sustancialmente el riesgo, estudios realizados en varios continentes, así como en distintos países europeos (822), muestran de forma consistente que: 1) Una notable proporción de hipertensos no conocen que lo son o, si lo saben, no realizan el tratamiento (605,823), y 2) Raramente se alcanzan los objetivos de presión arterial, a pesar de que se le haya prescrito el tratamiento y los pacientes sean seguidos por médicos especialistas o generales (824,825).

Cuadro 23: Cómo mejorar el cumplimiento terapéutico

- *Informar al paciente sobre los riesgos de la hipertensión y los beneficios de un tratamiento eficaz*
- *Proporcionar instrucciones claras sobre el tratamiento, verbales y por escrito*
- *Adaptar el régimen de tratamiento a las necesidades y hábitos del paciente*
- *Simplificar al máximo el tratamiento, reduciendo si es posible el número de medicamentos diarios*
- *Involucrar a la pareja o familia del paciente en la información sobre la enfermedad y sobre el plan de tratamiento*
- *Utilizar automedidas domiciliarias de presión arterial y estrategias conductuales como los sistemas de recordatorios*
- *Prestar gran atención a los efectos secundarios, aunque sean leves, y estar preparados para modificar de forma oportuna las dosis o el tipo de fármacos*
- *Dialogar con el paciente respecto al cumplimiento e informarse de sus problemas*
- *Proporcionar sistemas fiables de apoyo y unos precios asequibles*

Particularmente raro es conseguir el control de la presión arterial sistólica, y valores más bajos (< 130 mmHg), recomendados en diabéticos y pacientes de muy alto riesgo, se alcanzan de manera casi excepcional (825). Esto explica por qué la hipertensión arterial persiste como una causa principal de mortalidad y morbilidad cardiovascular en todo el mundo y en los países industrializados. Este hecho también acentúa la fuerte necesidad de extender a una mayor

proporción de la población los procedimientos que permitan detectar la hipertensión arterial, así como “capturar” un mayor número de de pacientes para realizar un tratamiento efectivo (Cuadro 23).

El propósito de las presentes guías es ayudar a alcanzar este objetivo. Sin embargo, el mero hecho de elaborar guías resulta insuficiente para tratar el mencionado problema. Tiene que haber un proceso continuo de implementación o puesta en práctica que implique la educación y la revisión. El éxito de la puesta en práctica de las guías, requiere un esfuerzo convenido de los profesionales sanitarios para que realicen todo su potencial.

Respecto al manejo de la hipertensión, puede haber diferencias entre los países europeos. En algunos países la prevención de las enfermedades cardiovasculares, incluyendo la detección y control de la hipertensión, se lleva a cabo en atención primaria bajo la responsabilidad de médicos generalistas, así como personal de enfermería y otros profesionales de la salud. En otros países se implican más los especialistas y facultativos hospitalarios. Por consiguiente, las guías publicadas por un comité internacional de expertos se deberían adaptar a la realidad nacional, dependiendo de la idiosincrasia cultural local, situación socioeconómica, y organización de su sistema sanitario.

Una amplia aceptación de estas guías por las sociedades y ligas nacionales de hipertensión es un requisito previo para promover la implementación en la práctica y mejorar los resultados en los pacientes. En este contexto, la presente guía se ha elaborado en estrecha colaboración con el Cuarto Joint Task Force (Grupo de trabajo conjunto o multidisciplinario) de la Sociedad Europea y otras Sociedades de Prevención de la Enfermedad Cardiovascular (71). Sus recomendaciones son, de este modo, consistentes con las recomendaciones que aparecerán en las guías del Cuarto Joint Task Force, que también serán publicadas en 2007. También es importante que la Sociedad Europea de Hipertensión (SEH) y la Sociedad Europea de Cardiología (SEC), formen parte de una plataforma de Sociedades interesadas en la implementación de la prevención de las enfermedades cardiovasculares en la práctica clínica dentro del Joint Prevention Committeé. Los otros integrantes en la plataforma son: Sociedad Europea de Arterioesclerosis, Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes, Federación Internacional de Diabetes-Europa, WONCA-Europa (Sociedad Europea de Medicina General / Medicina de Familia), Red Europea del Corazón y la Sociedad Internacional de Medicina del Comportamiento. Este conjunto de integrantes es crucial porque los médicos generales tienen a aceptar y a usar las guías cuando éstas se han desarrollado con la implicación de aquellos a quienes conocen.

El éxito de la puesta en práctica de las guías precisa conocer las barreras existentes entre las recomendaciones y la práctica clínica. La primera barrera es el conocimiento y la aceptación por parte de los facultativos. El que los facultativos las conozcan está obstaculizado por el gran número de guías que los médicos reciben, por su duplicación por parte de demasiadas sociedades científicas, organizaciones locales y agentes proveedores de salud. La confusión se ve acrecentada por incluso pequeñas diferencias en las recomendaciones, y las suspicacias se acrecientan al poder ser algunas guías excesivamente influenciadas por las parcialidades científicas de los expertos, o por influencias extrínsecas tales como la industria farmacéutica o

proveedores privados o públicos de salud. Además, los médicos saben perfectamente que su tarea es manejar individuos, tan diferentes unos de otros, mientras que las guías, por necesidad, manejan condiciones médicas en general. Este aspecto fue considerado cuidadosamente cuando en el 2003 se realizaron las guías de la SEH-SEC (3), y se optó por hacerlas informativas al máximo y mínimamente prescriptivas, lo que representó una razón importante para su aceptación. Esta elección se ha repetido cuando se procedió a preparar las actuales guías.

Las barreras para la puesta en práctica no sólo tienen que ver con los facultativos, sino también con los pacientes. La adherencia a los cambios en los estilos de vida y el cumplimiento terapéutico con múltiples fármacos y a largo plazo constituyen los mayores problemas. Los cambios en los estilos de vida se han concebido demasiado a menudo más bien como un “sermón” de predicador que como un método para ponerlo en práctica, y como una alternativa barata con relación a los costos del tratamiento farmacológico, mientras que a menudo se precisaría de un costoso enfoque de las guías por profesionales expertos en medicina del comportamiento.

Además del médico y el paciente, el sistema sanitario por sí mismo puede ser una barrera. De hecho, los proveedores de salud algunas veces consideran erróneamente el manejo de la hipertensión como un asunto de unos pocos minutos por visita, con el beneplácito de los médicos. Ellos ven a menudo las guías de práctica clínica como un instrumento para reducir costes y limitan gastos en situaciones de alto riesgo de manera arbitraria. Por lo tanto los políticos y todos los responsables de la organización del sistema deberían involucrarse en el desarrollo de un programa preventivo extenso.

El Comité es buen conocedor del hecho de que publicar estas guías de práctica clínica por sí mismo no marcará la diferencia, pero puede ser de ayuda como parte de una estrategia más exhaustiva de medicina preventiva basada en la evidencia, en la que puede servir como:

- Un consenso entre todos los miembros implicados en la detección y control de la hipertensión arterial
- Base para la educación y entrenamiento
- Una plantilla o modelo para que los Grupos de Trabajo Nacionales Conjuntos puedan adoptar y/o adaptar las guías de práctica clínica de acuerdo con sus políticas nacionales de salud y disponibilidad de recursos
- Un punto de referencia basado en evidencias científicas para identificar las herramientas más apropiadas para el manejo de la hipertensión
- Una buena base para propuestas en economía de la salud

12 BIBLIOGRAFÍA

Clave de las referencias:

EC: ensayo controlado; **G/OE:** guías/opinión de expertos; **MA:** metaanálisis; **EO:** estudio observacional; **EA:** ensayo aleatorizado; **RV:** revisión.

1. 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: 905-918. **G/OE**
2. Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organization/International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151-183. **G/OE**
3. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-1053. **G/OE**
4. Top 10 papers published. *The Scientist* 2005; 19: 26. **RV**
5. ESH/ESC Hypertension Practice Guidelines Committee. Practice guidelines for primary care physicians: 2003 ESH/ESC hypertension guidelines. *J Hypertens* 2003; 21: 1779-1786. **G/OE**
6. 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: 1148-1152. **G/OE**
7. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-774. **MA**
8. Report of the Joint National committee on Detection, Evaluation and Treatment of high blood pressure: a cooperative study. *JAMA* 1977; 237: 255-261. **G/OE**
9. The 1980 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1980; 140: 1280-1285. **G/OE**
10. Collins R, Peto R, MacMahon S, Herbert P, Fieback NH, Eberlein KA, Godwin J, Qizilbash N, Taylor JO, Hennekens CH. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-839. **MA**
11. 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: 1903-1913. **MA**
12. European cardiovascular disease statistics, British Heart Foundation 2000 www.dphpc.ox.ac.uk/bhfhprg. **RV**
13. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996; 275: 1571-1576. **EO**
14. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275: 1557-1562. **EO**

15. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, Browner D. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992; 326: 381-386. **RV**
16. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, Shulman NB, Stamler J. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996; 334: 13-18. **EO**
17. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217-223. **EO**
18. Martiniuk AL, Lee CM, Lawes CM, Ueshima H, Suh I, Lam TH, Gu D, Feigin V, Jamrozik K, Ohkubo T, Woodward M; 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: 73-79. **EO**
19. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, Katarinen M, Poulter N, Primatesta P, Rodriguez-Artalejo F, Stegmayr B, Thamm M, Tuomilehto J, Vanuzzo D, Vescio F. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003; 289: 2363-2369. **EO**
20. 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: 1347-1360. **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, Ducimetiere P, Guize L. 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: 673-680. **EO**
23. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, Coope J, Ekblom T, Gueyffier F, Liu L, Kerlikowske K, Pocock S, Fagard RH. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355: 865-872. **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. **EO**
25. Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetiere P, Guize L. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997; 30: 1410-1415. **EO**
26. Gasowski J, Fagard RH, Staessen JA, Grodzicki T, Pocock S, Boutitie F, Gueyffier F, Boissel JP; INDANA Project Collaborators. Pulsatile blood pressure component as predictor of mortality in hypertension: a meta-analysis of clinical trial control groups. *J Hypertens* 2002; 20:145-151. **MA**
27. Blacher J, Staessen JA, Girerd X, Gasowski J, Thijs L, Liu L, Wang JG, Fagard RH, Safar ME. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1085-1089. **RV**

28. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H 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: 2588-2605. [G/OE](#)
29. Pickering G. The nature of essential hypertension. J & A. Churchill Ltd, London 1961; 1-151. [RV](#)
30. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ National Heart, Lung, and 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: 1206-1252. [G/OE](#)
31. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, Levy D. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA* 2002; 287: 1003-1010. [EO](#)
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: 1682-1686. [EO](#)
33. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 1291-1297. [EO](#)
34. Mancia G, Grassi G. European, American and British Guideline: similarities and differences. In: Black Hr, Elliott Wj (eds). *Hypertension. A companion to Braunwald's Heart diseases*. Amsterdam: Saunders-Elsevier; 2007. pp. 571-575. [RV](#)
35. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000; 13 (Suppl 1): S3-S10. [EO](#)
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: 1256-1261. [EO](#)
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: 1058-1065. [EO](#)
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: 1713-1724. [EO](#)
39. Mancia G, Parati G, Borghi C, Ghironzi G, Andriani E, Marinelli L, Valentini M, Tessari F, Ambrosioni E. Hypertension prevalence, awareness, control and association with metabolic abnormalities in the San Marino population: the SMOOTH study. *J Hypertens* 2006; 24: 837-843. [EO](#)
40. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Friz HP, Grassi G, Giannattasio C, Sega R. Relationship of office, home, and ambulatory blood pressure to blood glucose and lipid variables in the PAMELA population. *Hypertension* 2005; 45: 1072-1077. [EO](#)
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: 3384-3390. [EO](#)

42. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Relationship between baseline risk factors and coronary heart disease and total mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Prev Med* 1986; 15: 254-273. **EO**
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: 1407-1414. **G/OE**
44. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Manger Cats V, Orth-Gomer K, Perk J, Pyorala K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D. 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: 1601-1610. **G/OE**
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: 180-187. **EO**
46. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003. **EO**
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: 1983-1992. **G/OE**
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, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults *JAMA*. 2001; 285: 2486-2497. **G/OE**
50. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J, Popma JJ, Stevenson W. 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: 2850-2870. **RV**
51. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41. **EO**
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. **EO**
53. Olsen MH, Wachtell K, Bella JN, Palmieri V, Gerds E, Smith G, Nieminen MS, Dahlof B, Ibsen H, Devereux RB. Albuminuria predicts cardiovascular events independently of left ventricular mass in hypertension: a LIFE substudy. *J Hum Hypertens* 2004; 18: 453-459. **EO**
54. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, Jeppesen J. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006; 113: 664-670. **EO**

55. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236-1241. **EO**
56. Feringa HH, Bax JJ, van Waning VH, Boersma E, Elhendy A, Schouten O, Tangelder MJ, van Sambeek MH, van den Meiracker AH, Poldermans D. The long-term prognostic value of the resting and postexercise ankle-brachial index. *Arch Intern Med* 2006; 166: 529-535. **EO**
57. Devereux RB, Wachtell K, Gerdtts E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, Rokkedal J, Harris K, Aurup P, Dahlof B. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004; 292: 2350-2356. **EO**
58. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlof B, Devereux RB, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wan Y. 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. **EO**
59. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, Snapinn S, Cooper ME, Mitch WE, Brenner BM. Albuminuria, a Therapeutic Target for Cardiovascular Protection in Type 2 Diabetic Patients With Nephropathy. *Circulation* 2004; 110: 921-927. **EA**
60. Olsen MH, Wachtell K, Ibsen H, Lindholm LH, Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Oikarinen L, Okin PM; LIFE Study Investigators. Reductions in albuminuria and in electrocardiographic left ventricular hypertrophy independently improve prognosis in hypertension: the LIFE study. *J Hypertens*. 2006; 24: 775-781. **EC**
61. Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, de Simone G, Devereux RB, Porcellati C. Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2003; 16: 895-899. **MA**
62. Benetos A, Rudnichi 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. **EO**
63. Palatini P, Thijs L, Staessen JA, Fagard RH, Bulpitt CJ, Clement DL, de Leeuw PW, Jaaskivi M, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Parati G, Rodicio JL, Roman E, Sarti C, Tuomilehto J; Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Predictive value of clinic and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension. *Arch Intern Med*. 2002; 162: 2313-2321. **EO**
64. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham study. *Am Heart J* 1987; 113: 1489-1494. **EO**
65. Palatini P, Benetos A, Grassi G, Julius S, Kjeldsen SE, Mancia G, Narkiewicz K, Parati G, Pessina AC, Ruilope LM, Zanchetti A. 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: 603-610. **RV**
66. Levy RL, White PD, Stroud WD, Hillman CC. Transient tachycardia: prognostic significance alone and in association with transient hypertension. *JAMA* 1945; 129: 585-588. **EO**
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. **EO**

