

## Artículo especial

Este artículo completo solo se encuentra disponible en versión electrónica: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

# Guía de práctica clínica de la ESH/ESC 2013 para el manejo de la hipertensión arterial

Grupo de Trabajo para el manejo de la hipertensión arterial de la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH) y la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)

**Autores/Miembros del Grupo de Trabajo:** Giuseppe Mancina (Coordinador) (Italia)\*, Robert Fagard (Coordinador) (Bélgica)\*, Krzysztof Narkiewicz (Coordinador de Sección) (Polonia), Josep Redon (Coordinador de Sección) (España), Alberto Zanchetti (Coordinador de Sección) (Italia), Michael Böhm (Alemania), Thierry Christiaens (Bélgica), Renata Cifkova (República Checa), Guy De Backer (Bélgica), Anna Dominiczak (Reino Unido), Maurizio Galderisi (Italia), Diederick E. Grobbee (Países Bajos), Tiny Jaarsma (Suecia), Paulus Kirchhof (Alemania/Reino Unido), Sverre E. Kjeldsen (Noruega), Stéphane Laurent (Francia), Athanasios J. Manolis (Grecia), Peter M. Nilsson (Suecia), Luis Miguel Ruilope (España), Roland E. Schmieder (Alemania), Per Anton Sirnes (Noruega), Peter Sleight (Reino Unido), Margus Viigimaa (Estonia), Bernard Waeber (Suiza) y Faiez Zannad (Francia)

**Consejo Científico de la ESH:** Josep Redon (Presidente) (España), Anna Dominiczak (Reino Unido), Krzysztof Narkiewicz (Polonia), Peter M. Nilsson (Suecia), Michel Burnier (Suiza), Margus Viigimaa (Estonia), Ettore Ambrosioni (Italia), Mark Caulfield (Reino Unido), Antonio Coca (España), Michael Hecht Olsen (Dinamarca), Roland E. Schmieder (Alemania), Costas Tsioufis (Grecia) y Philippe van de Borne (Bélgica)

**Comité de la ESC para las Guías de Práctica Clínica (CPG):** Jose Luis Zamorano (Coordinador) (España), Stephan Achenbach (Alemania), Helmut Baumgartner (Alemania), Jeroen J. Bax (Países Bajos), Héctor Bueno (España), Veronica Dean (Francia), Christi Deaton (Reino Unido), Cetin Erol (Turquía), Robert Fagard (Bélgica), Roberto Ferrari (Italia), David Hasdai (Israel), Arno W. Hoes (Países Bajos), Paulus Kirchhof (Alemania/Reino Unido), Juhani Knuuti (Finlandia), Philippe Kolh (Bélgica), Patrizio Lancellotti (Bélgica), Ales Linhart (República Checa), Petros Nihoyannopoulos (Reino Unido), Massimo F. Piepoli (Italia), Piotr Ponikowski (Polonia), Per Anton Sirnes (Noruega), Juan Luis Tamargo (España), Michal Tendera (Polonia), Adam Torbicki (Polonia), William Wijns (Bélgica) y Stephan Windecker (Suiza)

**Revisores del documento:** Denis L. Clement (Coordinador de revisión de la ESH) (Bélgica), Antonio Coca (Coordinador de revisión de la ESH) (España), Thierry C. Gillebert (Coordinador de revisión de la ESC) (Bélgica), Michal Tendera (Coordinador de revisión de la ESC) (Polonia), Enrico Agabiti Rosei (Italia), Ettore Ambrosioni (Italia), Stefan D. Anker (Alemania), Johann Bauersachs (Alemania), Jana Brguljan Hitij (Eslovenia), Mark Caulfield (Reino Unido), Marc De Buyzere (Bélgica), Sabina De Geest (Suiza), Geneviève Anne Derumeaux (Francia), Serap Erdine (Turquía), Csaba Farsang (Hungría), Christian Funck-Brentano (Francia), Vjekoslav Gerc (Bosnia-Herzegovina), Giuseppe Germano (Italia), Stephan Gielen (Alemania), Herman Haller (Alemania), Arno W. Hoes (Países Bajos), Jens Jordan (Alemania), Thomas Kahan (Suecia), Michel Komajda (Francia), Dragan Lovic (Serbia), Heiko Mahroldt (Alemania), Michael Hecht Olsen (Dinamarca), Jan Ostergren (Suecia), Gianfranco Parati (Italia), Joep Perk (Suecia), Jorge Polonia (Portugal), Bogdan A. Popescu (Rumania), Zeljko Reiner (Croacia), Lars Rydén (Suecia), Yuriy Sirenko (Ucrania), Alice Stanton (Irlanda), Harry Struijker-Boudier (Países Bajos), Costas Tsioufis (Grecia), Philippe van de Borne (Bélgica), Charalambos Vlachopoulos (Grecia), Massimo Volpe (Italia) y David A. Wood (Reino Unido)

### VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2013.08.003>, Rev Esp Cardiol. 2013;66:842-7.

\*Autor para correspondencia: Centro di Fisiologia Clinica e Ipertensione, Via F. Sforza 35, 20121 Milano, Italia.

Correo electrónico: [giuseppe.mancina@unimib.it](mailto:giuseppe.mancina@unimib.it) (G. Mancina).

Hipertensión & Cardiovascular Rehab. Unit, KU Leuven University, Herestraat 49, 3000 Leuven, Bélgica.

Correo electrónico: [robert.fagard@uzleuven.be](mailto:robert.fagard@uzleuven.be) (R. Fagard).

La lista de filiações de los miembros del Grupo de Trabajo se encuentra en el Anexo. Se puede consultar las declaraciones de intereses de los autores y revisores en las páginas web de las dos sociedades participantes: <http://www.eshonline.org> y [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)

Ambos coordinadores contribuyeron en la misma medida a la elaboración del presente documento.

Se agradece especialmente a las Sras. Clara Sincich y Donatella Mihalich, por su contribución.

Esta guía se ha publicado también en *Journal of Hypertension*, doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc y en *Blood Pressure*, doi: 10.3109/08037051.2013.812549.

Otras entidades de la ESC que han participado en el desarrollo del presente documento:

Asociación de Insuficiencia Cardíaca (HFA), Asociación Europea de Imagen Cardiovascular (EACVI), Asociación Europea de Prevención y Rehabilitación Cardiovascular (EACPR) y Asociación Europea de Ritmo Cardíaco (EHRA).

Grupos de Trabajo: HTA y Corazón, Farmacología Cardiovascular y Tratamiento Farmacológico.

Consejos: Atención Cardiovascular Primaria, Enfermería Cardiovascular y Profesiones Afines y Práctica Cardiológica.

El contenido de estas guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la Sociedad Europea de HTA (ESH) se publica para uso exclusivamente personal y educacional. No está autorizado su uso comercial. No se autoriza la traducción o reproducción en ningún formato de las guías de la ESC ni de ninguna de sus partes sin un permiso escrito de la ESC. El permiso puede obtenerse enviando una solicitud por escrito a *Oxford University Press*, la empresa editorial de *European Heart Journal* y representante autorizada de la ESC para gestionar estos permisos.

**Descargo de responsabilidad.** Las guías de práctica clínica recogen la opinión de la ESH/ESC y se han elaborado tras una consideración minuciosa de la evidencia disponible en el momento de redactarlas. Se anima a los profesionales de la sanidad a que las tengan en plena consideración cuando ejerzan su juicio clínico. No obstante, las guías de práctica clínica no deben invalidar la responsabilidad individual de los profesionales de la salud a la hora de tomar decisiones adecuadas a las circunstancias individuales de cada paciente, consultando con el propio paciente y, cuando sea necesario y pertinente, con su tutor o representante legal. También es responsabilidad del profesional de la salud verificar las normas y los reglamentos que se aplican a los fármacos o dispositivos en el momento de prescribirlos.

©2013 *The European Society of Hypertension* (ESH) y *The European Society of Cardiology* (ESC). Reservados todos los derechos. La solicitud de permisos, por correo electrónico a: [journals.permissions@oup.com](mailto:journals.permissions@oup.com)

### Palabras clave:

HTA • Guías • Tratamiento antihipertensivo • Presión arterial • Determinación de la presión arterial • Riesgo cardiovascular • Complicaciones cardiovasculares • Tratamiento con dispositivos • Seguimiento • Estilo de vida • Daño orgánico