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: 1267-1273. [EO](#)
69. Mancia G, Bombelli M, Corrao G, Facchetti R, Madotto F, Giannattasio C, Trevano FQ, Grassi G, Zanchetti A, Sega R. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis. *Hypertension* 2007; 49: 40-47. [EO](#)
70. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-952. [EO](#)
71. Fourth Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2007: in preparation. [G/OE](#)
72. Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, Parati G, Pomidossi G, Bertinieri G, Grassi G, di Rienzo M, Pedotti A, Zanchetti A. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circ Res* 1983; 53: 96-104. [EO](#)
73. Sega R, Cesana G, Bombelli M, Grassi G, Stella ML, Zanchetti A, Mancia G. Seasonal variations in home and ambulatory blood pressure in the PAMELA population. *Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni. J Hypertens* 1998; 16: 1585-1592. [EO](#)
74. Modesti PA, Morabito M, Bertolozzi I, Massetti L, Panci G, Lumachi C, Giglio A, Bilo G, Caldara G, Lonati L, Orlandini S, Maracchi G, Mancia G, Gensini GF, Parati G. Weather-related changes in 24-hour blood pressure profile: effects of age and implications for hypertension management. *Hypertension* 2006; 47: 155-161. [EO](#)
75. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion JM, Mancia G, Mengden T, Myers M, Padfield P, Palatini P, Parati G, Pickering T, Redon J, Staessen J, Stergiou G, Verdecchia P. European Society of Hypertension Recommendations for Conventional, Ambulatory and Home Blood Pressure Measurement. *J Hypertens* 2003; 21: 821-848. [G/OE](#)
76. O'Brien E, Waeber B, Parati G, Staessen J, Myers MG. Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. *Br Med J* 2001; 322: 531-536. [G/OE](#)
77. Mancia G, Omboni S, Parati G, Clement DL, Haley WE, Rahman SN, Hoogma RP. Twenty-four hour ambulatory blood pressure in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Hypertens* 2001; 19: 1755-1763. [EO](#)
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: 148-156. [EO](#)
79. Mancia G, Parati G, Bilo G, Maronati A, Omboni S, Hennig M, Zanchetti A. Assessment of long-term antihypertensive treatment by clinic and ambulatory blood pressure. Data from the ELSA Study. *J Hypertens* 2007; 25: in press. [EO](#)
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: 1493-1502. [EO](#)

81. Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Benemio G, De Cesaris R, Fogari R, Pessina A, Porcellati C, Rappelli A, Salvetti A, Trimarco B. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment induced regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1997; 95: 1464-1470. [EO](#)
82. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Prediction of cardiac structure and function by repeated clinic and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 1997; 29: 22-29. [EO](#)
83. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, Porcellati C. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81: 528-536. [EO](#)
84. Mancia G, Parati G, Hennig M, Flatau B, Omboni S, Glavina F, Costa B, Scherz R, Bond G, Zanchetti A. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 2001; 19: 1981-1989. [EO](#)
85. Redon J, Baldo E, Lurbe E, Bertolin V, Lozano JV, Miralles A, Pascual JM. Microalbuminuria, left ventricular mass and ambulatory blood pressure in essential hypertension. *Kidney Int Suppl* 1996; 55: S81-S84. [EO](#)
86. Imai Y, Ohkubo T, Sakuma M, Tsuji I, Satoh H, Nagai K, Hisamichi S, Abe K. 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: 251-254. [EO](#)
87. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, Mancia G, Nachev C, Palatini P, Parati G, Tuomilehto J, Webster J. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA* 1999; 282: 539-546. [EO](#)
88. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, Gheeraert PJ, Missault LH, Braun JJ, Six RO, Van Der Niepen P, O'Brien E. Prognostic value of ambulatory blood pressure recordings in patients with treated hypertension. *NEJM* 2003; 348: 2407-2415. [EO](#)
89. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, Mancia G. Prognostic value of ambulatory and home blood pressure compared with office blood pressure in the general population: followup results from the PAMELA study. *Circulation* 2005; 111: 1777-1783. [EO](#)
90. Fagard RH, Celis H. Prognostic significance of various characteristics of out-of-the-office blood pressure. *J Hypertens* 2004; 22: 1663-1666. [EO](#)
91. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, Den Hond E, McCormack P, Staessen JA, O'Brien E. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality. *Hypertension* 2005; 46: 156-161. [EO](#)
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: 801-807. [EO](#)
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. [EO](#)

94. Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Metoki H, Obara T, Saito S, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality. The Ohasama Study. *Hypertension* 2005; 45: 240-245. **EO**
95. Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood pressure monitoring. *NEJM* 2006; 354: 2368-2374. **RV**
96. Redon J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, Pascual JM, Ruilope LM. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension*. 1998; 31: 712-718. **EO**
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 Hypertension* 1992; 10: 385-391. **EO**
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: 469-473. **EO**
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. **EO**
100. Mancia G, Omboni S, Parati G, Ravogli A, Villani A, Zanchetti A. Lack of placebo effect on ambulatory blood pressure. *Am J Hypertens* 1995; 8: 311-315. **EO**
101. Staessen JA, Thijs L, Clement D, Davidson C, Fagard R, Lehtonen A, Mancia G, Palatini P, O'Brien ET, Parati G, Webster J, Amery A. Ambulatory blood pressure decreases on long-term placebo treatment in older patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 1994; 12: 1035-1039. **EO**
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, Matsubara M, Hashimoto J, Hoshi H, Araki T, Tsuji I, Satoh H, Hisamichi S, Imai Y. 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: 2183-2189. **EO**
104. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Guerrieri M, Gatteschi C, Zampi I, Santucci A. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994; 24: 793-801. **EO**
105. Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline. The Ohasama Study. *Hypertension* 2006; 47: 149-154. **EO**
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: 243-250. **EO**
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: 65-68. **EO**

108. Rocco MB, Barry J, Campbell S, Nabel E, Cook EF, Goldman L, Selwyn AP. Circadian variation of transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1987; 75: 395-400. **EO**
109. Muller JE, Stone PH, Turi ZG, Rutherford JD, Czeisler CA, Parker C, Poole WK, Passamani E, Roberts R, Robertson T. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985; 313: 1315-1322. **EO**
110. Elliott WJ. Circadian variation in the timing of stroke onset: a metaanalysis. *Stroke* 1998; 29: 992-996. **MA**
111. Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB. Circadian variation of blood pressure. *Lancet* 1978; 1: 795-797. **EO**
112. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshida S, Hoshida Y, Morinari M, Murata M, Kuroda T, Schwartz JE, Shimada K. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation* 2003; 107: 1401-1406. **EO**
113. Mancia G, Zanchetti A. Cardiovascular regulation during sleep. In: Orem J (editor). *Handbook of Physiology during sleep*. New York: Academic Press; 1980. pp.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: 3201-3205. **EO**
115. Otto ME, Svatikova A, Barretto RB, Santos S, Hoffmann M, Khandheria B, Somers V. Early Morning Attenuation of Endothelial Function in Healthy Humans. *Circulation* 2004; 109: 2507-2510. **EO**
116. Brown NJ, Agirbasli MA, Williams GH, Litchfield WR, Vaughan DE. Effect of Activation and Inhibition of the Renin-Angiotensin System on 15 Plasma PAI-1. *Hypertension* 1998; 32: 965-971. **EO**
117. Weber MA. The 24-hour blood pressure pattern: does it have implications for morbidity and mortality? *Am J Cardiol* 2002; 89: 27A-33A. **RV**
118. Undar L, Turkay C, Korkmaz L. Circadian variation in circulating 20 platelet aggregates. *Ann Med* 1989; 21: 429-433. **EO**
119. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albin F, Mancia G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens* 1993; 11: 1133-1137. **EO**
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: 1536-1541. **EO**
121. Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Schillaci G, Sacchi N, Santucci A, Santucci C, Reboldi G, Porcellati C. Prognostic significance of blood pressure variability in essential hypertension. *Blood Press Monit* 1996; 1: 3-11. **EO**
122. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Corrao G, Quarti-Trevano F, Grassi G, Sega R. Long term prognostic value of blood pressure variability in the general population: result of the PAMELA study. *Hypertension* 2007; in press. **EO**
123. Staessen J, Fagard RH, Lijnen PJ, Van Hoof R, Amery AK. Mean and range of the ambulatory pressure in normotensive subjects from a 15 meta-analysis of 23 studies. *Am J Cardiol* 1991; 67: 723-727. **MA**

124. Mancia G, Sega R, Bravi C, De Vito G, Valagussa F, Cesana G, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA Study. *J Hypertens* 1995; 13: 1377-1390. **EO**
125. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Ito S, Satoh H, Hisamichi S. Reference values for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring based on a prognostic criterion: the Ohasama Study. *Hypertension* 1998; 32: 255-259. **EO**
126. Sakuma M, Imai Y, Nagai K, Watanabe N, Sakuma H, Minami N, Satoh H, Abe K. Reproducibility of home blood pressure measurements over a 1-year period. *Am J Hypertens* 1997; 10: 798-803. **EO**
127. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Kato J, Kikuchi N, Nishiyama A, Aihara A, Sekino M, Kikuya M, Ito S, Satoh H, Hisamichi S. 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: 971-975. **EO**
128. Zarnke 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. **EO**
129. Pickering T, James GD, Boddie C, Hrashfield GA, Blank S, Laragh JH. How common is white coat hypertension? *JAMA* 1988; 259: 225-228. **EO**
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: 1185-1189. **EO**
131. Mancia G, Bertinieri G, Grassi G, Parati G, Pomidossi G, Ferrari A, Gregorini L, Zanchetti A. Effects of blood-pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. *Lancet* 1983; 2: 695-698. **EO**
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: 209-215. **EO**
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; 47:846-853. **EO**
134. Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Prognosis of masked hypertension and white-coat hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring. *JACC* 2005; 46: 508-515. **EO**
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: 1892-1897. **EO**
136. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Gasowski J, Bulpitt CJ, Clement D, de Leeuw PW, Dobovisek J, Jaaskivi M, Leonetti G, O'Brien E, Palatini P, Parati G, Rodicio JL, Vanhanen H, Webster J. Response to antihypertensive treatment in older patients with sustained or nonsustained systolic hypertension. *Circulation* 2000; 102: 1139-1144. **EO**
137. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, Clerson P, Vaur L, Vaisse B, Menard J, Mallion JM. Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 2004; 291: 1342-1349. **EO**
138. Verdecchia P, Reboldi GP, Angeli F, Schillaci G, Schwartz JE, Pickering TG, Imai Y, Ohkubo T, Kario K. Short- and long-term incidence of stroke in white-coat hypertension. *Hypertension* 2005; 45: 203-208. **EO**

139. Segal R, Trocino G, Lanzarotti A, Carugo S, Cesana G, Schiavina R, Valagussa F, Bombelli M, Giannattasio C, Zanchetti A, Mancia G. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory or home hypertension. Data from the general PAMELA population. *Circulation* 2001; 104: 1385-1392. **EO**
140. Wing LMH, Brown MA, Beilin LJ, Ryan P, Reid C. Reverse white-coat hypertension in older hypertensives. *J Hypertens* 2002; 20: 639-644. **EO**
141. Björklund K, Lind L, Zethelius B, Andren B, Lithell H. Isolated ambulatory hypertension predicts cardiovascular morbidity in elderly men. *Circulation* 2003; 107: 1297-1302. **EO**
142. Lurbe E, Torro I, Alvarez V, Nawrot T, Paya R, Redon J, Staessen JA. Prevalence, persistence, and clinical significance of masked hypertension in youth. *Hypertension*. 2005; 45: 493-498. **EO**
143. Mancia G, Parati G. Reactivity to physical and behavioral stress and blood pressure variability in hypertension. In: Julius S, Bassett D.R. (editors). *Handbook of Hypertension*. Vol 9. Behavioral Factors in Hypertension. Elsevier Sci Publ; 1987. pp.104-122. **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: 533-553. **G/OE**
145. Singh JP, Larson MG, Manolio TA, O'Donnell CJ, Lauer M, Evans JC, Levy D. Blood pressure response during treadmill testing as a risk factor for new-onset hypertension: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 99: 1831-1836. **EO**
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: 737-743. **EO**
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 Hypertension* 1994; 7: 234-241. **EC**
148. Fagard R, Staessen J, Amery A. Exercise blood pressure and target organ damage in essential hypertension. *J Hum Hypertension* 1991; 5: 69-75. **EO**
149. Filipovsky J, Ducimetiere P, Safar M. Prognostic significance of exercise blood pressure and heart rate in middle-aged men. *Hypertension* 1992; 20: 337-339. **EO**
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: 203-210. **EO**
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: 225-228. **EO**
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: 53-57. **EO**
153. Markovitz JH, Raczynski JM, Lewis CE, Flack J, Chesney M, Chettur V, Hardin JM, Johnson E. 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: 915-923. **EC**

154. Fagard RH, Pardaens K, Staessen JA, Thijs L. Should exercise blood pressure be measured in clinical practice? *J Hypertens* 1998; 16: 1215-1217. **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. **EO**
156. Al'Absi M, Devereux RB, Lewis CE, Kitzman DW, Rao DC, Hopkins P, Markovitz J, Arnett DK. Blood pressure responses to acute stress and left ventricular mass. *Am J Cardiol* 2002; 89: 536-540. **EO**
157. Rostrup M, Smith G, Björnstad H, Westheim A, Stokland O, Eide I. Left ventricular mass and cardiovascular reactivity in young men. *20 Hypertension* 1994; 23 (Suppl I): I168-I171. **EO**
158. Al'Absi M, Devereux RB, Rao DC, Kitzman D, Oberman A, Hopkins P, Arnett DK. 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: 240-244. **EO**
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: 31-36. **EO**
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: 1343-1348. **EO**
161. Palatini P. Exaggerated blood pressure response to exercise: pathophysiologic mechanisms and clinical relevance. *J Sports Med Phys Fitness* 1998; 38: 1-9. **EO**
162. O' Rourke MF. Principles and definitions of arterial stiffness, wave reflections and pulse pressure amplification. In Safar ME, O'Rourke MF (editors), *Arterial stiffness in hypertension. Handbook of Hypertension*. Elsevier; 2006. Vol 23. pp. 3-19. **RV**
163. Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens* 2004; 17: 118-123. **EO**
164. Chen CH, Nevo E, Fetcs B, Pak PH, Yin FC, Maughan WL, Kass DA. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation* 1997; 95: 1827-1836. **EO**
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. **EO**
166. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, Hughes AD, Thurston H, O'Rourke M; CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213-1225. **EA**
167. Dhakam Z, McEniery CM, Yasmin, Cockcroft JR, Brown MJ, Wilkinson IB. Atenolol and eprosartan: differential effects on central blood 10 pressure and aortic pulse wave velocity. *Am J Hypertens* 2006; 19: 214-219. **EO**

168. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, Cosentino F, Jonsson B, Laakso M, Malmberg K, Piorri S, Ostergren J, Tuomilehto J, Thrainsdottir I, Vanhorebeek I, Stramba-Badiale M, Lindgren P, Qiao Q, Piorri SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL, Deckers JW, Bertrand M, Charbonnel B, Erdmann E, Ferrannini E, Flyvbjerg A, Gohlke H, Juanatey JR, Graham I, Monteiro PF, Parhofer K, Pyorala K, Raz I, Scherthaner G, Volpe M, Wood D; 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. **G/OE**
169. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 103: 1813-1818. **EO**
170. Wang TJ, Gona P, Larson MG, Tofler GH, Levy D, Newton-Cheh C, Jacques PF, Rifai N, Selhub J, Robins SJ, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Vasan RS. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med.* 2006; 355: 2631-2639. **EO**
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: 391-397. **EO**
172. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, Isles C, Macfarlane PW, Packard CJ, Cobbe SM, Shepherd J. 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: 414-419. **EO**
173. Olsen MH, Wachtell K, Tuxen C, Fossum E, Bang LE, Hall C, Ibsen H, Rokkedal J, Devereux RB, Hildebrandt P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts cardiovascular events in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a LIFE study. *J Hypertens.* 2004; 22: 1597-1604. **EO**
174. Luft FC. Molecular genetics of human hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1871-1878. **RV**
175. Melander O. Genetic factors in hypertension--what is known and what does it mean? *Blood Press* 2001; 10: 254-270. **RV**
176. Cadman PE, O'Connor DT. Pharmacogenomics of hypertension. *Current Opin Nephrol Hypertens* 2003; 12: 61-70. **RV**
177. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 2001; 104: 545-556. **RV**
178. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K. Arterial hypertension, microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 2000; 35: 898-903. **EO**
179. De Leeuw PW, Ruilope LM, Palmer CR, Brown MJ, Castaigne A, Mancia G, Rosenthal T, Wagener G. Clinical significance of renal function in hypertensive patients at high risk: results from the INSIGHT trial. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2459-2464. **EA**

180. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culeton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW. 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. [G/OE](#)
181. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, Halle JP, Young J, Rashkow A, Joyce C, Nawaz S, Yusuf S; HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286: 421-426. [EA](#)
182. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Okin PM, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Snapinn SM, Aurup P. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med*. 2003; 139: 901-906. [EO](#)
183. Jager A, Kostense PJ, Ruhe HG, Heine RJ, Nijpels G, Dekker JM, Bouter LM, Stehouwer CD. 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: 617-624. [EO](#)
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: 1325-1333. [EO](#)
185. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, Gans RO, Janssen WM, Grobbee DE, de Jong PE; Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106: 1777-1782. [EO](#)
186. National Kidney Foundation. Executive summary. *Am J Kid Dis* 2004; 43 (Suppl 1): S16-S33. [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: 1786-1793. [EO](#)
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: 1561-1566. [EO](#)
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: 345-352. [EO](#)
190. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; 87 (suppl II): II56-II65. [EO](#)
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: 1432-1437. [EO](#)

192. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, Azen SP. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998; 128: 262-269. **EO**
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. **EO**
194. Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Zanchetti A. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J Hypertens* 2002; 20: 1307-1314. **EO**
195. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, Snapinn S, Harris KE, Aurup P, Edelman JM, Wedel H, Lindholm LH, Dahlof B; LIFE Study Investigators. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA* 2004; 292: 2343-2349. **EO**
196. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Celis H, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Leonetti G, Sarti C, Tuomilehto J, Webster J, Yodfat Y; 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: 459-464. **EO**
197. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Mortara A, Capomolla S, Febo O, Ferrari R, Franchini M, Gnemmi M, Opasich C, Riccardi PG, Traversi E, Cobelli F. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation* 2003; 107: 565-570. **EO**
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: 164-171. **EO**
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: 256-262. **EO**
200. Reichek N, Devereux RB. Left ventricular hypertrophy: relationship of anatomic, echocardiographic and electrocardiographic findings. *Circulation* 1981; 63: 1391-1398. **EO**
201. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57:450-458. **EO**
202. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise J, Solomon S, Spencer KT, St John Sutton M, Stewart W. 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. **G/OE**
203. Jennings G, Wong J. Reversibility of left ventricular hypertrophy and malfunction by antihypertensy treatment. In: Hansson L, Birkenhager WH (editors). *Handbook of Hypertension*. Amsterdam: Elsevier Science; 1997. Vol 18. pp. 184-223. **RV**

204. Muiesan ML, Salvetti M, Monteduro C, Bonzi B, Paini A, Viola S, Poisa P, Rizzoni D, Castellano M, Agabiti-Rosei E. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension* 2004; 43: 731–738. [EO](#)
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: 259–265. [EO](#)
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; 37:1042–1048. [EO](#)
207. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth OA, Gavazzi A, Haverich A, Hoes A, Jaarsma T, Korewicki J, Levy S, Linde C, Lopez-Sendon JL, Nieminen MS, Pierard L, Remme WJ, Task Force for the Diagnosis and 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: 1115–1140. [G/OE](#)
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; 23:817–828. [EO](#)
209. Bursi F, Weston SA, Redfield MM, Jacobsen SJ, Pakhomov S, Nkomo VT, Meverden RA, Roger VL. Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA* 2006; 296:2209–2216. [EO](#)
210. Zanchetti A, Agabiti-Rosei E., Ambrosioni E, Chiariello N, Leonetti G, Mancia G, Pessina AC, Rizzon P, Salvetti A, Trimarco B, Volpe M. Left ventricular diastolic dysfunction in a cohort of hypertensive patients attending hospital outpatient clinics in Italy, the APROS-DIADYS project. *J Hypertension* 2006; 24(suppl 6):41 (abstract). [EO](#)
211. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Risks for atrial fibrillation and congestive heart failure in patients ≥ 65 years of age with abnormal left ventricular diastolic relaxation. *Am J Cardiol* 2004; 93: 54–58. [EO](#)
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. [EO](#)
213. Bella JN, Palmieri V, Roman MJ, Liu JE, Welty TK, Lee ET, Fabsitz RR, Howard BV, Devereux RB. 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: 1928–1933. [EO](#)
214. Laukkanen JA, Kurl S, Eranen J, Huttunen M, Salonen JT. Left atrium size and the risk of cardiovascular death in middle-aged men. *Arch Intern Med* 2005; 165:1788–1793. [EO](#)
215. Verdecchia P, Reboldi G, Gattobigio R, Bentivoglio M, Borgioni C, Angeli F, Carluccio E, Sardone MG, Porcellati C. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. *Hypertension* 2003; 41: 218–223. [EO](#)

216. Kizer JR, Bella JN, Palmieri V, Liu JE, Best LG, Lee ET, Roman MJ, Devereux RB. 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; 151:412–418. **EO**
217. Ciulla M, Paliotti R, Hess DB, Tjahja E, Campbell SE, Magrini F, Weber KT. Echocardiographic patterns of myocardial fibrosis in hypertensive patients: endomyocardial biopsy versus ultrasonic tissue characterization. *J Am Soc Echocardiogr* 1997; 10:657–664. **EO**
218. Hoyt RM, Skorton DJ, Collins SM, Melton HE. Ultrasonic backscatter and collagen in normal ventricular myocardium. *Circulation* 1984; 69: 775–782. **EO**
219. Ciulla MM, Paliotti R, Esposito A, Diez J, Lopez B, Dahlof B, Nicholls MG, Smith RD, Gilles L, Magrini F, Zanchetti A. 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; 110:552–557. **EA**
220. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palu C, Hansson L, Magnani B, Rahn KH, Reid JL, Rodicio J, Safar M, Eckes L, Rizzini P, 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; 106:2422–2427. **EA**
221. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Tang R, Hollweck R, Mancia G, Eckes L, Micheli D, 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; 22:1201–1212. **EA**
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; 16:1667–1676. **EA**
223. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001; 344:1608–1621. **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; 270:465–469. **EO**
225. McKenna M, Wolfson S, Kuller L. The ratio of ankle and arm arterial pressure as an independent predictor of mortality. *Atherosclerosis* 1991; 87:119–128. **EO**
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; 41:523–530. **EO**
227. Burek KA, Sutton-Tyrrell K, Brooks MM, Naydeck B, Keller N, Sellers MA, Roubin G, Jandova R, Rihal CS. Prognostic importance of lower extremity arterial disease in patients undergoing coronary revascularization in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:716–721. **EO**
228. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003; 107:2864–2869. **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; 34:1203–1206. **EO**

230. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, Laurent S. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002; 39:10–15. **EO**
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; 19:921–930. **EO**
232. Korsgaard N, Aalkjaer C, Heagerty AM, Izzard AS, Mulvany MJ. Histology of subcutaneous small arteries from patients with essential hypertension. *Hypertension* 1993; 22:523–526
233. Rizzoni D, Porteri E, Guelfi D, Muiesan ML, Valentini U, Cimino A, Girelli A, Rodella L, Bianchi R, Sleiman I, Agabiti-Rosei E. Structural alterations in subcutaneous small arteries of normotensive and hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 2001; 103:1238–1244
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; 106:3037–3043. **EO**
235. Rizzoni D, Porteri E, Boari GE, De Ciuceis C, Sleiman I, Muiesan ML, Castellano M, Miclini M, Agabiti-Rosei E. Prognostic significance of small-artery structure in hypertension. *Circulation* 2003; 108: 2230–2235
236. Greenland P, Gaziano JM. Clinical practice. Selecting asymptomatic patients for coronary computed tomography or electrocardiographic exercise testing. *N Engl J Med* 2003; 349:465–473. **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; 104:2673–2678. **EO**
238. Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA, Nour KR, Quyyumi AA. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation* 2002; 106:653–665. **EO**
239. Taddei S, Salvetti A. Endothelial dysfunction in essential hypertension: clinical implications. *J Hypertens* 2002; 20:1671–1674. **RV**
240. Werner N, Kosiol S, Schiegl T, Ahlers P, Walenta K, Link A, Bohm M, Nickenig G. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2005; 353:999–1007. **EO**
241. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function—measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354:2473–2483
242. Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G, 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; 67:2089–2100. **G/OE**
243. Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Fried LF, Newman AB, Stehman-Breen C, Seliger SL, Kestenbaum B, Psaty B, Tracy RP, Siscovick DS. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2006; 145: 237–246. **EO**
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: 2214–2219. **EO**

245. Parving HH. Initiation and progression of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1996; 335:1682–1683. **RV**
246. Ruilope LM, Rodicio JL. Clinical relevance of proteinuria and microalbuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; 2:962–967. **RV**
247. Arnlov J, Evans JC, Meigs JB, Wang TJ, Fox CS, Levy D, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Vasan RS. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 112: 969–975. **EO**
248. Redon J, Williams B. Microalbuminuria in essential hypertension: redefining the threshold. *J Hypertens* 2002; 20:353–355. **RV**
249. Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B, Elmfeldt D, Kjeldsen S, Kolloch R, Larochelle P, McInnes GT, Mallion JM, Ruilope L, Wedel H. 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: 1149–1159. **EO**
250. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H, Zanchetti A. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 218–225. **EA**
251. De Leeuw PW, Thijs L, Birkenhager WH, Voyaki SM, Efstratopoulos AD, Fagard RH, Leonetti G, Nachev C, Petrie JC, Rodicio JL, Rosenfeld JJ, Sarti C, Staessen JA, 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; 13:2213–2222. **EO**
252. Segura J, Ruilope LM, Zanchetti A. On the importance of estimating renal function for cardiovascular risk assessment. *J Hypertens* 2004; 22:1635–1639. **RV**
253. Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT Jr, Whelton PK, Barzilay J, Batuman V, Eckfeldt JH, Farber MA, Franklin S, Henriquez M, Kopyt N, Louis GT, Saklayen M, Stanford C, Walworth C, Ward H, Wiegmann T, ALLHAT Collaborative Research Group. Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006; 144: 172–180. **EO**
254. Keith NH, Wagener HP, Barker MW. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci* 1939; 197: 332–343. **EO**
255. Cuspidi C, Macca G, Salerno M, Michev L, Fusi V, Severgnini B, Corti C, Meani S, Magrini F, Zanchetti A. Evaluation of target organ damage in arterial hypertension: which role for qualitative funduscopic examination? *Ital Heart J* 2001; 2: 702–706. **EO**
256. Dimmitt SB, West JN, Eames SM, Gibson JM, Gosling P, Littler WA. Usefulness of ophthalmoscopy in mild to moderate hypertension. *Lancet* 1989; 1:1103–1106. **EO**
257. Fuchs FD, Maestri MK, Bredemeier M, Cardozo SE, Moreira FC, Wainstein MV, Moreira WD, Moreira LB. Study of the usefulness of optic fundi examination of patients with hypertension in a clinical setting. *J Hum Hypertens* 1995; 9:547–551. **EO**
258. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Duncan BB, Couper DJ, Tielsch JM, Klein BE, Hubbard LD. Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA* 2002; 287: 1153–1159. **EO**

259. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Couper DJ, Klein BE, Liao DP, Hubbard LD, Mosley TH, ARIC Investigators. Atherosclerosis Risk in Communities Study. Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Lancet* 2001; 358:1134–1140. **EO**
260. Martinez-Perez ME, Hughes AD, Stanton AV, Thom SA, Chapman N, Bharath AA, Parker KH. Retinal vascular tree morphology: a semi-automatic quantification. *IEEE Trans Biomed Eng* 2002; 49: 912–917
261. Hughes AD, Martinez-Perez E, Jabbar AS, Hassan A, Witt NW, Mistry PD, Chapman N, Stanton AV, Beevers G, Pedrinelli R, Parker KH, Thom SA. Quantification of topological changes in retinal vascular architecture in essential and malignant hypertension. *J Hypertens* 2006; 24: 889–894
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: 655–658. **EO**
263. Noon JP, Walker BR, Webb DJ, Shore AC, Holton DW, Edwards HV, Watt GC. Impaired microvascular dilatation and capillary rarefaction in young adults with a predisposition to high blood pressure. *J Clin Invest* 1997; 99:1873–1879. **EO**
264. Price TR, Manolio TA, Kronmal RA, Kittner SJ, Yue NC, Robbins J, Anton-Culver H, O’Leary DH. Silent brain infarction on magnetic resonance imaging and neurological abnormalities in community-dwelling older adults: the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1997; 28: 1158–1164. **EO**
265. Liao D, Cooper L, Cai J, Toole JF, Bryan NR, Hutchinson RG, Tyroler HA. Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension, its treatment, and its control: The ARIC Study. *Stroke* 1996; 27: 2262–2270. **EO**
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; 33:21–25. **EO**
267. Longstreth WT Jr, Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, Enright PL, O’Leary D, Fried L. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996; 27:1274–1282. **EO**
268. Prins ND, van Dijk EJ, den Heijer T, Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MM. Cerebral white matter lesions and the risk of dementia. *Arch Neurol* 2004; 61:1531–1534. **EO**
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; 34:1126–1129. **EO**
270. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, Persson G, Oden A, Svanborg A. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; 347:1141–1145. **EO**
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; 31:780–786. **EO**
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; 74: 1846–1851. **EO**
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: 1113–1120. **RV**
275. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Fagard R, Gil-Extremera B, Laks T, Kotalava Z, Sarti C, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Birkenhager WH, 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: 2046–2052. **EC**
276. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Fagard R, Gil-Extremera B, Laks T, Kotalava Z, Sarti C, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Birkenhager WH, 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: 847–857. **EC**
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; 134:629–636. **EC**
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; 202:1026–1034. **EA**
279. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. Medical Research Council. *BMJ* 1985; 291:97–104. **EA**
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: 3255–3264. **EA**
281. Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekblom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338:1281–1285. **EA**
282. Amery A, Birkenhager W, Brixko P, Bulpitt C, Clement D, Deruyttere M, De Schaepdryver A, Dollery C, Fagard R, Forette F. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet* 1985; 1:1349–1354. **EA**
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: 1033–1041. **EA**
284. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollery EC, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuomilehto J, Zanchetti A, 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: 757–764. **EA**
285. Gong L, Zhang W, Zhu Y, Zhu J, Kong D, Page V, Ghadirian P, LeLorier J, Hamet P. Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens* 1996; 16:1237–1245. **EC**

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; 16:1823–1829. **EC**
287. Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *Br Med J* 1986; 293:1145–1151. **EA**
288. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *Br Med J* 1992; 304:405–412. **EA**
289. PATS Collaborative Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. *Chin Med J* 1995; 108:710–717. **EA**
290. Helgeland A. Treatment of mild hypertension: a five year controlled drug trial. The Oslo study. *Am J Med* 1980; 69:725–732. **EA**
291. Management Committee. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. *Lancet* 1980; 1:1261–1267. **EA**
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; 362:1527–1535. **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; 21:1055–1076. **MA**
294. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, Coope J, Ekblom T, Gueyffier F, Liu L, Kerlikowske K, Pocock S, Fagard RH. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355: 865–872. **MA**
295. Gueyffier F, Boutitie F, Boissel JP, Pocock S, Coope J, Cutler J, Ekblom T, Fagard R, Friedman L, Perry M, Prineas R, Schron E. 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; 126:761–767. **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; 165:1410–1419. **MA**
297. Bradley HA, Wiyongse 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; 24:2131–2141. **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; 356:1955–1964.
299. Brewster LM, van Montfrans GA, Kleijnen J. Systematic review: antihypertensive drug therapy in black patients. *Ann Intern Med* 2004; 141:614–627. **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; 342:145–153. **EA**

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; 23:2157–2172. **EA**
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; 362:782–788. **EA**
303. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, Just H, Fox KA, Pocock SJ, Clayton TC, Motro M, Parker JD, Bourassa MG, Dart AM, Hildebrandt P, Hjalmarson A, Kragten JA, Molhoek GP, Otterstad JE, Seabra-Gomes R, Soler-Soler J, Weber S, A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipino 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; 364:849–857. **EA**
304. Lubsen J, Wagener 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; 23:641–648. **EC**
305. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, Berman L, Shi H, Buebendorf E, Topol EJ, 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; 292:2217–2225. **EA**
306. The PEACE trial investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *New Engl J Med* 2004; 351: 2058–2068. **EA**
307. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, Trenkwalder P, Zanchetti A, 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: 875–886. **EA**
308. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S, RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345:861–869. **EA**
309. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I, 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; 345:851–860. **EA**
310. Pourdjabbar A, Lapointe N, Rouleau J-L. Angiotensin receptor blockers: Powerful evidence with cardiovascular outcomes? *Can J Cardiol* 2002; 18 (Suppl A):7A–14A. **MA**
311. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. 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; 351:1755–1762. **EA**

312. Hypertension Detection and Follow-up Program. The effect of treatment on mortality in 'mild' hypertension: results of the Hypertension Detection and Follow-up Program. *N Engl J Med* 1982; 307:976–980. [EA](#)
313. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, Luomanmaki K, Dahlof B, de Faire U, Morlin C, Karlberg BE, Wester PO, Bjorck JE. 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; 353:611–616. [EA](#)
314. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlof B, Lanke J, Schersten B, Wester PO, Hedner T, de Faire U. 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; 354:1751–1756. [EA](#)
315. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, Lanke J, de Faire U, Dahlof B, Karlberg BE. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; 356:359–365. [EA](#)
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; 317:713–720. [EA](#)
317. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, Beck G, Bourgoignie J, Briggs JP, Charleston J, Cheek D, Cleveland W, Douglas JG, Douglas M, Dowie D, Faulkner M, Gabriel A, Gassman J, Greene T, Hall Y, Hebert L, Hiremath L, Jamerson K, Johnson CJ, Kopple J, Kusek J, Lash J, Lea J, Lewis JB, Lipkowitz M, Massry S, Middleton J, Miller ER 3rd, Norris K, O'Connor D, Ojo A, Phillips RA, Pogue V, Rahman M, Randall OS, Rostand S, Schulman G, Smith W, Thornley-Brown D, Tisher CC, Toto RD, Wright JT Jr, Xu S, African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Study Group. Effect of Ramipril vs Amlodipine on Renal Outcomes in Hypertensive Nephrosclerosis. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2001; 285:2719–2728. [EA](#)
318. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, Cheek D, Douglas-Baltimore JG, Gassman J, Glassock R, Hebert L, Jamerson K, Lewis J, Phillips RA, Toto RD, Middleton JP, Rostand SG, African American Study of Kidney Disease and 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; 288:2421–2431. [EA](#)
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; 61:1086–1097. [EA](#)
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; 338:645–652. [EA](#)
321. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, Ruilope LM. Morbidity and mortality in patients randomised 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; 356:366–372. [EA](#)

322. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288:2981–2997. **EA**
323. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB, Neaton JD, Grimm RH Jr, Hansson L, Lacourciere Y, Muller J, Sleight P, Weber MA, Williams G, Wittes J, Zanchetti A, Anders RJ, CONVINCE Research Group. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoints (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003; 289:2073–2082. **EA**
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; 12:160–167. **EA**
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; 34:1129–1133. **EA**
326. Yui Y, Sumiyoshi T, Kodama K, Hirayama A, Nonogi H, Kanmatsuse K, Origasa H, Iimura O, Ishii M, Saruta T, Arakawa K, Hosoda S, Kawai C, 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 (JMIC-B) randomized trial. *Hypertens Res* 2004; 27:181–191. **EA**
327. Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GL, Johnston CI, McNeil JJ, Macdonald GJ, Marley JE, Morgan TO, West MJ, 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; 348:583–592. **EA**
328. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Gattobigio R, Bentivoglio M, Thijs L, Staessen JA, Porcellati C. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension* 2005; 46:386–392. **MA**
329. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2007; 25:951–958. **MA**
330. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J, ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendoflumethiazide 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. **EA**
331. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, Mancia G, Cangiano JL, Garcia-Barreto D, Keltai M, Erdine S, Bristol HA, Kolb HR, Bakris GL, Cohen JD, Parmley WW, 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; 290:2805–2816. **EA**

332. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, 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. **EA**
333. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, Zidek W, Dominiak P, Diener HC, 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; 36:1218–1226. **EA**
334. Mochizuki S, Dahlof B, Shimizu M, Ikewaki K, Yoshikawa M, Taniguchi I, Ohta M, Yamada T, Ogawa K, Kanae K, Kawai M, Seki S, Okazaki F, Taniguchi M, Yoshida S, Tajima N 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: 1431–1439 **EA**.
335. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh J, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork A, Smith B, Zanchetti A, 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: 2022–2031. **EA**
336. Verma S, Strauss M. Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction. *Br Med J* 2004; 329:1248–1249. **RV**
337. Volpe M, Mancia G, Trimarco B. Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction: the importance of dosage. *J Hypertens* 2006; 24:1681–1682. **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; 26:2381–2386. **MA**
339. Teo K, Yusuf S, Sleight P, Anderson C, Mookadam F, Ramos B, Hilbrich L, Pogue J, Schumacher H, ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone and 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. **EA**
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. *Lancet* 2002; 360:752–760. **EA**
341. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM, 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; 349:1893–1896. **EA**

342. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klingler GH, Neaton J, Sharma D, Thiyagarajan B. 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; 355:1582–1587. **EA**
343. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366:1545–1553. **MA**
344. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care NICE/BHS. June 2006. www.nice.org.uk/CG034. **G/OE**
345. McInnes GT, Kjeldsen SE. Never mind the quality, feel the width—ALLHAT revisited. *Blood Press* 2004; 13:330–334. **RV**
346. Wright JT Jr, Dunn JK, Cutler JA, Davis BR, Cushman WC, Ford CE, Haywood LJ, Leenen FH, Margolis KL, Papademetriou V, Probstfield JL, Whelton PK, Habib GB, ALLHAT Collaborative Research Group. Outcomes in hypertensive black and nonblack patients treated with chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril. *JAMA* 2005; 293: 1595–1608. **EC**
347. Cuspidi C, Muiesan ML, Valagussa L, Salvetti M, Di Biagio C, Agabiti-Rosei E, Magnani B, Zanchetti A, 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; 20:2293–2300. **EA**
348. Jennings GL, McMullen JR. Left ventricular hypertrophy. Beyond the image and defining human cardiac phenotype in hypertension. *J Hypertens* 2007; in press. **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; 115:41–46. **MA**
350. Terpstra WF, May JF, Smit AJ, de Graeff PA, Havinga TK, van den Veur E, Schuurman FH, Meyboom-de Jong B, Crijs HJ. 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; 19:303–309. **EA**
351. Devereux RB, Palmieri V, Sharpe N, De Quattro V, Bella JN, de Simone G, Walker JF, Hahn RT, Dahlof B. 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; 104:1248–1254. **EA**
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. *J Hypertens* 2001; 19(suppl 2): S92 (abstract). **EA**
353. Agabiti-Rosei E, Trimarco B, Muiesan ML, Reid J, Salvetti A, Tang R, Hennig M, Baurecht H, Parati G, Mancia G, Zanchetti A, 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; 23:1091–1098. **EC**

354. Thurmann 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: 2037–2042. [EA](#)
355. Malmqvist K, Kahan T, Edner M, Held C, Hagg A, Lind L, Muller-Brunotte R, Nystrom F, Ohman KP, Osbakken MD, Ostergern J. Regression of left ventricular hypertrophy in human hypertension with irbesartan. *J Hypertens* 2001; 19:1167–1176. [EA](#)
356. Dahlof B, Zanchetti A, Diez J, Nicholls MG, Yu CM, Barrios V, Aurup P, Smith RD, Johansson M, 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; 20:1855–1864. [EA](#)
357. Devereux RB, Dahlof B, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, Rokkedal J, Harris KE, Edelman JM, Wachtell K. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) trial. *Circulation* 2004; 110:1456–1462. [EA](#)
358. De Luca N, Mallion JM, O'Rourke MF, O'Brien E, Rahn KH, Trimarco B, Romero R, De Leeuw PW, Hitzenberger G, Battegay E, Duprez D, Sever P, Safar ME. 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: 660–667. [EA](#)
359. Dahlof B, Gosse P, Gueret P, Dubourg O, de Simone G, Schmieder R, Karpov Y, Garcia-Puig J, Matos L, De Leeuw PW, Degaute JP, Magometschnigg D, 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: 2063–2070. [EA](#)
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; 22:1623–1630. [EA](#)
361. Pitt B, Reichel N, Willenbrock R, Zannad F, Phillips RA, Roniker B, Kleiman J, Krause S, Burns D, Williams GH. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. *Circulation* 2003; 108:1831–1838. [EA](#)
362. Galzerano D, Tammaro P, del Viscovo L, Lama D, Galzerano A, Breglio R, Tuccillo B, Paolisso G, Capogrosso P. 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; 18:1563–1569. [EA](#)
363. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, Dubourg O, Gueret P, Karpov Y, de Leeuw PW, Palma-Gamiz JL, Pessina A, Motz W, Degaute JP, Chastang C. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5mg versus enalapril 20 mg; the LIVE study. *J Hypertens* 2000; 18:1465–1475. [EA](#)
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; 13:1091–1095. [EO](#)

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; 15:1021–1028. **EO**
366. Cuspidi C, Ciulla M, Zanchetti A. Hypertensive myocardial fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:20–23. **RV**
367. Ciulla MM, Paliotti R, Esposito A, Cuspidi C, Muiesan ML, Salvetti M, Agabiti-Rosei E, Magrini F, Zanchetti A. Effects of the angiotension receptor antagonist candesartan and the ACE inhibitor Enalapril on ultrasound markers of myocardial fibrosis in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *J Hypertens*. 2005; 23 (suppl 2): S381 (abstract). **EA**
368. Christensen MK, Olsen MH, Wachtell K, Tuxen C, Fossum E, Bang LE, Wiinberg N, Devereux RB, Kjeldsen SE, Hildebrandt P, Rokkedal J, Ibsen H. 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. **EC**
369. Olsen MH, Wachtell K, Tuxen C, Fossum E, Bang LE, Hall C, Ibsen H, Rokkedal J, Devereux RB, Hildebrandt P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts cardiovascular events in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a LIFE study. *J Hypertens* 2004; 22:1597–1604. **EO**
370. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, Snapinn S, Harris KE, Aurup P, Edelman JM, Dahlöf B, Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension Study Investigators. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan versus atenolol: The Losartan Intervention For Endpoint reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Circulation* 2003; 108:684–690. **EA**
371. Schneider MP, Klingbeil AU, Delles C, Ludwig M, Kolloch RE, Krekler M, Stumpe KO, Schmieder RE. Effect of irbesartan versus atenolol on left ventricular mass and voltage: results of the CardioVascular Irbesartan Project. *Hypertension* 2004; 44: 61–66. **EA**
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; 145:993–998. **EA**
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; 23:633–640. **EA**
374. Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Fusi V, Catini E, Sala C, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure, target organ damage and left atrial size in never-treated essential hypertensive individuals. *J Hypertens* 2005; 23:1589–1595. **EO**
375. Gerds E, Wachtell K, Omvik P, Otterstad JE, Oikarinen L, Boman K, Dahlöf B, Devereux RB. Left atrial size and risk of major cardiovascular events during antihypertensive treatment: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension trial. *Hypertension* 2007; 49:311–316. **EO**
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, Dahlof B, Ibsen H, Julius S, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Nieminen MS, Devereux RB. 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; 45:712–719. **EA**
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. *J Hypertens* 2006; 24:S3 (abstract). **EA**
379. Vermes E, Tardif JC, Bourassa MG, Racine N, Levesque S, White M, Guerra PG, Ducharme A. 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; 107:2926–2931. **EA**
380. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CB, Maggioni AP, Michelson EL, McMurray JJ, Olsson L, Rouleau JL, Young JB, Olofsson B, Puu M, Yusuf S, 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. **EA**
381. Maggioni AP, Latini R, Carson PE, Singh SN, Barlera S, Glazer R, Masson S, Cere E, Tognoni G, Cohn JN, 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; 149:548–557. **EA**
382. Okin PM, Wachtell K, Devereux RB, Harris KE, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Lindholm LH, Nieminen MS, Edelman JM, Hille DA, Dahlof B. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy and decreased incidence of new-onset atrial fibrillation in patients with hypertension. *JAMA* 2006; 296:1242–1248. **EO**
383. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, Marin I, Pena G, Bernal E, Rodriguez A, Cano L, Cano JM, Cabeza P, Moro C. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002; 106:331–336. **EA**
384. Fogari R, Mugellini A, Destro M, Corradi L, Zoppi A, Fogari E, Rinaldi A. Losartan and prevention of atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47:46–50. **EA**
385. Disertori M, Latini R, Maggioni AP, Delise P, Di Pasquale G, Franzosi MG, Staszewsky L, Tognoni G, on behalf of the GISSI-AF Investigators; Rationale and design of the GISSI-Atrial Fibrillation Trial: a randomized, prospective, multicentre study on the use of valsartan, an angiotensin II AT1-receptor blocker, in the prevention of atrial fibrillation recurrence. *J Cardiovasc Med* 2006; 7:29–38. **EA**
386. Wang JG, Staessen JA, Li Y, Van Bortel LM, Nawrot T, Fagard R, Messerli FH, Safar M. Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2006; 37:1933–1940. **MA**
387. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, Clague A, Mhurchu CN, Clark T, Hart H, Scott J, White H. 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; 36:438–443. **EA**