**ÍNDICE DE CONTENIDOS**

Abreviaturas y acrónimos.....	3	4.3.5. La estrategia «cuanto más baja mejor» frente a la hipótesis de la curva en J.....	22
1. Introducción.....	4	4.3.6. Evidencia sobre los objetivos para la presión arterial a partir de estudios sobre daño orgánico .....	22
1.1. Fundamentos .....	4	4.3.7. Objetivos de presión arterial en consulta frente a presión arterial en el domicilio y ambulatoria.....	23
1.2. Nuevos aspectos .....	4	4.3.8. Resumen de las recomendaciones para los objetivos de presión arterial en pacientes hipertensos.....	23
2. Epidemiología.....	5	5. Estrategias terapéuticas .....	23
2.1. Relación entre presión arterial y daño cardiovascular y renal .....	5	5.1. Cambios en el estilo de vida.....	23
2.2. Definición y clasificación de la hipertensión arterial .....	5	5.1.1. Restricción de la ingesta de sal .....	23
2.3. Prevalencia de la hipertensión arterial .....	5	5.1.2. Moderación en el consumo de alcohol .....	24
2.4. Hipertensión arterial y riesgo cardiovascular total .....	5	5.1.3. Otros cambios en la dieta .....	24
2.4.1. Evaluación del riesgo cardiovascular total.....	6	5.1.4. Reducción de peso .....	24
2.4.2. Limitaciones.....	7	5.1.5. Ejercicio físico regular .....	24
2.4.3. Resumen de las recomendaciones sobre la evaluación del riesgo cardiovascular total .....	7	5.1.6. Dejar de fumar .....	24
3. Evaluación diagnóstica .....	7	5.1.7. Resumen de las recomendaciones sobre las intervenciones en el estilo de vida .....	25
3.1. Medición de la presión arterial .....	7	5.2. Tratamiento farmacológico .....	25
3.1.1. Presión arterial en la consulta o en el hospital .....	7	5.2.1. Elección de fármacos antihipertensivos .....	25
3.1.2. Presión arterial fuera de la consulta .....	8	5.2.2. Monoterapia y tratamiento combinado .....	27
3.1.3. Hipertensión arterial de bata blanca (aislada en consulta) e hipertensión arterial enmascarada (aislada ambulatoria) .....	10	5.2.3. Resumen de las recomendaciones sobre las estrategias terapéuticas y la elección de fármacos ....	31
3.1.4. Indicaciones clínicas para la presión arterial fuera de la consulta .....	10	6. Estrategias terapéuticas en situaciones especiales .....	32
3.1.5. Presión arterial durante las pruebas de esfuerzo y las pruebas de estrés farmacológico .....	10	6.1. Hipertensión de bata blanca.....	32
3.1.6. Presión arterial central.....	11	6.2. Hipertensión enmascarada .....	32
3.2. Historia médica .....	11	6.2.1. Resumen de las recomendaciones sobre las estrategias terapéuticas en la hipertensión de bata blanca y la hipertensión enmascarada .....	32
3.3. Examen físico .....	12	6.3. El paciente anciano .....	32
3.4. Resumen de las recomendaciones presión arterial, historia y examen físico.....	13	6.3.1. Resumen de las recomendaciones sobre el tratamiento antihipertensivo en el anciano .....	32
3.5. Pruebas de laboratorio.....	13	6.4. Adultos jóvenes.....	33
3.6. Aspectos genéticos .....	13	6.5. Mujeres.....	33
3.7. Búsqueda de daño orgánico asintomático .....	13	6.5.1. Anticonceptivos orales .....	33
3.7.1. Corazón .....	13	6.5.2. Terapia de sustitución hormonal .....	34
3.7.2. Vasos sanguíneos.....	15	6.5.3. Embarazo .....	34
3.7.3. Riñón .....	16	6.5.4. Consecuencias cardiovasculares a largo plazo de la hipertensión gestacional .....	34
3.7.4. Oftalmoscopia.....	16	6.5.5. Resumen de las estrategias terapéuticas en mujeres hipertensas .....	34
3.7.5. Cerebro.....	16	6.6. Diabetes mellitus .....	35
3.7.6. Valor clínico y limitaciones .....	16	6.6.1. Resumen de las recomendaciones sobre las estrategias terapéuticas para pacientes con diabetes mellitus.....	35
3.7.7. Resumen de las recomendaciones para la búsqueda de daño orgánico asintomático, enfermedad cardiovascular y enfermedad renal crónica .....	17	6.7. Síndrome metabólico .....	35
3.8. Búsqueda de formas secundarias de hipertensión .....	17	6.7.1. Resumen de las recomendaciones sobre las estrategias terapéuticas para pacientes hipertensos con síndrome metabólico .....	36
4. Estrategia de tratamiento .....	17	6.8. Apnea obstructiva del sueño.....	36
4.1. Evidencia que favorece la reducción terapéutica de la presión arterial elevada .....	17	6.9. Nefropatía diabética y no diabética .....	36
4.2. ¿Cuándo instaurar el tratamiento farmacológico antihipertensivo? .....	17	6.9.1. Resumen de las recomendaciones sobre las estrategias de terapéuticas para pacientes hipertensos con nefropatía .....	37
4.2.1. Recomendaciones de las guías previas .....	17	6.9.2. Enfermedad renal crónica avanzada (grado 5D) .....	37
4.2.2. Hipertensión de grados 2 y 3 e hipertensión de grado 1 de alto riesgo .....	18	6.10. Enfermedad cerebrovascular .....	37
4.2.3. Hipertensión de grado 1 de riesgo bajo a moderado ..	18	6.10.1. Ictus agudo .....	37
4.2.4. Hipertensión sistólica aislada en personas jóvenes ..	19	6.10.2. Ictus previo o ataque isquémico transitorio .....	37
4.2.5. Hipertensión de grado 1 en el anciano.....	19	6.10.3. Disfunción cognitiva y lesiones en sustancia blanca .....	37
4.2.6. Presión arterial normal alta .....	19	6.10.4. Resumen de las estrategias terapéuticas para pacientes hipertensos con enfermedad cerebrovascular .....	38
4.2.7. Resumen de las recomendaciones para la instauración de tratamiento farmacológico antihipertensivo .....	20	6.11. Enfermedad cardíaca .....	38
4.3. Objetivos del tratamiento de la presión arterial .....	20	6.11.1. Enfermedad coronaria.....	38
4.3.1. Recomendaciones de las guías previas.....	20	6.11.2. Insuficiencia cardíaca.....	38
4.3.2. Pacientes hipertensos con riesgo bajo a moderado ..	20		
4.3.3. La hipertensión en el anciano.....	20		
4.3.4. Pacientes de alto riesgo .....	21		

6.11.3. Fibrilación auricular .....	39
6.11.4. Hipertrofia ventricular izquierda .....	39
6.11.5. Resumen de las recomendaciones sobre las estrategias terapéuticas para pacientes hipertensos con enfermedad cardiaca .....	39
6.12. Aterosclerosis, arteriosclerosis y enfermedad arterial periférica .....	40
6.12.1. Aterosclerosis carotídea .....	40
6.12.2. Aumento de la rigidez arterial .....	40
6.12.3. Enfermedad arterial periférica .....	40
6.12.4. Resumen de las recomendaciones sobre las estrategias terapéuticas para pacientes hipertensos con aterosclerosis, arteriosclerosis y enfermedad arterial periférica .....	40
6.13. Disfunción sexual .....	40
6.14. Hipertensión resistente .....	40
6.14.1. Estimulación de barorreceptores carotídeos .....	41
6.14.2. Denervación renal .....	41
6.14.3. Otras estrategias invasivas .....	42
6.14.4. Seguimiento de la hipertensión resistente .....	42
6.14.5. Resumen de las recomendaciones sobre las estrategias de tratamiento terapéuticas para pacientes con hipertensión arterial resistente .....	42
6.15. Hipertensión maligna .....	42
6.16. Situaciones de emergencia y urgencia por hipertensión .....	43
6.17. Manejo perioperatorio de la hipertensión .....	43
6.18. Hipertensión vascular renovascular .....	43
6.19. Hiperaldosteronismo primario .....	43
7. Tratamiento de los factores de riesgo asociados .....	44
7.1. Fármacos hipolipemiantes .....	44
7.2. Tratamiento antiagregante .....	44
7.3. Tratamiento de la hiperglucemia .....	44
7.4. Resumen de las recomendaciones sobre el tratamiento de los factores de riesgo asociados a la hipertensión .....	45
8. Seguimiento .....	45
8.1. Seguimiento de los pacientes hipertensos .....	45
8.2. Seguimiento de sujetos con presión arterial normal alta e hipertensión de bata blanca .....	45
8.3. Presión arterial elevada en las consultas de control .....	45
8.4. Búsqueda continua de daño orgánico asintomático .....	45
8.5. ¿Se puede reducir o interrumpir el tratamiento antihipertensivo? .....	46
9. Mejora del control de la presión arterial en la hipertensión .....	46
10. Manejo de la enfermedad hipertensiva .....	47
10.1. Estrategia en equipo para el manejo de la enfermedad .....	47
10.2. Modos de prestación de atención médica .....	48
10.3. El papel de las tecnologías de la información y la comunicación .....	48
11. Lagunas en la evidencia y necesidad de futuros ensayos .....	48
Anexo: filiaciones de los miembros del Grupo de Trabajo .....	49
Bibliografía .....	49

## ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AC: antagonistas del calcio  
 ACO: anticonceptivos orales  
 AI: aurícula izquierda  
 AIT: ataque isquémico transitorio  
 AMPA: automedición de la presión arterial

AOS: apnea obstructiva del sueño  
 ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II  
 ASC: área de superficie corporal  
 AVAC: años de vida ajustados por calidad  
 BB: bloqueador beta  
 CABG: cirugía de revascularización coronaria  
 cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad  
 cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad  
 CV: cardiovascular  
 DM: diabetes mellitus  
 DO: daño orgánico  
 DPP-4: dipeptidilpeptidasa 4  
 EAP: enfermedad arterial periférica  
 EASD: Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes  
 EC: enfermedad coronaria  
 ECa: ensayos clínicos aleatorizados  
 ECA: enzima de conversión de la angiotensina  
 ECG: electrocardiograma  
 ECV: enfermedad cardiovascular  
 EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica  
 ERC: enfermedad renal crónica  
 ERT: enfermedad renal terminal  
 ESC: Sociedad Europea de Cardiología  
 ESH: Sociedad Europea de HTA  
 FA: fibrilación auricular  
 FDA: Food and Drug Administration  
 FE: fracción de eyección  
 FR: factor de riesgo  
 GIM: grosor íntima-media  
 HbA<sub>1c</sub>: glucohemoglobina  
 HSA: hipertensión sistólica aislada  
 HTA: hipertensión arterial  
 HVI: hipertrofia ventricular izquierda  
 IAM: infarto agudo de miocardio  
 IC: insuficiencia cardiaca  
 ICP: intervención coronaria percutánea  
 IMC: índice de masa corporal  
 IRM: imagen por resonancia magnética  
 ITB: índice tobillo-brazo  
 IVAI: índice del volumen auricular izquierdo  
 JNC: Comité Nacional Conjunto  
 MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial  
 MDER: modificación de la dieta en la enfermedad renal  
 MVI: masa ventricular izquierda  
 OMS: Organización Mundial de la Salud  
 PA: presión arterial  
 PAD: presión arterial diastólica  
 PAS: presión arterial sistólica  
 PPAR: receptores activadores de la proliferación peroxisomal  
 PWV: velocidad de la onda de pulso  
 RAA: renina-angiotensina-aldosterona  
 RAR: cociente aldosterona:renina  
 RR: riesgo relativo  
 SCORE: Evaluación Sistemática del Riesgo Coronario  
 SRA: sistema renina-angiotensina  
 TC: tomografía computarizada  
 TEAS: Sociedad Europea de Aterosclerosis  
 TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada  
 TSH: terapia de sustitución hormonal  
 TSN: terapia de sustitución nicotínica  
 VI: ventrículo izquierdo