388. Asselbergs FW, van Roon AR, Hillege HL, de Jong RE, Gans ROB, Smit AJ, van Gilst WH, on behalf of the PREVEND IT Investigators; PREVEND IT Investigators. Effects of fosinopril and pravastatin on carotid intima-media thickness in subjects with increased albuminuria. *Stroke* 2005; 36:649–653. **EA**
389. Hedblad B, Wikstrand J, Janzon L, Wedel H, Berglund G. Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intimamedia thickness: Main results from the Beta-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). *Circulation* 2001; 103:1721–1726. **EA**
390. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, Gallus G, Veglia F, Mancia G, Ventura A, Baggio G, Sampietri L, Rubba P, Sperti G, Magni A, 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; 35:2807–2812. **EA**
391. Simon A, Gariepy J, Moyse D, Levenson J. Differential effects of nifedipine and co-amlozide on the progression of early carotid wall changes. *Circulation* 2001; 103:2949–2954. **EC**
392. Terpstra WF, May JF, Smit AJ, Graeff PA, Meyboom-de Jong B, Crijns HJ. Effects of amlodipine and lisinopril on intima-media thickness in previously untreated, elderly hypertensive patients (the ELVERA trial). *J Hypertens* 2004; 22:1309–1316. **EA**
393. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GBJ, Miller ME, Riley W. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000; 102:1503–1510. **EA**
394. Lonn EM, Yusuf S, Dzavik V, Doris CI, Yi Q, Smith S, Moore-Cox A, Bosch J, Riley WA, Teo KK. 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; 103:919–925. **EC**
395. Borhani NO, Mercuri M, Borhani PA, Buckalew VM, Canossa-Terris M, Carr AA, Kappagoda T, Rocco MV, Schnaper HW, Sowers JR, Bond MG. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). A randomized controlled trial. *JAMA* 1996; 276:785–791. **EA**
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; 20:1589–1596
397. Paliotti R, Ciulla MM, Hennig M, Tang R, Bond MG, Mancia G, Magrini F, Zanchetti A. Carotid wall composition in hypertensive patients after 4-year treatment with lacidipine or atenolol: an echoreflectivity study. *J Hypertens* 2005; 23:1203–1209. **EC**
398. Asmar R. Effect of antihypertensive agents on arterial stiffness as evaluated by pulse wave velocity: clinical implications. *Am J Cardiovasc Drugs* 2001; 1:387–397. **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; 16:959–965. **EO**

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; 38:922–926. [EA](#)
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; 16:439–444. [EA](#)
402. Munakata M, Nagasaki A, Nunokawa T, Sakuma T, Kato H, Yoshinaga K, Toyota T. Effects of valsartan and nifedipine coat-core on systemic arterial stiffness in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2004; 17: 1050–1055. [EA](#)
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: 214–219. [EA](#)
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, MacMahon S, Mazoyer B, Neal B, Woodward M, Tzourio-Mazoyer N, Tzourio C, 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; 112:1644–1650. [EC](#)
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; 24:1907–1914. [MA](#)
407. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Gil-Extremera B, Girerd X, Laks T, Lilov E, Moisseiev V, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Fagard R. Prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Lancet* 1998; 352:1347–1351. [EA](#)
408. Skoog I, Lithell H, Hansson L, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, Trenkwalder P, Zanchetti A, 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; 18:1052–1059. [EA](#)
409. Goldstein G, Materson BJ, Cushman WC, Reda DJ, Freis ED, Ramirez EA, Talmers FN, White TJ, Nunn S, Chapman RH. Treatment of hypertension in the elderly: II. Cognitive and behavioral function. Results of a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Hypertension* 1990; 15:361–369. [EA](#)
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; 12:300–305. [EA](#)
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):S73–77. [EA](#)

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; 44:411–415. **EC**
413. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, Marasi G, Pasotti C, Poletti L, Rinaldi A, Preti P. Effects of valsartan compared with enalapril on blood pressure and cognitive function in elderly patients with essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 59: 863–868. **EA**
414. Prince MJ, Bird AS, Blizzard 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; 312:801–805. **EC**
415. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, MacAllister RJ. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 2026–2033. **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: 2099–2110. **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; 20:239–253. **EA**
420. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(5 Suppl 1): S1–290. **G/OE**
421. Levey AS, Greene T, Beck GJ, Caggiula AW, Kusek JW, Hunsicker LG, Klahr S. 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; 10:2426–2439. **EC**
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–B64. **EA**
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; 19:1241–1248. **EA**
424. Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, Ganeva M, Ene-Iordache B, Turturro M, Lesti M, Peticucci E, Chakarski IN, Leonardi D, Garini G, Sessa A, Basile C, Alpa M, Scanziani R, Sorba G, Zoccali C, Remuzzi G, 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; 365:939–946. **EA**

425. Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, De Alvaro F, Deferrari G, Eisner G, Esmatjes E, Gilbert RE, Hunsicker LG, de Faria JB, Mangili R, Moore J Jr, Reisin E, Ritz E, Schernthaner G, Spitalowitz S, Tindall H, Rodby RA, Lewis EJ. 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; 16:3027–3037. **EC**
426. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, de Zeeuw D, Shahinfar S, Toto R, Levey AS, 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; 139:244–252. **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; 317:703–713. **EA**
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; 355:253–259. **EA**
429. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, Wright AD, Turner RC, Holman RR. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *Br Med J* 2000; 321: 412–429. **EO**
430. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* 1997; 349:1857–1863. **EA**
431. Mann JF, Gerstein HC, Yi QL, Franke J, Lonn EM, Hoogwerf BJ, Rashkow A, Yusuf S, 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; 42:936–942. **EA**
432. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, Rubis N, Gherardi G, Arnoldi F, Ganeva M, Ene-Iordache B, Gaspari F, Perna A, Bossi A, Trevisan R, Dodesini AR, Remuzzi G, Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351:1941–1951. **EA**
433. Mogensen CE, Viberti G, Halimi S, Ritz E, Ruilope L, Jermendy G, Widimsky J, Sareli P, Taton J, Rull J, Erdogan G, De Leeuw PW, Ribeiro A, Sanchez R, Mechmeche R, Nolan J, Sirotiakova J, Hamani A, Scheen A, Hess B, Luger A, Thomas SM, Preterax in Albuminuria Regression (PREMIER) Study Group. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes: Preterax in albuminuria regression: PREMIER. *Hypertension* 2003; 41:1063–1071. **EA**
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; 329:1456–1462. **EA**
435. Parving H-H, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:870–878. **EA**
436. Schjoedt KJ, Rossing K, Juhl TR, Boomsma F, Tarnow L, Rossing P, Parving HH. Beneficial impact of spironolactone on nephrotic range albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2006; 70: 536–542. **EA**

437. Voyaki SM, Staessen JA, Thijs L, Wang JG, Efstratopoulos AD, Birkenhager WH, de Leeuw PW, Leonetti G, Nachev C, Rodicio JL, Tuomilehto J, Fagard R, 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: 511–519. [EA](#)
438. Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT Jr, Whelton PK, Barzilay J, Batuman V, Eckfeldt JH, Farber M, Henriquez M, Kopyt N, Louis GT, Saklayen M, Stanford C, Walworth C, Ward H, Wiegmann T. 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; 165:936–946. [EC](#)
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–S49. [EA](#)
440. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlöf B, Snapinn SM, Wan Y, Lyle PA. 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. [EC](#)
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; 106:672–678. [EA](#)
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: 2055–2061. [EA](#)
443. White WB, Duprez D, St Hillaire R, Krause S, Roniker B, Kuse-Hamilton J, Weber MA. Effects of the selective aldosterone blocker eplerenone versus the calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension. *Hypertension* 2003; 41:1021–1026. [EA](#)
444. Dalla Vestra M, Pozza G, Mosca A, Grazioli V, Lapolla A, Fioretto P, Crepaldi G. 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: 259–266. [EA](#)
445. Marre M, Puig JG, Kokot F, Fernandez M, Jermendy G, Opie L, Moyseev V, Scheen A, Ionescu-Tirgoviste C, Saldanha MH, Halabe A, Williams B, Mion Junior D, Ruiz M, Hermansen K, Tuomilehto J, Finizola B, Gallois Y, Amouyel P, Ollivier JP, Asmar R. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J Hypertens* 2004; 22:1613–1622. [EA](#)
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: 117–124. [EA](#)

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. **EA**
448. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, Cooper ME. 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. *Br Med J* 2000; 321:1440–1444. **EA**
449. Andersen NH, Poulsen PL, Knudsen ST, Poulsen SH, Eiskjaer H, Hansen KW, Helleberg K, Mogensen CE. Long-term dual blockade with candesartan and lisinopril in hypertensive patients with diabetes: the CALM II study. *Diabetes Care* 2005; 28:273–277. **EA**
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; 68:1190–1198. **EA**
452. Schmieder RE, Klingbeil AU, Fleischmann EH, Veelken R, Delles C. Additional antiproteinuric effect of ultrahigh dose candesartan: a doubleblind, randomized, prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:3038–3045. **EA**
453. Kannel WB, Wilson PW, Zhang TJ. The epidemiology of impaired glucose tolerance and hypertension. *Am Heart J* 1991; 121:1268–1273. **EO**
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; 16:434–444. **EC**
455. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006; 24:3–10. **RV**
456. Norris K, Bourgoigne J, Gassman J, Hebert L, Middleton J, Phillips RA, Randall O, Rostand S, Sherer S, Toto RD, Wright JT Jr, Wang X, Greene T, Appel LJ, Lewis J, AASK Study Group. Cardiovascular outcomes in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Trial. *Am J Kidney Dis* 2006; 48:739–751. **EA**
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; 21:1563–1574. **EA**
458. Opie LH, Schall R. Old antihypertensives and new diabetes. *J Hypertens* 2004; 22:1453–1458. **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. **EC**
460. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369:201–207. **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; 42:705–708. **EA**
462. Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, Pogue J, Bosch J, Wolffenbuttel BH, Zinman B, HOPE Study Investigators. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA* 2001; 286:1882–1885. **EA**
463. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Yusuf S, Pocock S, CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362:759–766. **EA**
464. DREAM Trial Investigators; Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, Pogue J, Sheridan P, Dagenais G, Diaz R, Avezum A, Lanus F, Probstfield J, Fodor G, Holman RR. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2006; 355:1551–1562. **EA**
465. Howard BV, Rodriguez BL, Bennett PH, Harris MI, Hamman R, Kuller LH, Pearson TA, Wylie-Rosett J. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular disease: Writing Group I: epidemiology. *Circulation* 2002; 105:132–137. **RV**
466. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S. Diabetes and cardiovascular events in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 33:1130–1134. **EO**
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. *Br Med J* 2003; 326:681. **EO**
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; 26:848–854. **EC**
469. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, Filippucci L, Norgiolini S, Bracco C, Porcellati C. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension* 2004; 43:963–969. **EO**
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; in press. **EO**
471. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risk of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994; 50:272–298. **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; 96:39F–44F. **EA**
473. Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB, Hunsicker LG, Braden G, Champion de Crespigny PJ, DeFerrari G, Drury P, Locatelli F, Wiegmann TB, Lewis EJ. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:281–287. **EO**

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 Int Med* 2001; 134:370–379. **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; 60:228–234. **EO**
476. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, Weber MA, Michelson EL, Kaciroti N, Black HR, Grimm RH Jr, Messerli FH, Oparil S, Schork MA, Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) Study Investigators. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med* 2006; 354:1685–1697. **EA**
477. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh JH, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork MA, Smith B, Zanchetti A. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004; 363:2049–2051. **EC**
478. Pepine CJ, Kowey PR, Kupfer S, Kolloch RE, Benetos A, Mancia G, Coca A, Cooper-DeHoff RM, Handberg E, Gaxiola E, Sleight P, Conti CR, Hewkin AC, Tavazzi L, INVEST Investigators. Predictors of adverse outcome among patients with hypertension and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:547–551. **EO**
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; 21:1635–1640. **EO**
480. Arima H, Chalmers J, Woodward M, Anderson C, Rodgers A, Davis S, Macmahon S, Neal B, PROGRESS Collaborative Group. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens* 2006; 24:1201–1208. **EO**
481. Zanchetti A, Hansson L, Clement D, Elmfeldt D, Julius S, Rosenthal T, Waeber B, Wedel H, 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. **EC**
482. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *Br Med Journal* 1999; 318:1730–1737. **MA**
483. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, Atkinson CS, Tu W, Maglione M, Rhodes S, Barrett M, Fonarow GC, Greenberg B, Heidenreich PA, Knabel T, Konstam MA, Steimle A, Warner Stevenson L. 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; 41:1529–1538. **MA**
484. Sega 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. **EO**
485. Mancia G, Parati G. Office compared with ambulatory blood pressure in assessing response to antihypertensive treatment: a meta-analysis. *J Hypertens* 2004; 22:435–445. **MA**
486. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A, Kolloch R, Benetos A, Pepine CJ. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 2006; 144:884–893. **EO**

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; 136:438–448. **MA**
488. Samuelsson OG, Wilhelmsen 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; 8:547–555. **EO**
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; 5:489–498. **EO**
490. Staessen J, Bulpitt C, Clement D, De Leeuw P, Fagard R, Fletcher A, Forette F, Leonetti G, Nissinen A, O'Malley K. 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. *Br Med J* 1989; 298:1552–1556. **EC**
491. Bonet S, Agusti A, Arnau JM, Vidal X, Diogene E, Galve E, Laporte JR. 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; 160:621–627. **MA**
492. Mancia G, Grassi G. Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials. *J Hypertens* 2002; 20:1461–1464. **RV**
493. Mancia G, Brown M, Castaigne A, de Leeuw P, Palmer CR, Rosenthal T, Wagener G, Ruilope LM, INSIGHT. Outcomes with nifedipine GITS or Co-amilozide in hypertensive diabetics and nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension (INSIGHT). *Hypertension* 2003; 41:431–436. **EA**
494. Ambrosioni E. Pharmacoeconomic challenges in disease management of hypertension. *J Hypertens* 2001; 19 (Suppl 3):S33–S40. **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; 25:704–712. **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, Wedel H. Risk assessment and treatment benefit in intensively treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Hypertens* 2001; 19:819–825. **EO**
498. Zanchetti A. Costs of implementing recommendations on hypertension management given in recent guidelines. *J Hypertens* 2003; 21:2207–2209. **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; 7:324–326. **RV**

500. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook SW, Williams B, Ford GA. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomised controlled trials. *J Hypertens* 2006; 24:215–233.
501. Haynes RB, McDonald HP, Garg AX. Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. *JAMA* 2002; 288:2880–2883
502. Groppelli A, Giorgi DM, Omboni S, Parati G, Mancia G. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *J Hypertens* 1992; 10:495–499
503. Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA, Bolla GB, Giannattasio C, Marabini M, Del Bo A, Mancia G. Mechanisms responsible for sympathetic activation by cigarette smoking in humans. *Circulation* 1994; 90:248–253
504. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Hausberg M, Cooley RL, Winniford MD, Davison DE, Somers VK. Cigarette smoking increases sympathetic outflow in humans. *Circulation* 1998; 98:528–534
505. Seltzer CC. Effect of smoking on blood pressure. *Am Heart J* 1974; 87:558–564
506. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Zampi I, Battistelli M, Gattobigio R, Sacchi N, Porcellati C. Cigarette smoking, ambulatory blood pressure and cardiac hypertrophy in essential hypertension. *J Hypertens* 1995; 13:1209–1215. **EO**
507. Mann SJ, James GD, Wang RS, Pickering TG. Elevation of ambulatory systolic blood pressure in hypertensive smokers. A case-control study. *JAMA* 1991; 265:2226–2228. **EO**
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; 5:271–274
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 and pulmonary function. *J Hypertens* 1997; 15:245–249. **EO**
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; 37:187–193. **EO**
511. Omvik P. How smoking affects blood pressure. *Blood Press* 1996; 5: 71–77. **RV**
512. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *Br Med J* 1994; 309:901–911. **EO**
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; 313:1511–1514. **EO**
514. Manson JE, Tosteson H, Ridker PM, Satterfield S, Hebert P, O'Connor GT, Buring JE, Hennekens CH. The primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 326:1406–1416
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; 160:939–944. **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; 83:1194–1201. **EO**
517. Silagy C, Mant D, Fowler G, Lodge M. Meta-analysis on efficacy of nicotine replacement therapies in smoking cessation. *Lancet* 1994; 343:139–142. **MA**

518. Tonstad S, Farsang C, Klaene G, Lewis K, Manolis A, Perruchoud AP, Silagy C, van Spiegel PI, Astbury C, Hider A, Sweet R. Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multicentre, randomised study. *Eur Heart J* 2003; 24:946–955. **EA**
519. Nides M, Oncken C, Gonzales D, Rennard S, Watsky EJ, Anziano R, Reeves KR. 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; 166:1561–1568. **EA**
520. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *Br Med J* 1997; 315:973–980. **RV**
521. Stranges S, Bonner MR, Fucci F, Cummings KM, Freudenheim JL, Dorn JM, Muti P, Giovino GA, Hyland A, Trevisan M. 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; 166:1961–1967. **EO**
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. *Br Med J* 1999; 319:1523–1528. **MA**
523. Fillmore KM, Kerr WC, Stockwell T, Chikritzhs T, Bostrom A. Moderate alcohol use and reduced mortality risk: Systematic error in prospective studies. *Addiction Research & Theory* 2006; 14:101–132. **RV**
524. Puddey IB, Beilin LJ, Rakie V. Alcohol, hypertension and the cardiovascular system: a critical appraisal. *Addiction Biol* 1997; 2: 159–170. **RV**
525. Wannamethee SG, Shaper AG. Patterns of alcohol intake and risk of stroke in middle-aged British men. *Stroke* 1996; 27:1033–1039. **EO**
526. Puddey IB, Beilin LJ, Vandongen R. Regular alcohol use raises blood pressure in treated hypertensive subjects. A randomised controlled trial. *Lancet* 1987; 1:647–651. **EA**
527. Law MR. Epidemiologic evidence on salt and blood pressure. *Am J Hypertens* 1997; 10 (Suppl 5):S42–S45. **RV**
528. Joint WHO/FAO Expert report on diet, nutrition and the prevention of chronic disease. Executive Summary. 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–S651. **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; 279:1383–1391. **MA**
531. He FJ, MacGregor GA. How far should salt intake be reduced? *Hypertension* 2003; 42:1093–1099. **RV**
532. Robertson JIJ. 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 and Medical Research Council. Dietary Salt Study Management Committee. Effects of replacing sodium intake in subjects on a low sodium diet: crossover study. *Clin Exp Hypertens* 1989; A11:1011–1024
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; 38:321–325. **EO**
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; 106:1957–1961
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; 29:802–807
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. **G/OE**
538. Otten J, Pitzel H, Hellwig J, Meyers LD. The dietary reference intakes: the essential guide to nutrient requirements.. Washington DC: National Academies Press; 2006. **RV**
539. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER 3rd, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH; 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. **EA**
540. Morris MC, Sacks F, Rosner B. Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. *Circulation* 1993; 88:523–533. **MA**
541. Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE, Donders AR, Kok FJ. Blood pressure response to fish oil supplementation: metaregression analysis of randomized trials. *J Hypertens* 2002; 20:1493–1499. **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; 153:1429–1438. **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; 21:785–796. **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. **EA**
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; 15:691–696. **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; 92:335–340. **EO**

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; 292:2482–2490. **EO**
549. Margetts BM, Beilin LJ, Vandongen R, Armstrong BK. Vegetarian diet in mild hypertension: a randomised controlled trial. *Br Med J* 1986; 293:1468–1471. **EA**
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; 32:710–717. **EO**
551. Daniels SR, Kimball TR, Khoury P, Witt S, Morrison JA. Correlates of the hemodynamic determinants of blood pressure. *Hypertension* 1996; 28:37–41. **EO**
552. Stamler J. Epidemiologic findings on body mass and blood pressure in adults. *Ann Epidemiol* 1991; 1:347–362. **EO**
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; 42:878–884. **MA**
554. Stevens VJ, Corrigan SA, Obarzanek E, Bernauer E, Cook NR, Hebert P, Mattfeldt-Beman M, Oberman A, Sugars C, Dalcin AT. Weight loss intervention in phase 1 of the Trials of Hypertension Prevention. The TOHP Collaborative Research Group. *Arch Intern Med* 1993; 153: 849–858. **EC**
555. Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, Lee IM, Appel LJ, Smith West D, Milas NC, Mattfeldt-Beman M, Belden L, Bragg C, Millstone M, Raczynski J, Brewer A, Singh B, Cohen J, 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. **EA**
556. Huang Z, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Stampfer MJ, Speizer FE, Colditz GA. Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann Intern Med* 1998; 128:81–88. **EO**
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 high-normal blood pressure. The Trials of Hypertension Prevention, phase II. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. *Arch Intern Med* 1997; 157:657–667. **EA**
558. Langford HG, Blaufox MD, Oberman A, Hawkins CM, Curb JD, Cutter GR, Wassertheil-Smoller S, Pressel S, Babcock C, Abernethy JD. Dietary therapy slows the return of hypertension after stopping prolonged medication. *JAMA* 1985; 253:657–664. **EA**
559. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WH Jr, Kostis JB, Kumanyika S, Lacy CR, Johnson KC, Folmar S, Cutler JA. 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; 279:839–846. **EA**
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: 533–537. **EO**
561. Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension* 2005; 46:667–675. **EO**
562. Fagard RH. Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33: S484–S492. **EO**

563. Cornelissen VA, Fagard RH. Effect of resistance training on resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2005; 23:251–259. **MA**
564. Jennings GL. Exercise and blood pressure: Walk, run or swim? *J Hypertens* 1997; 15:567–569. **RV**
565. Stringer WW, Wasserman K. Statement on exercise: American College of Chest Physicians/American Thoracic Society—exercise for fun or profit? *Chest* 2005; 127:1072–1073. **G/OE**
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; 12:326–331. **G/OE**
567. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, Fadel B, Hagan V, Lee BK, Hlatky MA. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA* 1999; 281: 1927–1936. **MA**
568. Sharma AM, Pischon T, Hardt S, Kunz I, Luft FC. Hypothesis: Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: a systematic analysis. *Hypertension* 2001; 37:250–254. **RV**
569. Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K, Olsen MH, Wachtell K, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Aurup P, Edelman JM, Snapinn S, For the LIFE study group. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens* 2002; 20: 1879–1886. **EA**
570. Kjeldsen SE, Julius S, Mancia G, McInnes GT, Hua T, Weber MA, Coca A, Ekman S, Girerd X, Jamerson K, Larochelle P, MacDonald TM, Schmieder RE, Schork MA, Stolt P, Viskoper R, Widimsky J, Zanchetti A, 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; 24:1405–1412. **EA**
571. Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A, Spark P, Lukas MA, Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Remme W, Scherhaug A. 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, in press. **EA**
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: 1397–1403. **EA**
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: 825–831. **EC**
574. Van Zwieten PA. Centrally acting antihypertensive drugs. In: Mancia G, Chalmers J, Julius S, Saruta T, Weber M, editors. *Manual of Hypertension*. London: Churchill Livingstone; 2002. pp. 401–410. **RV**
575. Zannad F. Aldosterone antagonist therapy in resistant hypertension. *J Hypertens* 2007; 25:747–750. **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; 283:1967–1975. **EA**
577. Nguyen G. Renin/prorenin receptors. *Kidney Int* 2006; 69: 1503–1506. **RV**
578. Villamil A, Chrysant SG, Calhoun D, Schober B, Hsu H, Matrisciano-Dimichino L, Zhang J. Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. *J Hypertens* 2007; 25:217–226. **EA**
579. O'Brien E, Barton J, Nussberger J, Mulcahy D, Jensen C, Dicker P, Stanton A. 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; 49:276–284. **EA**
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; 111:1012–1018. **EA**
581. Pilz B, Shagdarsuren E, Wellner M, Fiebeler A, Dechend R, Gratzke P, Meiners S, Feldman DL, Webb RL, Garredts IM, Jan Danser AH, Luft FC, Muller DN. Aliskiren, a human renin inhibitor, ameliorates cardiac and renal damage in double-transgenic rats. *Hypertension* 2005; 46:569–576
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: 1098–1104. **EO**
583. Ruilope LM, Agabiti-Rosei E, Bakris GL, Mancia G, Poulter NR, Taddei S, Unger T, Volpe M, Waeber B, Zannad F. 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; 21:973–985. **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; 16:1685–1691
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: 1691–1699. **EO**
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. *Br Med J* 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; 8:189–192. **EA**
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; 14:241–247. **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; 353:2008–2013. **EO**
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; 123:481–487. **EO**
592. Helderma JH, Elahi D, Andersen DK, Raizes GS, Tobin JD, Shockey D, Andres R. Prevention of the glucose intolerance of thiazide diuretics by maintenance of body potassium. *Diabetes* 1983; 32:106–111. **EO**
593. Conn JW. Hypertension, the potassium ion and impaired carbohydrate tolerance. *N Engl J Med* 1965; 273:1135–1143. **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; 20:125–130. **EA**
595. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA, 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; 362:767–771. **EA**
596. Giannattasio C, Achilli F, Failla M, Capra A, Vincenzi A, Valagussa F, Mancina G. Radial, carotid and aortic distensibility in congestive heart failure: effects of high-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor or low-dose association with angiotensin type 1 receptor blockade. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1275–1282. **EO**
597. Bangalore S, Kamalakkannan G, Panjath G, Messerli FH. Fixed-dose combination improves medication compliance: a meta-analysis. *J Clin Hypertens* .2006; 8 (suppl A): A72 (abstract). **MA**
598. Jamerson KA, Bakris GL, Wun CC, Dahlof B, Lefkowitz M, Manfreda S, Pitt B, Velazquez EJ, Weber MA. 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. **EA**
599. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, Schron E, Ekblom T, Fagard R, Casiglia E, Kerlikowske K, Coope J. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 1999; 353:793–796. **MA**
600. Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J, Dumitrascu DL, Gil-Extremera B, Nachev C, Nunes M, Peters R, Staessen JA, Thijs L, Hypertension in the Very Elderly Trial Working Group. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens* 2003; 21:2409–2417. **EA**
601. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? *JAMA* 1998; 279: 1903–1907. **MA**
602. Kjeldsen SE, Dahlof B, Devereux RB, Julius S, Aurup P, Edelman J, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Snapinn S, Wedel H, 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; 288:1491–1498. **EC**

603. Papademetriou V, Farsang C, Elmfeldt D, Hofman A, Lithell H, Olofsson B, Skoog I, Trenkwalder P, Zanchetti A, Study on Cognition and 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; 44:1175–1180. **EC**
604. Lakatta EG. Deficient neuroendocrine regulation of the cardiovascular system with advancing age in healthy humans. *Circulation* 1993; 87:631–636. **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; 20:1297–1302. **EO**
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; 159:2004–2009. **EO**
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, in press. **EO**
608. Mogensen CE. Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *Br Med J* 1982; 285:685–688. **EO**
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–S25. **RV**
610. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH, 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; 364:685–696. **EA**
611. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, Sleight P, Lonn E, Rangoonwala B, Davies R, Ostergren J, Probstfield J, HOPE Investigators. Heart outcomes prevention evaluation. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *Br Med J* 2002; 324:699–701. **EA**
612. Trenkwalder P, Elmfeldt D, Hofman A, Lithell H, Olofsson B, Papademetriou V, Skoog I, Zanchetti A, The Study on Cognition and 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; 14:31–37. **EC**
613. Bath P, Chalmers J, Powers W, Beilin L, Davis S, Lenfant C, Mancia G, Neal B, Whitworth J, Zanchetti A, International Society of Hypertension Writing Group. International Society of Hypertension (ISH): statement on the management of blood pressure in acute stroke. *J Hypertens* 2003; 21:665–672. **G/OE**
614. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Berger J, Zidek W, Treib J, Einhaupl K, Diener HC, Dominiak P, Acute Candesartan Cilxetil Therapy in Stroke Survivors Study Group. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilxetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003; 34:1699–1703. **EA**
615. COSSACS Trial Group. COSSACS (Continue or Stop post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study): rationale and design. *J Hypertens* 2005; 23:455–458. **EA**