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. Fundamentos

La guía de práctica clínica sobre HTA publicada en 2013 por la Sociedad Europea de HTA (ESH) y la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) es la continuación de la guía publicada conjuntamente por las dos sociedades en 2003 y 2007<sup>1,2</sup>. Creemos que la elaboración de este nuevo documento, seis años después de la publicación del anterior, llega en el momento oportuno, ya que a lo largo de estos años se han realizado importantes ensayos clínicos y se ha publicado gran cantidad de datos nuevos relativos al diagnóstico y el tratamiento de personas con la presión arterial (PA) elevada, lo que ha hecho necesario ajustar, modificar y ampliar las recomendaciones.

Esta nueva guía de la ESH/ESC se ha desarrollado siguiendo los principios fundamentales que inspiraron las ediciones de 2003 y 2007; entre ellos, *a*) las recomendaciones se basan en estudios clínicos realizados con rigor científico, identificados tras una exhaustiva revisión de la literatura; *b*) considerar de la máxima prioridad los datos derivados de ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECa) y sus metanálisis, sin olvidar (particularmente en lo que se refiere a aspectos diagnósticos) los resultados de estudios observacionales y otros con suficiente peso científico, y *c*) clasificar el nivel de evidencia científica y el grado de recomendación sobre los aspectos diagnósticos y terapéuticos más importantes siguiendo (al igual que otras guías de la ESC) las recomendaciones de esta sociedad para la elaboración de guías de práctica clínica (tablas 1 y 2). A diferencia de las ediciones de 2003 y 2007, hoy consideramos que es muy importante proporcionar el nivel de evidencia y el grado de recomendación para que el lector interesado disponga de una estrategia estándar, que además le permita comparar el estado del conocimiento en distintos campos de la medicina. Pensamos que de esta forma podemos alertar al médico sobre las recomendaciones basadas en la opinión de expertos más que en la evidencia. En medicina este hecho no es infrecuente, ya que en la práctica clínica diaria no se dispone de una ciencia exacta; por ello, las recomendaciones emanan del sentido común y de la experiencia clínica personal, que pueden ser falibles. Si se reconoce adecuadamente estos factores, podemos evitar que las guías se perciban como prescriptivas y favorecer la realización de estudios en los que prevalece la opinión y la evidencia es insuficiente. El cuarto principio, en consonancia con el propósito educativo de las guías, es proporcionar un amplio número de tablas y recomendaciones concisas que el médico pueda consultar fácil y rápidamente en su trabajo diario.

Los miembros del Grupo de Trabajo para la elaboración de la guía sobre HTA de 2013 han sido seleccionados por la ESH y la ESC por su reconocida experiencia y la ausencia de conflicto de intereses; se puede consultar sus declaraciones de conflicto de intereses en las páginas *web* de la ESC ([www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)) y la ESH ([www.eshonline.org](http://www.eshonline.org)). A cada miembro del grupo de trabajo se le ha asignado una tarea de redacción, revisada posteriormente por tres coordinadores de sección y por los dos coordinadores principales, uno designado por la ESH y el otro por la ESC. A la redacción del texto se dedicaron

**Tabla 1**  
Clases de recomendación

Clases de recomendación	Definición	Denominación propuesta
Clase I	Evidencia y/o acuerdo general en que un determinado procedimiento diagnóstico/tratamiento es beneficioso, útil y efectivo	Se recomienda/está indicado
Clase II	Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia del tratamiento	
Clase IIa	El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia	Se debe considerar
Clase IIb	La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión	Se puede recomendar
Clase III	Evidencia o acuerdo general en que el tratamiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial	No se recomienda

**Tabla 2**  
Niveles de evidencia

Nivel de evidencia A	Datos procedentes de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metanálisis
Nivel de evidencia B	Datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado o de grandes estudios no aleatorizados
Nivel de evidencia C	Consenso de opinión de expertos y/o pequeños estudios, estudios retrospectivos, registros

más de 18 meses, durante los cuales los miembros del Grupo de Trabajo se reunieron en distintas ocasiones y mantuvieron una intensa correspondencia antes de cada reunión. Antes de su publicación, el documento fue evaluado en dos ocasiones por 42 revisores europeos, una mitad seleccionada por la ESH y la otra, por la ESC. Podemos afirmar sin temor a equivocarnos que las recomendaciones emitidas en la guía de 2013 sobre HTA de la ESH/ESC reflejan el estado actual de los conocimientos sobre HTA, de acuerdo con científicos y médicos en Europa. Los gastos derivados de las reuniones y otros trabajos realizados corrieron a cargo de la ESH y de la ESC.

### 1.2. Nuevos aspectos

Debido a la aparición de nueva evidencia relativa a distintas cuestiones diagnósticas y terapéuticas en la HTA arterial (HTA), esta nueva guía difiere en cierta medida de las ediciones anteriores<sup>2</sup>. Las diferencias más significativas se relacionan a continuación:

1. Datos epidemiológicos sobre HTA y control de la PA en Europa.
2. Mayor importancia a la utilidad pronóstica de la automedición de la presión arterial (AMPA) y de su papel para el diagnóstico y el manejo de la HTA, que se acerca a la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA).
3. Actualización del significado pronóstico de la PA nocturna, la HTA de bata blanca y la HTA enmascarada.
4. Mayor énfasis en la integración de PA, factores de riesgo cardiovascular (CV), daño orgánico asintomático y complicaciones clínicas para la evaluación total del riesgo CV.
5. Actualización del significado pronóstico del daño orgánico asintomático, incluidos corazón, vasos sanguíneos, riñones, ojos y cerebro.
6. Reconsideración del riesgo del sobrepeso y de los objetivos para el índice de masa corporal (IMC) en la HTA.
7. HTA en personas jóvenes.
8. Instauración del tratamiento antihipertensivo: más criterios basados en la evidencia y no tratar en caso de PA normal alta.
9. Nivel de PA que requiere tratamiento: más criterios basados en la evidencia y objetivos unificados para la presión arterial sistólica (PAS), < 140 mmHg, para pacientes tanto de alto como de bajo riesgo CV.
10. Estrategia más liberal en la monoterapia inicial, sin objetivos estrictos para todas las categorías.

11. Revisión del esquema de tratamiento combinado con dos fármacos.
12. Nuevos algoritmos de tratamiento para alcanzar los objetivos de PA.
13. Ampliación del capítulo dedicado a las estrategias terapéuticas en entidades especiales.
14. Revisión de las recomendaciones sobre el tratamiento de la HTA en el anciano.
15. Tratamiento farmacológico para el octogenario.
16. Atención especial a la HTA resistente y nuevas estrategias de tratamiento.
17. Mayor atención al tratamiento guiado por el daño orgánico.
18. Nuevas estrategias para el manejo crónico de la enfermedad hipertensiva.

## 2. EPIDEMIOLOGÍA

### 2.1. Relación entre presión arterial y daño cardiovascular y renal

La relación existente entre los valores de PA y las complicaciones CV y renales, mórbidas o mortales, se ha analizado en un amplio número de estudios observacionales<sup>3</sup>. Los resultados, ya referidos detalladamente en las ediciones de esta guía de 2003 y 2007<sup>1,2</sup>, se pueden resumir como sigue:

1. La PA medida en consulta conlleva una relación continua e independiente entre la incidencia de complicaciones CV graves (ictus, infarto agudo de miocardio [IAM], muerte súbita, insuficiencia cardiaca [IC] y enfermedad arterial periférica [EAP]), así como con la enfermedad renal en estadio terminal<sup>3-5</sup>. Esto es cierto para todas las edades y todos los grupos étnicos<sup>6,7</sup>.
2. La relación con la PA abarca desde valores elevados a valores relativamente bajos de 110-115 mmHg de PAS y 70-75 mmHg de PA diastólica (PAD). Parece que la PAS es un predictor de complicaciones más potente que la PAD a partir de los 50 años de edad<sup>8,9</sup>, y se ha señalado que en ancianos la presión de pulso (la diferencia entre PAS y PAD) tiene un papel pronóstico adicional<sup>10</sup>. Esto aparece también indicado por el riesgo CV particularmente elevado que se observa en pacientes con PAS alta y PAD normal o baja (HTA sistólica aislada [HSA])<sup>11</sup>.
3. Se observa también una relación continua entre las complicaciones y los valores de PA medidos fuera de consulta (AMPA y MAPA, véase el apartado 3.1.2).
4. La relación entre la PA y la morbimortalidad CV se modifica con la presencia de otros factores de riesgo CV. Los factores de riesgo metabólico cuando la PA es alta son más frecuentes que con PA baja<sup>12,13</sup>.

### 2.2. Definición y clasificación de la hipertensión arterial

La relación continua existente entre la PA y las complicaciones CV y renales hace difícil establecer la distinción entre normotensión e HTA cuando estas se basan en valores de corte de la PA. Esto es aún más evidente en la población general porque los valores de PAS y PAD tienen una distribución unimodal<sup>14</sup>. Sin embargo, en la práctica, los valores de corte de la PA se utilizan universalmente, tanto para simplificar la estrategia diagnóstica como para facilitar la toma de decisiones sobre el tratamiento. La clasificación recomendada no ha variado desde las ediciones de la guía sobre HTA de la ESH/ESC de 2003 y 2007 (tabla 3).

La HTA se define como una PAS  $\geq 140$  mmHg o una PAD  $\geq 90$  mmHg, según la evidencia derivada de ECA que indica que, en pacientes con estos valores de PA, las reducciones inducidas por tratamiento farmacológico son beneficiosas (véase los apartados 4.1 y 4.2). Se utiliza la misma clasificación para jóvenes, adultos de mediana edad y ancianos, mientras que se adoptan otros criterios, basados en percentiles, para niños y adolescentes, ya que no se dispone de datos de estudios

**Tabla 3**

Definiciones y clasificación de las cifras de presión arterial en consulta (mmHg)\*

Categoría	Sistólica		Diastólica
Óptima	< 120	y	< 80
Normal	120-129	y/o	80-84
Normal alta	130-139	y/o	85-89
HTA de grado 1	140-159	y/o	90-99
HTA de grado 2	160-179	y/o	100-109
HTA de grado 3	$\geq 180$	y/o	$\geq 110$
HTA sistólica aislada	$\geq 140$	y	< 90

HTA: hipertensión arterial.

\*La categoría se define por el valor más alto de presión arterial, ya sea sistólica o diastólica. La HTA sistólica aislada debe clasificarse en grados 1, 2 o 3 según los valores de presión arterial sistólica en los intervalos indicados.

de intervención en estos grupos de edad. Se puede consultar los detalles sobre la clasificación de la PA en niños según su edad y su talla en el informe de la ESH sobre el diagnóstico, la evaluación y el tratamiento de la PA elevada en niños y adolescentes<sup>15</sup>.

### 2.3. Prevalencia de la hipertensión arterial

Los datos comparativos sobre la prevalencia de la HTA y las tendencias temporales de la PA en distintos países europeos son escasos<sup>16</sup>. En términos generales, la prevalencia de la HTA se sitúa alrededor de un 30-45% de la población general, con un marcado aumento a edades más avanzadas. Además, se observan diferencias notables en los niveles medios de la PA en diferentes países, sin tendencias sistemáticas hacia cambios de la PA en la última década<sup>17-37</sup>.

Debido a la dificultad de obtener resultados comparables de los distintos países y a lo largo del tiempo, se ha propuesto utilizar sustitutos del estado de HTA<sup>38</sup>. La mortalidad por ictus es una buena candidata, ya que la HTA es, con mucha diferencia, la causa más importante de esta complicación. Se ha descrito una fuerte relación entre la prevalencia de la HTA y la mortalidad por ictus<sup>39</sup>. La incidencia y las tendencias de la mortalidad por ictus en Europa se han analizado mediante los sistemas estadísticos de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Los países de Europa occidental muestran una tendencia a la baja, en contraste con los países de Europa oriental, en los que se observa un claro incremento en las tasas de mortalidad por ictus<sup>40</sup>.

### 2.4. Hipertensión arterial y riesgo cardiovascular total

Durante mucho tiempo, las guías sobre HTA se centraban en los valores de PA como la única variable (o una de las más importantes) para determinar la necesidad y el tipo de tratamiento. En 1994, las Sociedades Europeas de Cardiología, HTA y Aterosclerosis (ESC, ESH y EAS) desarrollaron conjuntamente una serie de recomendaciones sobre la prevención de la enfermedad coronaria (EC) en la práctica clínica<sup>41</sup>, poniendo especial énfasis en que la prevención de la EC debía tener en cuenta la cuantificación del riesgo CV total (o global). Este enfoque se ha aceptado generalmente y se ha integrado en las ediciones de 2003 y 2007 de la guía sobre HTA de la ESC/ESH<sup>1,2</sup>. Este concepto se basa en que solo un pequeño porcentaje de la población hipertensa presenta únicamente PA elevada, mientras que la gran mayoría tiene factores de riesgo CV adicionales. Además, cuando coexisten, la PA y otros factores de riesgo CV pueden potenciarse mutuamente, lo que resulta en un riesgo CV total mayor que la suma de sus componentes individuales.

Por último, en individuos de alto riesgo, las estrategias de tratamiento antihipertensivo (para instauración e intensidad del trata-

miento, uso combinado de fármacos, etc., véase las secciones 4-7), al igual que otros tratamientos, puede ser diferente de los indicados a individuos de bajo riesgo. Hay evidencia de que, en individuos de alto riesgo, el control de la PA es más difícil y requiere más frecuentemente la combinación de fármacos antihipertensivos con otros tratamientos, como el tratamiento hipolipemiante intensivo. La estrategia terapéutica debe tener en cuenta el riesgo CV total, además de los niveles de PA, para maximizar la coste-efectividad del manejo de la HTA.

#### 2.4.1. Evaluación del riesgo cardiovascular total

La estimación del riesgo CV total resulta sencilla en subgrupos de pacientes determinados, como aquellos con antecedentes de enfermedad cardiovascular establecida (ECV), diabetes mellitus (DM) o EC, o con factores de riesgo individuales muy elevados. En todas estas entidades, el riesgo CV total es alto o muy alto y requiere medidas intensivas de reducción del riesgo. Sin embargo, un elevado número de pacientes con HTA no pertenecen a ninguna de las categorías mencionadas y la identificación de los pacientes con riesgo bajo, moderado, alto o muy alto requiere el uso de modelos de estimación del riesgo CV total, de manera que se pueda ajustar la estrategia terapéutica en consonancia.

En los últimos años se han desarrollado varios métodos computarizados para la estimación del riesgo CV total<sup>41-48</sup>. Su valor y sus limitaciones se han revisado recientemente<sup>49</sup>. El modelo *Systematic CO*ronary Risk Evaluation (SCORE) se ha desarrollado basándose en grandes cohortes de estudios europeos. Este modelo permite estimar el riesgo de muerte por enfermedad CV (no solamente por EC) en 10 años según edad, sexo, hábitos de consumo de tabaco, colesterol total y PAS<sup>43</sup>. El modelo SCORE permite calibrar las tablas por países individuales; esta calibración se ha realizado para numerosos países europeos. A escala internacional, se han proporcionado dos grupos de tablas: uno para países de alto riesgo y otro para países de bajo riesgo.

La versión electrónica e interactiva del SCORE, llamada *Heart-SCORE* (disponible en: [www.heartscore.org](http://www.heartscore.org)), está adaptada para permitir el ajuste del impacto del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) en el riesgo CV total.

Las tablas, impresas o en versión electrónica, ayudan a la evaluación y el manejo del riesgo y deben interpretarse a la luz del conocimiento y la experiencia del profesional, particularmente en lo que se refiere a condiciones locales. Por otra parte, no se ha probado de forma suficiente que la estimación del riesgo CV total se asocie a mejores resultados clínicos, comparada con otras estrategias.

El riesgo puede ser más elevado de lo que indican las tablas en:

- Sujetos sedentarios o con obesidad central; el aumento relativo del riesgo asociado al sobrepeso es mayor en personas jóvenes que en personas de más edad.
- Individuos socialmente desfavorecidos e individuos de minorías étnicas.
- Sujetos con cifras de glucosa elevadas en ayunas o tolerancia anormal a la glucosa que no cumplen los criterios de DM.
- Individuos con cifras elevadas de triglicéridos, fibrinógenos, apolipoproteína B, lipoproteína(a) y proteína C reactiva de alta sensibilidad.
- Individuos con historia familiar de ECV prematura (antes de los 55 años los varones y antes de los 65 las mujeres).

En el sistema SCORE, el riesgo CV total se expresa como el riesgo absoluto de morir por ECV en 10 años. Debido a su gran dependencia de la edad, en pacientes jóvenes el riesgo CV total puede ser bajo incluso en presencia de valores altos de PA y factores de riesgo adicionales. Sin embargo, si no se trata adecuadamente, este riesgo puede ser causa de que, años más tarde, se desarrolle una entidad de alto riesgo parcialmente irreversible. En sujetos jóvenes, las decisiones sobre el tratamiento deben estar guiadas por la cuantificación del riesgo relativo o por la estimación de la edad cardiaca y vascular. En las guías conjuntas de las sociedades europeas sobre prevención de las ECV en la práctica clínica<sup>50</sup> se encuentra la tabla de riesgo relativo, que resultará muy útil a la hora de aconsejar a personas jóvenes.

Se ha puesto especial énfasis en la identificación del daño orgánico asintomático, ya que las alteraciones orgánicas asintomáticas relacionadas con la HTA indican que la progresión de la ECV es un proceso continuo que incrementa marcadamente el riesgo, más allá del riesgo asociado únicamente a la presencia de factores individuales. Se ha dedicado una sección (sección 3.7) a la búsqueda de daño orgánico<sup>51-53</sup>, donde se discute la evidencia disponible sobre el riesgo adicional de cada alteración subclínica.