616. Potter J, Robinson T, Ford G, James M, Jenkins D, Mistri A, Bulpitt C, Drummond A, Jagger C, Knight J, Markus H, Beevers G, Dewey M, Lees K, Moore A, Paul S, The CHHIPS Trial Group. CHHIPS (Controlling Hypertension and Hypotension Immediately Post-Stroke) Pilot Trial: rationale and design. *J Hypertens* 2005; 23:649–655. **EA**
617. van Dijk EJ, Breteler MM, Schmidt R, Berger K, Nilsson LG, Oudkerk M, Pajak A, Sans S, de Ridder M, Dufouil C, Fuhrer R, Giampaoli S, Launer LJ, Hofman A, CASCADE Consortium. The association between blood pressure, hypertension, and cerebral white matter lesions: cardiovascular determinants of dementia study. *Hypertension* 2004; 44:625–630. **EO**
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; 34:1126–1129. **EO**
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; 348:1215–1222. **EO**
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; 20:519–524. **EO**
621. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol* 2005; 4:487–499. **RV**
622. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000; 13 (Suppl 1):S3–S10. **RV**
623. Yap YG, Duong T, Bland JM, Malik M, Torp-Pederson C, Kober L, Connolly SJ, Gallagher MM, Camm AJ. Prognostic value of blood pressure measured during hospitalization after acute myocardial infarction: an insight from survival trials. *J Hypertens* 2007; 25: 307–313. **EO**
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; 33:951–958. **EO**
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, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362:777–781
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; 82:2N–9N. **EO**
628. Hankey GJ. Preventable stroke and stroke prevention. *J Thromb Haemost* 2005; 3:1638–1645. **RV**
629. Lip GY, Frison L, Grind M. Effect of hypertension on anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2007; 28:752–759. **EO**
630. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, Connolly SJ. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1832–1839. **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; 39:794–798. [EO](#)
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; 24:413–422. [EO](#)
634. Franklin SS, Gustin W 4th, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, Levy D. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997; 96:308–315. [EO](#)
635. Wilson PW, Castelli WP, Kannel WB. Coronary risk prediction in adults (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1987; 59:91G–94G. [RV](#)
636. Zanchetti A, Julius S, Kjeldsen S, McInnes GT, Hua T, Weber M, Laragh JH, Plat F, Battegay E, Calvo-Vargas C, Cieslinski A, Degaute JP, Holwerda NJ, Kobalava J, Pedersen OL, Rudyatmoko FP, Siamopoulos KC, Storset O. 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; 24:2163–2168. [EC](#)
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; 15:1063–1068. [EO](#)
638. Chasan-Taber L, Willett WC, Manson JAE, Spiegelman D, Hunter DJ, Curhan G, Colditz GA, Stampfer MJ. Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation* 1996; 94:483–489. [EO](#)
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; 90:571–575. [EO](#)
640. Woods JW. Oral contraceptives and hypertension. *Hypertension* 1998; 11:II11–II15. [RV](#)
641. Kawano H, Motoyama T, Kugiyama K, Hirashima O, Ohgushi M, Fujii H, Ogawa H, Yasue H. Gender difference in improvement of endothelium-dependent vasodilation after estrogen supplementation. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:914–919. [EO](#)
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. [EO](#)
643. Giannattasio C, Failla M, Grappiolo A, Stella ML, Del Bo A, Colombo M, Mancia G. Fluctuations of radial artery distensibility throughout the menstrual cycle. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:1925–1929
644. Ribstein J, Halimi J-M, Guilhem du Cailar, Mimran A. Renal characteristics and effect of angiotensin suppression in oral contraceptive users. *Hypertension* 1999;33:90–95.
645. Inman WHW, Vessey MP. Investigation of deaths from pulmonary, coronary, and cerebral thrombosis and embolism in women of childbearing age. *BMJ* 1968; 2:193–199. [EO](#)
646. Vessey MP, Doll R. Investigation of the relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease. *BMJ* 1968; 2: 199–205. [EO](#)

647. Masi AT, Dudgate M. Cerebrovascular disease associated with the use of oral contraceptives: a review of the English-language literature. *Ann Intern Med* 1970; 72:111–121. **RV**
648. Han W-S, Ray J, Wai EK, Ginsburg S, Hannah ME, Corey PN, Ginsberg JS. Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives. A critical evaluation of the evidence. *Arch Intern Med* 2004; 164:741–747. **MA**
649. Curtis KM, Mohllajee AP, Martins SL, Peterson HB. Combined oral contraceptive use among women with hypertension: a systematic review. *Contraception* 2006; 73:179–188. **MA**
650. Gomes MP, Deitcher SR. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy. *Arch Intern Med* 2004; 164:1965–1976. **EO**
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; 23:2269–2276. **EO**
653. Shelley JM, Green A, Smith AM, Dudley E, Dennerstein L, Hopper J, Burger H. Relationship of sex hormones to lipids and blood pressure in mid-aged women. *Ann Epidemiol* 1998; 8:39–45. **EO**
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–S616. **EO**
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; 11:507–514. **EO**
656. Casiglia E, d’Este D, Ginocchio G, Colangeli G, Onesto C, Tramontin P, Ambrosio GB, Pessina AC. 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: 729–736. **EO**
657. Lindqvist O, Bengtsson C. Serum lipids, arterial blood pressure and body weight in relation to the menopause: results from a population study of women in Göteborg, Sweden. *Scand J Clin Invest* 1980; 40:629–636. **EO**
658. Torng PL, Su TC, Sung FG, Chien KL, Huang SC, Chon SN, Lee YT. Effects of menopause on intraindividual changes in serum lipids, blood pressure and body weight: the Chin-Shan community cardiovascular cohort study. *Atherosclerosis* 2002; 161:409–415. **EO**
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. **EA**
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. **EO**
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; 153:1201–1209. **EO**

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; 153:73–79. **EO**
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; 135:229–238. **EO**
664. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. 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; 280:605–613. **EA**
665. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kopperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J, 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; 288:321–333. **EA**
666. Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, LambertsQ, Suckling JA and the Cochrane HT Study Group. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane database of Systematic Reviews* 2005. Issue 3. Art No CD004143. DOI 10.1002/1465868.CD004143.pub2. **MA**
667. Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG, Collins P, Daly C, Graham I, Jonsson B, Schenck-Gustafsson K, Tendera M. Cardiovascular disease in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27:994–1005. **G/OE**
668. Consensus Report: National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:1689–1712. **G/OE**
669. Levine RJ, Ewell MG, Hauth JC, Curet LB, Catalano PM, Morris CD, Choudhary G, Sibai BM. Should the definition of preeclampsia include a rise in diastolic blood pressure of >15 mm Hg to a level >90 mm Hg in association with proteinuria? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:787–792. **G/OE**
670. Staessen JA, Asmar R, De Buyzere M, Imai Y, Parati G, Shimada K, Stergiou G, Redon J, Verdecchia P, Participants of the 2001 Consensus Conference on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. Task Force II: blood pressure measurement and cardiovascular outcome. *Blood Press Monit* 2001; 6:355–370. **G/OE**
671. Churchill D, Perry IJ, Beevers DG. Ambulatory blood pressure in pregnancy and fetal growth. *Lancet* 1997; 349:7–10. **EO**
672. Penny JA, Halligan AW, Shennan AH, Lambert PC, Jones DR, de Swiet M, Taylor DJ. Automated, ambulatory, or conventional blood pressure measurement in pregnancy: which is the better predictor of severe hypertension? *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:521–526. **EO**
673. Perry IJ, Stewart BA, Brockwell J, Khan M, Davies P, Beevers DG, Luesley DM. Recording diastolic blood pressure in pregnancy. *Br Med J* 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; 347:139–142. **EO**

675. Higgins JR, de Swiet M. Blood pressure measurement and classification in pregnancy. *Lancet* 2001; 357:131–135
676. Task Force Members, Oakley C, Child A, Lung B, Persbitero P, Tornos, Klein W, Garcia MAA, Blomstrom-Lundqvist C, de Backer G, Dargie H, Deckers J, Flather M, Hradec J, Mazzotta G, Oto A, Parkhomenko A, Silber S, Torbicki A, Trappe H-J, Dean V, Pourmeyrol-Jumeau D. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2003; 24:761–781. [G/OE](#)
677. Moutquin J-M, Garner PR, Burrows RF, Rey E, Helewa ME, Lange IR, Rabkin SW. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 2. Nonpharmacologic management and prevention of hypertensive disorders in pregnancy. *Can Med Assoc J* 1997; 157:907–919. [G/OE](#)
678. Atallah AN, Hofmeyr GJ, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems (Cochrane Review). In: *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 of fish oil supplementation in high risk pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107:382–395. [EA](#)
680. Knight M, Duley L, Henderson-Smart DJ, King JF. Antiplatelet agents and pre-eclampsia (Cochrane Review). In: *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; 4:227–237. [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; 162:960–967. [EA](#)
683. Gruppo di Studio Ipertensione in Gravidanza. Nifedipine versus expectant management in mild to moderate hypertension in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:718–722. [EA](#)
684. De Swiet M. Maternal blood pressure and birthweight. *Lancet* 2000; 355:81–82. [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. *Br Med J* 1999; 318:1332–1336. [G/OE](#)
687. Coppage KH, Sibai BM. Treatment of hypertensive complications in pregnancy. *Current Pharm Design* 2005; 11:749–757. [RV](#)
688. Lydakis C, Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Atenolol and fetal growth in pregnancies complicated by hypertension. *Am J Hypertension* 1999; 12:541–547. [EO](#)
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; 359:1877–1890. [EA](#)
690. Paradisi G, Biaggi A, Savone R, Ianniello F, Tomei C, Caforio L, Caruso A. Cardiovascular risk factors in healthy women with previous gestational hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1233–1238. [EO](#)

691. Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, Sunderland S, Campbell DM, Hannaford P, Smith WC. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *Br Med J* 2003; 326:845–851. [EO](#)
692. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288:2709–2716. [EO](#)
693. Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, Pyorala K, Kjekshus J, Pedersen TR, Beere PA, Gotto AM, Clearfield M, 4S Group and 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; 93:136–141. [EO](#)
694. Dekker JM, Girman C, Rhodes T, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM, Heine RJ. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation* 2005; 112:666–673. [EO](#)
695. Resnick HE, Jones K, Ruotolo G, Jain AK, Henderson J, Lu W, Howard BV. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic American Indians: the Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2003; 26:861–867. [EO](#)
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; 28:2013–2018. [EO](#)
697. Mule` G, Nardi E, Cottone S, Cusimano P, Volpe V, Piazza G, Mongiovi R, Mezzatesta G, Andronico G, Cerasola G. Influence of metabolic syndrome on hypertension-related target organ damage. *J Intern Med* 2005; 257:503–513. [EO](#)
698. Leoncini G, Ratto E, Viazzi F, Vaccaro V, Parodi D, Parodi A, Falqui V, Tomolillo C, Deferrari G, Pontremoli R. Metabolic syndrome is associated with early signs of organ damage in nondiabetic, hypertensive patients. *J Intern Med* 2005; 257:454–460. [EO](#)
699. Cuspidi C, Meani S, Fusi V, Severgnini B, Valerio C, Catini E, Leonetti G, Magrini F, Zanchetti A. Metabolic syndrome and target organ damage in untreated essential hypertensives. *J Hypertens* 2004; 22:1991–1998. [EO](#)
700. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Mannarino MR, Savarese G, Pucci G, Franklin SS, Mannarino E. Metabolic syndrome is associated with aortic stiffness in untreated essential hypertension. *Hypertension* 2005; 45:1978–1982. [EO](#)
701. de Simone G, Palmieri V, Bella JN, Celentano A, Hong Y, Oberman A, Kitzman DW, Hopkins PN, Arnett DK, Devereux RB. Association of left ventricular hypertrophy with metabolic risk factors: the HyperGEN study. *J Hypertens* 2002; 20:323–331. [EO](#)
702. Schillaci G, Pirro M, Pucci G, Mannarino MR, Gemelli F, Siepi D, Vaudo G, Mannarino E. Different impact of the metabolic syndrome on left ventricular structure and function in hypertensive men and women. *Hypertension* 2006; 47:881–886. [EO](#)

703. Cuspidi C, Meani S, Fusi V, Valerio C, Catini E, Sala C, Sampieri L, Magrini F, Zanchetti A. 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; 23:875–882. **EO**
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; 44:1232–1238. **EO**
705. Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Fusi V, Catini E, Sala C, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure, target organ damage and left atrial size in never-treated essential hypertensive individuals. *J Hypertens* 2005; 23:1589–1595. **EO**
706. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111:1805–1812. **RV**
707. Nesto R. C-reactive protein, its role in inflammation, Type 2 diabetes and cardiovascular disease, and the effects of insulinsensitizing treatment with thiazolidinediones. *Diabet Med* 2004; 21:810–817. **RV**
708. Mancia G, Bousquet P, Elghozi JL, Esler M, Grassi G, Julius S, Reid J Van, Zwieter PA. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. *J Hypertens* 2007; in press. **RV**
709. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults—the evidence report. National Institutes of Health. *Obes Res* 1998; 2(suppl 6):51S–209S. **G/OE**
710. Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ, Erdman JW Jr, Kris-Etherton P, Goldberg IJ, Kotchen TA, Lichtenstein AH, Mitch WE, Mullis R, Robinson K, Wylie-Rosett J, St Jeor S, Suttie J, Tribble DL, Bazzarre TL. AHA Dietary Guidelines: revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation* 2000; 102:2284–2299. **G/OE**
711. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, Berra K, Blair SN, Costa F, Franklin B, Fletcher GF, Gordon NF, Pate RR, Rodriguez BL, Yancey AK, Wenger NK, American Heart Association Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and 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; 107:3109–3116. **G/OE**
712. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM, 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. **EA**
713. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukkaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M, 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; 344:1343–1350. **EA**

714. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, Fowler S, 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; 142:611–619. **EA**
715. Pischon T, Sharma AM. Use of beta-blockers in obesity hypertension: potential role of weight gain. *Obes Rev* 2001; 2:275–280. **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; 11:1258–1265. **RV**
717. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, Lubsen J, Lutiger B, Metra M, Remme WJ, Torp-Pedersen C, Scherhag A, Skene A, 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. **EA**
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; 46:821–826. **MA**
719. Rocchini AP. Obesity hypertension, salt sensitivity and insulin resistance. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2000; 10:287–294. **RV**
720. Bakris G, Molitch M, Hewkin A, Kipnes M, Sarafidis P, Fakouhi K, Bacher P, Sowers J, STAR Investigators. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29:2592–2597
721. Zillich AJ, Garg J, Basu S, Bakris GL, Carter BL. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension* 2006; 48:219–224. **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; 22:2253–2261. **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; 109:2054–2057
725. DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators; Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, Hanefeld M, Hoogwerf B, Laakso M, Mohan V, Shaw J, Zinman B, Holman RR. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368:1096–1105. **EA**

726. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Koranyi L, Laakso M, Mookan M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Scherthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J, PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1279–1289. **EA**
727. Sarafidis PA, Nilsson PM. The effects of thiazolidinediones on blood pressure levels - a systematic review. *Blood Press* 2006; 15:135–150. **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; 365:1389–1397. **EA**
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; 353:2121–2134. **EA**
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; 295:761–775. **EA**
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; 368:1160–1172. **EA**
732. ClinicalTrials.gov.CRESCENDO: comprehensive rimonabant evaluation study of cardiovascular endpoints and outcomes. December 2005: <http://clinicaltrials.gov/>. **EA**
733. Deedwania P, Barter P, Carmena R, Fruchart JC, Grundy SM, Haffner S, Kastelein JJ, LaRosa JC, Schachner H, Shepherd J, Waters DD. 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; 368:919–928. **EA**
734. Wing RR, Phelan S. Long-term weight loss maintenance. *Am J Clin Nutr* 2005; 82 (1 Suppl):222S–225S. **RV**
735. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Michev I, Salerno M, Fusi V, Severgnini B, Meani S, Magrini F, Zanchetti A. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens* 2001; 19:2063–2070. **EO**
736. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, Leung RS, Bradley TD. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001; 19:2271–2277. **EO**
737. Parati G, Ongaro G, Bonsignore MR, Glavina F, Di Rienzo M, Mancia G. Sleep apnoea and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11:201–214. **RV**
738. Narkiewicz K, Wolf J, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Obstructive sleep apnea and hypertension. *Curr Cardiol Rep* 2005; 7:435–440. **RV**

739. Baguet JP, Narkiewicz K, Mallion JM. Update on hypertension management: obstructive sleep apnea and hypertension. *J Hypertens* 2006; 24:205–208. **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, Pratt JH. Improvement in blood pressure with inhibition of the epithelial sodium channel in blacks with hypertension. *Hypertension* 2005; 46:481–487. **EA**
742. Lane DA, Shah S, Beevers DG. Low-dose spironolactone in management of resistant hypertension: a surveillance study. *J Hypertens* 2007; 25:891–894. **EO**
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; 22:2217–2226. **EO**
744. de Leeuw PW, Kroon AA, Scheffers I, Tordoir J, Schmidli, Mohaupt M, Allemann Y, Jordan J, Engeli S, Liebeskind U, Luft FC, Eckert S, Hansky B, Kieval R, Cody R, Rossing M, Irwin E, Peters T. Baroreflex hypertension therapy with a chronically implanted system: preliminary efficacy and safety results from the rheos debut-ht study in patients with resistant hypertension. *J Hypertens* 2006; 24(suppl 4): S300. (abstract).
745. Isles CG. Malignant hypertension and hypertensive encephalopathy. In: Swales JD, editor. *Textbook of Hypertension*. London: Balckwell Scientific Publications; 1994. pp. 1233–1248. **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; 301:1273–1276. **EO**
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; 12:1297–1305. **EO**
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. **EO**
749. Kincaid-Smith P, McMichael J, Murphy EA. The clinical cause and pathology of hypertension with papilloedema. *Quart J Med* 1958; 27:117–154. **EO**
750. Isles CG, Liu KG, Boulton-Jones M, Cameron H, Lever AF, Murray G, Robertson JWK. Factors influencing mortality in malignant hypertension. *J Hypertens* 1985; 3 (suppl 3):405–407. **EO**
751. Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Complications and survival of 315 patients with malignant-phase hypertension. *J Hypertens* 1995; 13:915–924. **EO**
752. Gotto AM Jr. Review of primary and secondary prevention trials with lovastatin, pravastatin, and simvastatin. *Am J Cardiol* 2005; 96:34F–38F. **RV**
753. Clearfield M. Statins and the primary prevention of cardiovascular events. *Curr Atheroscler Rep* 2006; 8:390–396. **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; 166:2307–2313. **MA**
755. Gorelick PB, Schneck M, Berglund LF, Feinberg W, Goldstone J. Status of lipids as a risk factor for stroke. *Neuroepidemiology* 1997; 16:107–115. **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. **EA**
757. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG, 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; 360:1623–1630. **EA**
758. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Sillese H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA, Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355:549–559. **EA**
759. The ALLHAT Officers and 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. **EA**
760. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J, 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; 361:1149–1158. **EA**
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; 4:277–285. **RV**
762. Kosoglou T, Statkevich P, Johnson-Levonos AO, Paolini JF, Bergman AJ, Alton KB. Ezetimibe: a review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44:467–494. **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, Dahlöf B, Julius S, Menard J, Warnold I, Wedel H. Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002; 20:2301–2307. **EC**
765. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ. 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; 364:331–337. **EA**
766. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352:1293–1304. **EA**
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; 136:161–172. **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; 85:265–271. [MA](#)
770. Zanchetti A, Hansson L, Leonetti G, Rahn KH, Ruilope L, Warnold I, Wedel H. Low-dose aspirin does not interfere with the blood pressurelowering effects of antihypertensive therapy. *J Hypertens* 2002; 20:1015–1022. [EA](#)
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; 339:229–234. [EO](#)
772. 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; 16:434–444. [EO](#)
773. Knowler WC, Sartor G, Melander A, Schersten B. Glucose tolerance and mortality, including a substudy of tolbutamide treatment. *Diabetologia* 1997; 40:680–686. [EO](#)
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; 342:905–912. [EO](#)
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; 352:837–853. [EA](#)
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 STOPNIDDM trial. *JAMA* 2003; 290:486–494. [EA](#)
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; 348:383–393. [EA](#)
778. The Diabetes Control and 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; 329:977–986. [EA](#)
779. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B, Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353:2643–2653. [EC](#)
780. Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, Pyörälä K, Pyorala M, Forhan A, Eschwege E. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middleaged nondiabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 1998; 21:360–367. [EO](#)
781. European Diabetes Policy Group 1999. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Med* 1999; 16:716–730. [G/OE](#)

782. ADVANCE trial study group Rationale and design of the ADVANCE study: a randomised trial of blood pressure lowering and 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–S28. **EA**
783. Campos C, Segura J, Rodicio JL. Investigations in secondary hypertension: renal disease. In: Zanchetti A, Hansson L, Rodicio JL, editors. *Hypertension*. London: McGraw Hill International; 2001. pp. 119–126. **RV**
784. Keane WF, Eknoyan G. Proteinuria, albuminuria, risk assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:1004–1010. **G/OE**
785. Köler H, Wandel E, Brunck B. Acanthocyturia – a characteristic marker for glomerular bleeding. *Kidney Int* 1991; 40:115–120. **EO**
786. Elliott WJ. Secondary hypertension: renovascular hypertension. In: Black h & Elliott WG (eds). *Hypertension: a Companion to Braunwald's Heart Disease*. Saunders Elsevier 2007, pp 93–105. **RV**
787. Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001; 344:431–442. **RV**
788. Krumme W, Blum U, Schwertfeger E, Flügel P, Höllstin F, Schollmeyer P, Rump LC. Diagnosis of renovascular disease by intra- and extrarenal Doppler scanning. *Kidney Int* 1996; 50:1288–1292. **EO**
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; 135:401–411. **MA**
790. Bruce GH. Intervention for renal artery stenosis: endovascular and surgical roles. *J Hypertens* 2005; 23 (Suppl 3):S23–S29. **RV**
791. Aurell M, Jensen G. Treatment of renovascular hypertension. *Nephron* 1997; 75:373–383. **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; 31:823–829. **EA**
793. Webster J, Marshall F, Abdalla M, Dominiczak A, Edwards R, Isles CG, Loose H, Main J, Padfield P, Russell IT, Walker B, Watson M, Wilkinson R. 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; 12:329–335. **EO**
794. van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, Derkx FH, Deinum J, Postma CT, Dees A, Woittiez AJ, Bartelink AK, Man in 't Veld AJ, Schalekamp MA. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renalartery stenosis. *Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group*. *N Engl J Med* 2000; 342:1007–1014. **EO**
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 and treatment. *J Hypertens* 2006; 24:2331–2339. **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; 88:553–558. **EO**
798. Bravo EL. Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis and treatment of pheochromocytoma. *Endocrine Rev* 1994; 15:356–368. **RV**
799. Goldstein DS, Eisenhofer G, Flynn JA, Wand G, Pacak K. Diagnosis and localization of pheochromocytoma. *Hypertension* 2004; 43:907–910. **RV**
800. Sjöberg RJ, Simčić KJ, Kidd GS. The clonidine suppression test for pheochromocytoma. A review of its utility and pitfalls. *Arch Intern Med* 1992; 152:1193–1197. **RV**
801. Ilias I, Pacak K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:479–491. **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, Ganzaroli C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mallamaci F, Mannelli M, Mattarello MJ, Moretti A, Palumbo G, Parenti G, Porteri E, Semplicini A, Rizzoni D, Rossi E, Boscaro M, Pessina AC, Mantero F, PAPY Study Investigators. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:2293–2300. **EO**
804. Stowasser M, Gordon RD, Gunasekera TG, Cowley DC, Ward G, Archibald C, Smithers BM. High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after 'non-selective' screening of hypertensive patients. *J Hypertens* 2003; 21:2149–2157. **EO**
805. Bravo EL, Tarazi RC, Dustan HP, Fouad FM, Textor SC, Gifford RW, Vidt DG. The changing clinical spectrum of primary aldosteronism. *Am J Med* 1983; 74:641–651. **RV**
806. Ganguly A. Primary aldosteronism. *N Engl J Med* 1998; 339: 1828–1834. **RV**
807. Kaplan NM. The current epidemic of primary aldosteronism: causes and consequences. *J Hypertens* 2004; 22:863–869. **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; 21:315–318. **EO**
809. Lins PE, Adamson U. Plasma aldosterone-plasma renin activity ratio. A simple test to identify patients with primary aldosteronism. *Acta Endocrinol* 1986; 113:564–569. **EO**
810. Pimenta E, Calhoun DA. Primary aldosteronism: diagnosis and treatment. *J Clin Hypertens* 2006; 8:887–893. **RV**
811. Phillips JL, Walther MM, Pezzullo JC, Rayford W, Choyke PL, Berman AA, Linehan WM, Doppman JL, Gill Jr JR Jr. Predictive value of preoperative tests in discriminating bilateral adrenal hyperplasia from an aldosterone-producing adrenal adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:4526–4533. **EO**

812. Bravo EL. Secondary Hypertension: Mineralocorticoid exceso states. In: Black HR, Elliott WJ, editors. Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart diseases. Amsterdam: Saunders-Elsevier; 2007. pp. 106–118. **RV**
813. Krum H, Gilbert RE. Novel therapies blocking the renin-angiotensinaldosterone 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; 367:1605–1617. **RV**
815. Findling JW, Raff H. Cushing's Syndrome: important issues in diagnosis and management. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3746–3753. **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. *Br Med J* 2000; 320:479–482. **EO**
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; 160:1875–1882. **EO**
819. Parati G, Bilo G, Lombardi C, Mancia G. Secondary hypertension: Sleep Apnea. In: Black HR, Elliott WJ, editors. Hypertension: A companion to Braunwald's Heart diseases. Amsterdam: Saunders-Elsevier; 2007. pp. 134–143. **RV**
820. Australian National Health and 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. **EA**
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): 34–36. **EO**
822. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2004; 22: 11–19. **RV**
823. Burt VL, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D, Whelton P, Brown C, Roccella EJ. Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the adult US population. Data from the Health Examination Surveys, 1960 to 1991. *Hypertension* 1995; 26:60–69. **EO**
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; 21:1199–1205. **EO**
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; 23:1575–1581. **EO**

13 ÍNDICE DE CUADROS, TABLAS Y FIGURAS

13.1 CUADROS

CUADRO 1: RIESGO CARDIOVASCULAR TOTAL	12
CUADRO 2: MEDIDA DE LA PRESIÓN ARTERIAL	20
CUADRO 3: MEDIDA AMBULATORIA Y DOMICILIARIA DE LA PRESIÓN ARTERIAL (PA)	21
CUADRO 4: GUÍA PARA LA HISTORIA FAMILIAR Y CLÍNICA	28
CUADRO 5: EXPLORACIÓN FÍSICA PARA HIPERTENSIÓN SECUNDARIA, DAÑO ORGÁNICO Y OBESIDAD VISCERAL.....	30
CUADRO 6: PRUEBAS DE LABORATORIO	31
CUADRO 7: DETECCIÓN DE DAÑO ORGÁNICO SUBCLÍNICO	33
CUADRO 8: OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO.....	61
CUADRO 9: CAMBIOS DE ESTILO DE VIDA.....	66
CUADRO 10: ELECCIÓN DE ANTIHIPERTENSIVOS	71
CUADRO 11: FÁRMACOS DE PREFERENCIA PARA EL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO	73
CUADRO 12: MONOTERAPIA FRENTE A TERAPIA COMBINADA	77
CUADRO 13: TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO EN ANCIANOS	81
CUADRO 14: TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO EN DIABÉTICOS.....	84
CUADRO 15: TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO EN PACIENTES CON NEFROPATÍA	85
CUADRO 16: TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR	87
CUADRO 17: TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CORONARIA Y FALLO CARDÍACO.....	89
CUADRO 18: HIPERTENSIÓN EN LA MUJER	92
CUADRO 19: EL SÍNDROME METABÓLICO	98
CUADRO 20: CAUSAS DE HIPERTENSIÓN RESISTENTE	102
CUADRO 21: TRATAMIENTO DE LOS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS	107
CUADRO 22: SEGUIMIENTO DEL PACIENTE.....	117
CUADRO 23: CÓMO MEJORAR EL CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO	118

13.2 TABLAS

TABLA 1: DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LOS NIVELES DE PRESIÓN ARTERIAL (MMHG).....	10
TABLA 2: FACTORES QUE INFLUYEN EN EL PRONÓSTICO	14
TABLA 3: INDIVIDUOS DE ALTO Y MUY ALTO RIESGO	16
TABLA 4: DISPONIBILIDAD, VALOR PRONÓSTICO Y COSTE DE VARIOS MARCADORES DE DAÑO ORGÁNICO (PUNTUADOS DE 0 A 4)	17
TABLA 5: LÍMITES DE PRESIÓN ARTERIAL (MMHG) PARA DEFINIR HIPERTENSIÓN CON DIFERENTES TIPOS DE MEDIDA	23
TABLA 6: CONDICIONES QUE FAVORECEN EL USO DE UNOS FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS FRENTE A OTROS.....	74
TABLA 7: CONTRAINDICACIONES COMPROBADAS Y POSIBLES EN EL USO DE LOS ANTIHIPERTENSIVOS	76
TABLA 8: EMERGENCIAS HIPERTENSIVAS	104

13.3 FIGURAS

FIGURA 1: ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR.....	10
FIGURA 2: INICIO DEL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO	58
FIGURA 3: ESTRATEGIAS DE MONOTERAPIA FRENTE A TERAPIA COMBINADA	78
FIGURA 4: POSIBLES COMBINACIONES ENTRE ALGUNAS CLASES DE ANTIHIPERTENSIVOS	80