Durante más de una década, en las guías internacionales para el manejo de la HTA (las ediciones de 1999 y 2003 de la guía de la OMS/Asociación Internacional de HTA y las ediciones de 2003 y 2007 de la guía de la ESH/ESC)<sup>1,2,54,55</sup> se ha estratificado el riesgo CV en diferentes categorías basadas en PA, factores de riesgo CV, daño orgánico asintomático y presencia de DM, ECV sintomática o ERC, igual que en la guía sobre prevención publicada por la ESC en 2012<sup>50</sup>.

La clasificación de riesgo bajo, moderado, alto y muy alto se mantiene en la presente edición y se refiere al riesgo de muerte CV en 10 años, tal como aparece definido en la guía sobre prevención publi-

Otros factores de riesgo, daño orgánico asintomático o enfermedad	Presión arterial (mmHg)			
	Normal alta PAS 130-139 o PAD 85-89	HTA de grado 1 PAS 140-159 o PAD 90-99	HTA de grado 2 PAS 160-179 o PAD 100-109	HTA de grado 3 PAS ≥ 180 o PAD ≥ 110
Sin otros FR		Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo alto
1-2 FR	Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo moderado a alto	Riesgo alto
≥ 3 FR	Riesgo bajo a moderado	Riesgo moderado a alto	Riesgo alto	Riesgo alto
Daño orgánico, ERC de grado 3 o diabetes mellitus	Riesgo moderado a alto	Riesgo alto	Riesgo alto	Riesgo alto a muy alto
ECV sintomática, ERC de grado ≥ 4 o diabetes con daño orgánico/FR	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto

**Figura 1.** Estratificación del riesgo CV total en categorías de riesgo bajo, moderado, alto y muy alto según los valores de PAS y PAD y la prevalencia de factores de riesgo, daño orgánico asintomático, diabetes mellitus, grado de ERC y ECV sintomática. Los sujetos con PA normal alta en consulta y normal fuera de consulta (hipertensión enmascarada) tienen un riesgo CV en rango de hipertensión. Los sujetos con PA alta en consulta y normal fuera de consulta (hipertensión de bata blanca), especialmente si no tienen diabetes mellitus, daño orgánico, ECV o ERC, tienen un riesgo más bajo que el de la hipertensión persistente con los mismos valores de PA en consulta. CV: cardiovascular; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; FR: factor de riesgo; HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

**Tabla 4**

Factores diferentes de la presión arterial en consulta que influyen en el pronóstico, utilizados para la estratificación del riesgo cardiovascular total en la figura 1

Factores de riesgo
Sexo masculino
Edad (varones, $\geq 55$ años; mujeres, $\geq 65$ años)
Tabaquismo
Dislipemias
Colesterol total $> 4,9$ mmol/l (190 mg/dl), y/o
cLDL $> 3,0$ mmol/l (115 mg/dl), y/o
cHDL: varones, $< 1,0$ mmol/l (40 mg/dl); mujeres, $< 1,2$ mmol/l (46 mg/dl), y/o
Triglicéridos $> 1,7$ mmol/l (150 mg/dl)
Glucemia en ayunas 5,6-6,9 mmol/l (102-125 mg/dl)
Prueba de tolerancia a la glucosa, alterada
Obesidad (IMC $\geq 30$ )
Obesidad abdominal (en caucásicos, perímetro abdominal: varones, $\geq 102$ cm; mujeres, $\geq 88$ cm)
Historia familiar de ECV prematura (varones, $< 55$ años; mujeres, $< 65$ años)
Daño orgánico asintomático
Presión de pulso (en ancianos) $\geq 60$ mmHg
HVI electrocardiográfica (índice de Sokolow-Lyon $> 3,5$ mV; RaVL $> 1,1$ mV; producto de la duración por el voltaje de Cornell $> 244$ mV <sup>2</sup> ms), o
HVI ecocardiográfica (índice de MVI: varones, $> 115$ g/m <sup>2</sup> ASC; mujeres, $> 95$ g/m <sup>2</sup> ASC)*
Grosor de la pared carotídea (GIM $> 0,9$ mm) o placa
PWV carotídeofemoral $> 10$ m/s
Índice tobillo-brazo $< 0,9$
Microalbuminuria (30-300 mg/24 h) o cociente albúmina/creatinina (30-300 mg/g; 3,4-34 mg/mmol) (preferiblemente en muestra matinal de orina)
Diabetes mellitus
Glucemia en ayunas $\geq 7,0$ mmol/l (126 mg/dl) en dos mediciones repetidas, y/o
HbA <sub>1c</sub> $> 7\%$ (53 mmol/mol) y/o
Glucemia poscarga $> 11,0$ mmol/l (198 mg/dl)
Enfermedad CV o renal manifiesta
Enfermedad cerebrovascular: ictus isquémico; hemorragia cerebral; accidente isquémico transitorio
EC: infarto de miocardio; angina; revascularización coronaria con ICP o CABG
IC, incluida la IC con fracción de eyección conservada
EAP sintomática en extremidades inferiores
ERC con TFGe $< 30$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ASC; proteinuria ( $> 300$ mg/24 h)
Retinopatía avanzada: hemorragias o exudados, papiledema

ASC: área de superficie corporal; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CABG: cirugía de revascularización coronaria; CV: cardiovascular; EC: enfermedad coronaria; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; GIM: grosor íntima-media; HbA<sub>1c</sub>: glucohemoglobina; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IC: insuficiencia cardíaca; ICP: intervención coronaria percutánea; IMC: índice de masa corporal; MVI: masa ventricular izquierda; PA: presión arterial; PWV: velocidad de la onda de pulso; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado.

\*Riesgo máximo de HVI concéntrica: índice aumentado de la MVI con un cociente grosor parietal/radio  $> 0,42$ .

cada por la ESC en 2012 (fig. 1)<sup>50</sup>. Los factores en que se basa la estratificación del riesgo se resumen en la tabla 4.

### 2.4.2. Limitaciones

Todos los modelos existentes para la evaluación del riesgo CV tienen limitaciones que es preciso tener en cuenta. La importancia del daño orgánico en el cálculo del riesgo total depende de lo cuidadoso que se sea al evaluar el daño y de los recursos disponibles. También es preciso mencionar las limitaciones conceptuales. No se debe olvidar nunca que el fundamento de la estimación del riesgo CV total es la

gestión óptima de recursos limitados para prevenir las ECV, es decir, la utilización gradual de medidas preventivas dependiendo del incremento del riesgo. Sin embargo, la estratificación del riesgo absoluto se utiliza frecuentemente tanto en la atención pública como en la privada para establecer una barrera, un límite por debajo del cual el tratamiento parece innecesario. Se debe recordar siempre que cualquier umbral utilizado para definir el riesgo CV total es arbitrario, como lo es el uso de valores de corte para indicar intervenciones terapéuticas intensivas a partir de cierto umbral y ninguna acción por debajo. Por último, la edad tiene un papel muy importante en los modelos de estimación del riesgo CV total. Tanto que los adultos jóvenes (particularmente mujeres) tienen pocas probabilidades de alcanzar niveles de riesgo muy alto, aunque tengan más de un factor de riesgo importante y un claro aumento del riesgo relativo. Por el contrario, muchos varones mayores ( $> 70$  años) alcanzan un riesgo total elevado aunque tengan un incremento muy pequeño del riesgo comparado con el de sus iguales. La consecuencia de esto es que la mayor parte de los recursos se concentran en sujetos de edad avanzada, cuya expectativa de vida potencial es mucho más corta a pesar de las intervenciones médicas, y se presta poca atención a sujetos jóvenes con un riesgo relativo alto a pesar de que, en caso de ausencia de intervenciones médicas, la exposición a largo plazo a un incremento de riesgo pueda llevar a una situación de riesgo alto y parcialmente irreversible en los años de plenitud de la vida, con una reducción potencial de su expectativa de vida, que de otro modo sería larga.

### 2.4.3. Resumen de las recomendaciones sobre la evaluación del riesgo cardiovascular total

#### Evaluación del riesgo cardiovascular total

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
En sujetos asintomáticos con HTA pero sin ECV, ERC ni DM, se recomienda emplear el modelo SCORE como requerimiento mínimo	I	B	43
Dado que hay evidencia de que el daño orgánico predice la muerte CV independientemente del SCORE, se debe considerar la búsqueda de daño orgánico, especialmente en individuos con riesgo moderado	IIa	B	51, 53
Se recomienda que las decisiones sobre la estrategia de tratamiento se basen en el riesgo CV total inicial	I	B	41, 42, 50

CV: cardiovascular; DM: diabetes mellitus; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; HTA: hipertensión arterial; SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>Referencias que respaldan los niveles de evidencia.

## 3. EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

Durante la evaluación inicial de un paciente con HTA se debe: a) confirmar el diagnóstico de HTA; b) detectar las causas de la HTA secundaria, y c) evaluar riesgo CV, daño orgánico y entidades clínicas concomitantes. Para ello se necesita determinar la PA y la historia médica que incluya historia familiar, examen físico, pruebas de laboratorio y pruebas diagnósticas adicionales. Algunas de estas pruebas son necesarias para todos los pacientes y otras, solo en grupos específicos.

### 3.1. Medición de la presión arterial

#### 3.1.1. Presión arterial en la consulta o en el hospital

En muchos países europeos, aunque no en todos, la PA no se puede medir mediante un esfigmomanómetro de mercurio. En su lugar se

utilizan esfigmomanómetros semiautomáticos auscultatorios u oscilométricos. Estos dispositivos deben estar validados según protocolos estandarizados, y los servicios técnicos han de calibrarlos y revisar su precisión periódicamente<sup>56</sup>. Es preferible la medición de la PA en la parte superior del brazo; el manguito de presión debe adaptarse al perímetro del brazo. En caso de observarse una diferencia significativa (> 10 mmHg) y constante de la PAS entre uno y otro brazo, lo cual se asocia a un incremento del riesgo CV<sup>57</sup>, debe utilizarse el brazo con los valores de presión más altos. Una diferencia de presión entre los brazos puede ser significativa si se confirma en mediciones simultáneas; si se aprecia esta diferencia en mediciones consecutivas, puede deberse a la variabilidad de la PA. En personas mayores, pacientes diabéticos y en caso de otras entidades en que la hipotensión ortostática es frecuente o sospechada, se recomienda medir la PA 1 y 3 min después de que el paciente se coloque en bipedestación. La hipotensión ortostática (definida como una reducción de la PAS  $\geq$  20 mmHg o de la PAD  $\geq$  10 mmHg a los 3 min de bipedestación) está relacionada con peores pronósticos de muerte y complicaciones CV<sup>58,59</sup>. Si es posible, se puede considerar el registro automático de múltiples lecturas de la PA en consulta, con el paciente sentado en una sala aislada; aunque en general proporciona menos información, puede mejorar la reproducibilidad de la medición y conseguir que se asemeje a la PA diurna medida fuera de la consulta (AMPA o MAPA)<sup>60,61</sup>. La medición de la PA debe combinarse siempre con la medición de la frecuencia cardiaca, ya que los valores de la frecuencia cardiaca en reposo son predictores independientes de complicaciones CV mórbidas y mortales en varias entidades, incluida la HTA<sup>62,63</sup>. Las instrucciones para la correcta medición de la PA en consulta se resumen en la tabla 5.

### 3.1.2. Presión arterial fuera de la consulta

La mayor ventaja de la PA monitorizada fuera de la consulta es que se puede obtener un gran número de mediciones lejos del ambiente médico que, comparadas con la PA en consulta, representan con mayor fiabilidad la PA real. La PA fuera de consulta se suele obtener por automedición o por monitorización ambulatoria (AMPA y MAPA). Para ambos tipos de mediciones, además de las recomendaciones para la medición de la PA en consulta, se aplican unos principios generales<sup>64-67</sup>:

**Tabla 5**

Medición de la presión arterial en consulta

Cuando se mida la PA en la consulta, se tomarán las siguientes precauciones:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Permitir que el paciente se siente durante 3-5 min antes de comenzar a tomar las mediciones de la PA</li> <li>• Tomar como mínimo dos mediciones de PA, con el paciente sentado, dejando 1-2 min entre las mediciones; si los valores son muy diferentes, se toman mediciones adicionales. Considerar el cálculo del valor promedio de la PA si se cree necesario</li> <li>• Tomar mediciones repetidas de la PA para mejorar la precisión en pacientes con arritmias, como la FA</li> <li>• Utilizar un manguito de presión de tamaño estándar (12-13 cm de ancho y 35 cm de largo), pero disponer de uno grande y otro pequeño para brazos gruesos (circunferencia de brazo &gt; 32 cm) y delgados</li> <li>• Colocar el puño al nivel del corazón sea cual sea la posición del paciente</li> <li>• Si se emplea el método auscultatorio, utilizar los ruidos de Korotkoff de fase I y V (desaparición) para identificar la PA sistólica y diastólica, respectivamente</li> <li>• Medir la PA en ambos brazos en la primera consulta para detectar posibles diferencias. En tal caso, tomar como referencia el brazo con el valor más alto</li> <li>• En la primera consulta, medir la PA 1 y 3 min después de que el paciente asuma la bipedestación, en caso de ancianos, diabéticos y con otras entidades en que la hipotensión ortostática sea frecuente o se sospeche</li> <li>• En caso de medición convencional de la PA, medir la frecuencia cardiaca por palpación de pulsos (como mínimo 30 s) tras la segunda medición de la PA con el paciente sentado</li> </ul>

FA: fibrilación auricular; PA: presión arterial.

- Se debe explicar adecuadamente el procedimiento al paciente, con instrucciones verbales y escritas; además, el paciente debe aprender bajo supervisión médica cómo hacer la automedición de la PA.

- En la interpretación de los resultados, hay que tener en cuenta que la reproducibilidad de las mediciones fuera de la consulta y las medias diurnas y nocturnas son razonablemente buenas durante 24 h, pero son menos fiables en periodos más cortos e índices derivados complejos<sup>68</sup>.

- AMPA y MAPA proporcionan diferente información sobre el estado y el riesgo del sujeto; se debe considerar ambos métodos como complementarios, más que opuestos o alternativos. La correspondencia entre AMPA y MAPA es correcta o moderada.

- La PA en consulta es generalmente más alta que la presión ambulatoria o automedida y la diferencia aumenta con el aumento de la PA en consulta. Los valores de corte para la definición de la HTA según la PA automedida y ambulatoria, según el Grupo de Trabajo de la ESH sobre monitorización de la PA, se presentan en la tabla 6<sup>64-67</sup>.

- Los dispositivos de medición de la PA deben estar evaluados y validados según protocolos internacionales estandarizados y se debe revisarlos y calibrarlos al menos cada 6 meses. El protocolo de validación puede obtenerse de páginas *web* específicas.

**Tabla 6**

Definiciones de hipertensión arterial según los valores de la presión arterial en consulta y fuera de consulta

Categoría	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
PA en consulta	$\geq$ 140	y/o	$\geq$ 90
PA ambulatoria			
Diurna (o cuando el paciente está despierto)	$\geq$ 135	y/o	$\geq$ 85
Nocturna (durante el descanso)	$\geq$ 120	y/o	$\geq$ 70
PA de 24 h	$\geq$ 130	y/o	$\geq$ 80
PA en el domicilio	$\geq$ 135	y/o	$\geq$ 85

HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

#### 3.1.2.1. Monitorización ambulatoria de la presión arterial

**3.1.2.1.1. Aspectos metodológicos.** El Grupo de Trabajo de la ESH sobre Monitorización de la PA ha abordado una serie de aspectos metodológicos<sup>64,65</sup>. Para la MAPA, el paciente lleva un tensiómetro portátil, normalmente en el brazo no dominante, durante 24-25 h, de modo que el aparato recoge información sobre la PA durante las actividades diarias y por la noche durante el sueño. Cuando se coloca el tensiómetro portátil, la diferencia entre la PA inicial y la obtenida por el operador no debe ser > 5 mmHg. En caso de observarse una diferencia mayor, hay que retirar el manguito y colocarlo otra vez. El paciente debe recibir instrucciones para que realice actividades diarias normales y se abstenga de ejercicio extenuante, y en el momento de inflar el manguito, debe parar de moverse, dejar de hablar y permanecer con el brazo inmóvil y el manguito a la altura del corazón. El paciente debe recoger en un diario los síntomas y eventos que pudieran influir en la PA, además de las horas de medicación, comidas y acostarse y levantarse de la cama. En la práctica clínica, las mediciones se realizan normalmente a intervalos de 15 min durante el día y cada 30 min durante la noche. Se debe evitar intervalos mayores entre las mediciones, ya que podría reducirse la precisión de las estimaciones de la PA de 24 h<sup>69</sup>. Se podría realizar las mediciones con la misma frecuencia de día que de noche, por ejemplo, cada 20 min. Las mediciones se descargan en un ordenador para realizar distintos análisis. Como mínimo, el 70% de las presiones diurnas y nocturnas deben ser satisfactorias; si no, hay que repetir la monitorización. La detección



de errores de lectura y el manejo de los valores fuera de límites han sido objeto de debate, pero si se dispone de suficientes mediciones, no es necesario editar los resultados y únicamente se eliminarán las lecturas excesivamente incorrectas. Cabe destacar que la precisión de las lecturas puede ser inadecuada cuando el ritmo cardiaco es muy irregular<sup>70</sup>.

**3.1.2.1.2. Presión arterial diurna, nocturna y de 24 h.** Aparte del trazado visual, los promedios de la PA diurna, nocturna y de 24 h son las variables más utilizadas en la práctica clínica. Se puede calcular los promedios de PA diurna y nocturna según la información del diario del paciente sobre las horas de acostarse y levantarse. Otro método alternativo es usar intervalos cortos y fijos, eliminando las horas de acostarse y levantarse, que varían de paciente a paciente. Se ha demostrado, por ejemplo, que la media de la PA de las 10.00 a las 20.00 y de las 0.00 a las 6.00 se corresponde bien con las PA diurna y nocturna reales<sup>71</sup>, aunque se han propuesto también otros periodos, por ejemplo de las 9.00 a las 21.00 y de la 1.00 a las 6.00. En caso de utilizarse diferentes intervalos durante el día y la noche, y para tener en cuenta los valores faltantes, se recomienda que el promedio de la PA de 24 h se pondere para los intervalos entre las sucesivas lecturas o que se calculen los promedios de cada hora para evitar una sobrestimación del promedio de la PA de 24 h<sup>72</sup>. El cociente entre PA nocturna y PA diurna representa el cociente de los promedios de las PA nocturna y diurna. La PA normalmente disminuye durante la noche (definido como *dipping*). Aunque el grado de caída nocturna de la presión tiene una distribución normal en el contexto poblacional, generalmente se acepta que una caída nocturna de la PA > 10% de los valores diurnos (cociente PA nocturna/diurna < 0,9) es un valor arbitrario de corte utilizado para definir a los sujetos como *dippers*. Recientemente se han propuesto más categorías para la caída nocturna de la PA: ausencia de caída o aumento de la PA nocturna (cociente > 1,0); caída ligera (0,9 < cociente ≤ 1,0); caída (0,8 < cociente ≤ 0,9), y caída extrema (cociente ≤ 0,8). Se debe recordar que la reproducibilidad del patrón de caída es escasa<sup>73,74</sup>. Las posibles razones para la ausencia de caída nocturna o *dipping* son las alteraciones del sueño, la apnea obstructiva del sueño (AOS), la obesidad, la ingesta elevada de sal por personas sensibles, hipotensión ortostática, disfunción autonómica, enfermedad renal crónica (ERC), neuropatía diabética y edad avanzada.

**3.1.2.1.3. Análisis adicionales.** Se puede derivar una serie de índices adicionales de los registros de MAPA<sup>75-81</sup>, entre los que se incluyen los siguientes: variabilidad<sup>75</sup>, pico matinal<sup>76,77,81</sup>, carga<sup>78</sup> e índice de rigidez arterial<sup>79,80</sup>. Sin embargo, su valor predictivo todavía no está claro y se debe considerarlos experimentales y no para el uso clínico habitual. Algunos de estos índices se discuten detalladamente en las declaraciones de opinión y en las guías de la ESH<sup>64,65</sup>, que también ofrecen información sobre servicios informáticos para el registro ambulatorio de la PA en la práctica clínica y tratan temas como la necesidad de un informe clínico estandarizado, un informe interpretativo, un informe de tendencias que compare las lecturas a lo largo del tiempo y un informe de investigación en el que se traten parámetros adicionales como los mencionados anteriormente.

**3.1.2.1.4. Importancia pronóstica de la presión arterial ambulatoria.** Varios estudios han demostrado que en pacientes hipertensos la hipertrofia ventricular izquierda (HVI), el aumento del grosor íntima-media (GIM) carotídeo y otros marcadores de daño orgánico se correlacionan mejor con la PA ambulatoria que con la PA medida en consulta<sup>82,83</sup>. Además, se ha demostrado de forma consistente que el promedio de la PA de 24 h tiene una relación más estrecha con las complicaciones mórbidas y mortales que la PA en consulta<sup>84-87</sup>. En algún estudio, la PA medida adecuadamente en consulta tuvo un valor predictivo similar al de la MAPA<sup>87</sup>. Sin embargo, según metanálisis de estudios observacionales y datos individuales combinados, se ha demostrado que, en general, la PA ambulatoria es un predictor más

sensible del riesgo de eventos CV, como las complicaciones coronarias mórbidas o mortales e ictus, que la PA medida en consulta<sup>88-90</sup>. La superioridad de la MAPA se ha demostrado en la población general, en jóvenes y mayores, varones y mujeres, pacientes hipertensos tratados y no tratados, en pacientes de alto riesgo y en pacientes con enfermedad CV o renal<sup>89-93</sup>. En los estudios en que se contabilizó la PA diurna y nocturna en el mismo modelo estadístico, se observó que la PA nocturna es un predictor más potente que la PA diurna<sup>90,94</sup>. El cociente PA nocturna/diurna es un predictor significativo de los resultados clínicos CV, pero añade muy poca información pronóstica a la ofrecida por la PA de 24 h<sup>94,95</sup>. En cuanto a los patrones de caída de la presión, el hallazgo más constante es que la incidencia de complicaciones CV es mayor en pacientes con una caída de la PA nocturna menor que en los pacientes con mayor caída<sup>89,91,92,95,96</sup>, aunque la escasa reproducibilidad de este fenómeno limita la fiabilidad de los resultados a pequeñas diferencias entre grupos en la hipotensión nocturna<sup>89,91,92,95</sup>. Los sujetos con caídas de la PA nocturna muy acusadas (*extreme dippers*) tienen mayor riesgo de ictus<sup>97</sup>; sin embargo, los datos al respecto son inconsistentes, por lo que la importancia clínica de este fenómeno es incierta<sup>89,95</sup>.

### 3.1.2.2. Monitorización de la presión arterial en el domicilio

**3.1.2.2.1. Aspectos metodológicos.** El Grupo de Trabajo de la ESH sobre Monitorización de la PA ha propuesto una serie de recomendaciones para la monitorización de la PA en el domicilio<sup>66,67</sup>. La técnica normalmente implica AMPA, pero algunos pacientes requieren la ayuda de personal médico o de un familiar. Los dispositivos de muñeca no se recomiendan, aunque su uso puede estar justificado en personas obesas con una circunferencia de brazo excesivamente grande. Para la evaluación diagnóstica, la PA debe medirse diariamente durante al menos 3-4 días, preferiblemente durante 7 días consecutivos, por la mañana y por la noche. La PA debe medirse en una habitación tranquila, con el paciente sentado y con la espalda y el brazo apoyados, después de 5 min de reposo; se realizarán dos mediciones cada vez, con 1-2 min de espera entre mediciones. Los resultados se anotan en un diario estandarizado inmediatamente después de cada medición. El problema de que los valores anotados por los pacientes no sean fiables se resuelve usando un dispositivo equipado con memoria. La PA en domicilio es la media de las lecturas, excluido el primer día de monitorización. La telemonitorización y las aplicaciones para teléfonos inteligentes pueden ofrecer ventajas adicionales a la hora de monitorizar la PA en el domicilio<sup>98,99</sup>. La interpretación de los resultados debe estar siempre guiada por el médico. Comparada con la PA en consulta, la monitorización de la PA en el domicilio permite realizar múltiples mediciones durante varios días o periodos más largos en el ambiente habitual del sujeto. Si se compara con la MAPA, la monitorización en el domicilio permite realizar mediciones durante periodos más largos y registrar la variabilidad de la PA día a día, es más barata<sup>100</sup>, está más disponible y es más fácil de repetir. Sin embargo, al contrario que la MAPA, no recoge los datos durante todas las actividades diurnas y durante el reposo ni cuantifica la variabilidad en periodos cortos<sup>101</sup>.

**3.1.2.2.2. Importancia pronóstica de la presión arterial en el domicilio.** La PA medida en casa se relaciona más estrechamente con el daño orgánico inducido por HTA que la medida en consulta, especialmente en la hipertrofia del VI<sup>82,83</sup>. Metanálisis recientes de los escasos estudios prospectivos realizados en la población general, en atención primaria y en pacientes hipertensos, indican que la predicción de la morbimortalidad CV es significativamente mejor con la PA medida en el domicilio que con la PA en consulta<sup>102,103</sup>. Los estudios en que se realizaron ambos tipos de medición muestran que la PA en el domicilio se correlaciona con el daño orgánico de forma similar que la MAPA<sup>82,83</sup> y que la importancia pronóstica de la PA en el domicilio es similar a la de la MAPA tras el ajuste por edad y sexo<sup>104,105</sup>.

### 3.1.3. Hipertensión arterial de bata blanca (aislada en consulta) e hipertensión arterial enmascarada (aislada ambulatoria)

La PA normalmente es más alta cuando se mide en la consulta. Esto se atribuye a una respuesta de alerta y ansiedad o a una respuesta condicionada por una situación inusual<sup>106</sup>, en la que puede tomar parte la regresión a la media. Si bien varios factores influyen en la modulación de la PA en la consulta o fuera de ella<sup>107</sup>, la diferencia entre las dos se denomina (en cierto modo inapropiadamente) «efecto de bata blanca»<sup>107,108</sup>, mientras que la HTA clínica de bata blanca (en consulta o en el hospital) se refiere a la entidad en que la PA está elevada en la consulta en repetidas ocasiones y es normal fuera de la consulta, ya sea ambulatoria o en el domicilio. Por el contrario, la PA puede ser normal en consulta y anormalmente alta fuera del ambiente sanitario. Este tipo de HTA se denomina «enmascarada» o HTA «ambulatoria aislada». Los términos «normotensión constante» o «verdadera» e «HTA persistente» se utilizan cuando ambos tipos de medición arrojan resultados normales o anormales respectivamente. Mientras que el valor de corte para la PA en la consulta es el convencional 140/90 mmHg, la mayoría de los estudios sobre HTA de bata blanca e HTA enmascarada han utilizado valores de corte de 135/85 mmHg para la PA diurna fuera de la consulta o la PA en el domicilio y 130/80 mmHg para la PA de 24 h. Hay que destacar que hay muy poco consenso para la definición de HTA de bata blanca e HTA enmascarada diagnosticadas mediante MAPA o en el domicilio<sup>101</sup>. Se recomienda que estos términos se reserven para definir a sujetos no tratados.

#### 3.1.3.1. Hipertensión arterial de bata blanca

En cuatro estudios de población se observó que la prevalencia total de la HTA de bata blanca fue del 13% (intervalo, 9-16%) y ascendió al 32% (25-46%) entre los sujetos hipertensos<sup>109</sup>. Los factores relacionados con el aumento de la prevalencia de la HTA de bata blanca son la edad, ser mujer y ser no fumador. La prevalencia es menor en caso de daño de órgano diana o cuando la PA en consulta se basa en mediciones repetidas o realizadas por personal de enfermería u otros profesionales sanitarios<sup>110,111</sup>. La prevalencia también se relaciona con los valores de la PA en consulta: por ejemplo, la tasa de HTA de bata blanca es de alrededor del 55% en la HTA de grado 1 y solo del 10% en la de grado 3<sup>110</sup>. El daño orgánico es menos prevalente en la HTA de bata blanca que en la HTA persistente. En estudios prospectivos se ha mostrado de forma constante que sucede lo mismo con las complicaciones CV<sup>105,109,112,113</sup>. La cuestión de si los sujetos con HTA de bata blanca pueden igualarse a los sujetos normotensos todavía es tema de debate porque en algunos estudios se observó que el riesgo CV de esta entidad a largo plazo se sitúa en un nivel intermedio entre la HTA persistente y la normotensión verdadera<sup>105</sup>, mientras que en los metaanálisis realizados no fue significativamente diferente de la normotensión verdadera tras ajustar por edad, sexo y otras covariables<sup>109,112,113</sup>. Es posible que, debido a que los pacientes hipertensos normalmente están tratados, la reducción de la PA en consulta conlleve una reducción en la incidencia de complicaciones CV<sup>112</sup>. Otros factores que hay que tener en cuenta en pacientes con HTA de bata blanca, comparados con individuos verdaderamente normotensos, son: a) la PA fuera de consulta es más alta<sup>105,109</sup>; b) el daño orgánico asintomático, como la HVI, puede ser más frecuente<sup>114</sup>, y c) son más frecuentes también los factores de riesgo metabólicos, el riesgo a largo plazo de aparición de DM y la progresión a HTA persistente<sup>115,116</sup>. Se recomienda confirmar el diagnóstico de la HTA de bata blanca a los 3-6 meses, además de estudiar y seguir atentamente a estos pacientes, repitiendo la medición de la PA fuera de consulta (véase sección 6.1).

#### 3.1.3.2. Hipertensión enmascarada

La prevalencia de la HTA enmascarada se sitúa en el 13% (10-17%) en estudios poblacionales<sup>109</sup>. Hay varios factores que pueden influir en

la elevación de la PA fuera de consulta respecto a la PA en consulta: ser joven, varón, fumador, el consumo de alcohol, la actividad física, la HTA inducida por el ejercicio, la ansiedad, el estrés laboral, la obesidad, la DM, la ERC y la historia familiar de HTA. Además, su prevalencia puede ser mayor cuando la PA en consulta está en la franja normal alta<sup>117</sup>. La HTA enmascarada se asocia frecuentemente con otros factores de riesgo, daño orgánico asintomático y mayor riesgo de DM e HTA persistente<sup>114-119</sup>. Los metaanálisis de estudios prospectivos indican que la incidencia de complicaciones CV en la HTA enmascarada es el doble que en los sujetos normotensos verdaderos y es similar a la incidencia en la HTA persistente<sup>109,112,117</sup>. El hecho de que con frecuencia la HTA enmascarada no se detecte ni se trate puede haber contribuido a este hallazgo. En pacientes diabéticos, la HTA enmascarada se asocia a aumento del riesgo de nefropatía, sobre todo cuando la subida de la PA ocurre fundamentalmente por la noche<sup>120,121</sup>.

### 3.1.4. Indicaciones clínicas para la presión arterial fuera de la consulta

Actualmente se acepta en general que la PA fuera de consulta es un complemento importante a la PA medida en consulta, aunque esta siga siendo la medición estándar para el cribado, el diagnóstico y el manejo de la HTA. No obstante, y a pesar de su larga tradición, la PA en consulta tiene ciertas limitaciones que hay que contrastar y que han llevado a muchos a proponer que la PA fuera de consulta tiene un papel importante en el manejo de la HTA. Aunque existen diferencias significativas entre AMPA y MAPA, la elección entre ambos métodos depende en primer lugar de la disponibilidad, la facilidad, el coste de su uso y, cuando sea apropiado, las preferencias del paciente. Para la evaluación inicial del paciente, la AMPA puede ser más adecuada en atención primaria y la MAPA, en atención especializada. En cualquier caso, se recomienda confirmar con la MAPA los valores límite o anormales de la AMPA<sup>122</sup>, pues se la considera la técnica de referencia para la medición fuera de consulta, y además permite medir la PA durante el descanso. Otro aspecto a favor de la MAPA es que en la AMPA los pacientes tienen que aprender a automedirse la PA para que el seguimiento sea fiable; en algunos casos esto no es posible por alteraciones cognitivas o limitaciones físicas del paciente, o puede estar contraindicado en caso de ansiedad o conducta obsesiva, lo cual hace más recomendable el uso de la MAPA. Las entidades que se consideran indicaciones clínicas para la medición de la PA fuera de consulta para el diagnóstico se encuentran en la tabla 7.

### 3.1.5. Presión arterial durante las pruebas de esfuerzo y las pruebas de estrés farmacológico

La PA aumenta durante el ejercicio dinámico y estático, si bien el aumento es mayor en la PAS que en la PAD<sup>123</sup>. La prueba de esfuerzo normalmente requiere ejercicio dinámico en bicicleta o cinta continua. Hay que destacar que solo la PAS puede medirse fiablemente con métodos no invasivos. Actualmente no hay consenso sobre la respuesta normal de la PA durante las pruebas de esfuerzo dinámico. En una serie de estudios, se ha definido una PAS  $\geq 210$  mmHg para varones y  $\geq 190$  mmHg para mujeres como «HTA de ejercicio», aunque se han utilizado también otras definiciones para la respuesta exagerada de la PA al ejercicio<sup>124,125</sup>. Por otra parte, el aumento de la PAS en un momento establecido de ejercicio submáximo se relaciona con la PA presente antes del ejercicio, la edad, la rigidez arterial y la obesidad abdominal, es mayor en mujeres que en varones y mayor en sujetos sin buena forma física que en individuos con buena forma física<sup>123-127</sup>. La mayoría de los estudios, pero no todos, han demostrado que un aumento excesivo de la PA durante el ejercicio predice la aparición de HTA en individuos normotensos independientemente de la PA en reposo<sup>123,124,128</sup>. Sin embargo, la prueba de esfuerzo no se recomienda para predecir el desarrollo de HTA porque tiene una serie de limitaciones, entre ellas, la falta de estandarización de la metodología y las

**Tabla 7**

Indicaciones clínicas para la medición de la presión arterial fuera de consulta (ambulatoria, en domicilio) con propósitos diagnósticos

Indicaciones clínicas para AMPA y MAPA
• Sospecha de HTA de bata blanca
– HTA de grado 1 en consulta
– PA alta en consulta en individuos sin daño orgánico asintomático y bajo riesgo CV total
• Sospecha de HTA enmascarada
– PA normal alta en consulta
– PA normal alta en consulta en individuos sin daño orgánico asintomático y riesgo CV total alto
• Identificación del efecto de bata blanca en pacientes hipertensos
• Variabilidad acusada de la PA durante la misma consulta o en varias consultas
• Hipotensión autonómica, postural, posprandial, después de la siesta o inducida por fármacos
• PA alta en consulta o sospecha de preeclampsia en mujeres embarazadas
• Identificación de HTA resistente verdadera y falsa
Indicaciones específicas para MAPA
• Discordancia acusada entre la PA en consulta y en el domicilio
• Evaluación de los descensos exagerados de la PA
• Sospecha de HTA nocturna o ausencia de caída de la PA durante el descanso, habitual en pacientes con apnea del sueño, ERC o DM
• Valoración de la variabilidad de la PA

AMPA: automedición de la presión arterial; CV: cardiovascular; DM: diabetes mellitus; ERC: enfermedad renal crónica; HTA: hipertensión arterial; MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial; PA: presión arterial.

definiciones. Además, al igual que en pacientes normotensos e hipertensos, no hay unanimidad en cuanto a la asociación de la PA durante el ejercicio con el daño orgánico, como la HVI, tras el ajuste para la PA en reposo y otras covariables<sup>123,124</sup>. Por otra parte, los resultados sobre la importancia pronóstica de la PA durante el ejercicio no concuerdan<sup>125</sup>, lo que puede deberse a que los dos componentes hemodinámicos de la PA cambian en direcciones opuestas durante el ejercicio dinámico: la resistencia vascular sistémica disminuye mientras que el gasto cardiaco aumenta. Es posible que el factor pronóstico decisivo sea una acusada reducción de la resistencia vascular sistémica durante el ejercicio, compatible con cambios fisiopatológicos estructurales en arterias y arteriolas<sup>123,129</sup>. Que la afección de la dilatación arterial se traduzca en un aumento excesivo de la PA puede depender en cierto grado del gasto cardiaco. En individuos normotensos o con HTA leve y un aumento adecuado del gasto cardiaco, una respuesta excesiva de la PA predice un peor pronóstico a largo plazo<sup>125,130</sup>. En caso de PA normal en reposo, se puede considerar que la HTA inducida por el ejercicio es indicación de MAPA, por su asociación con la HTA enmascarada<sup>131</sup>. Por otra parte, cuando la HTA se asocia con disfunción cardiaca y un aumento marcado del gasto cardiaco inducido por el ejercicio, puede perderse la significación pronóstica de la PA durante el ejercicio<sup>129</sup>. Por último, una PA más elevada durante el ejercicio podría indicar un mejor pronóstico, como sucede con los sujetos mayores de 75 años<sup>132</sup> y los pacientes con sospecha de enfermedad cardiaca<sup>133</sup> o IC<sup>134</sup>, en los que una PA más alta durante el ejercicio implica que la función cardiaca sistólica está relativamente preservada<sup>125</sup>. En conclusión, la evidencia disponible cuestiona la utilidad clínica de la medición de la PA durante la prueba de esfuerzo para el diagnóstico y el pronóstico de pacientes con HTA. No obstante, la prueba de esfuerzo es un indicador pronóstico útil que permite evaluar la capacidad de ejercicio y los datos del electrocardiograma; una respuesta anormal de la PA indica la necesidad de MAPA.

Se ha utilizado una serie de pruebas de estrés mental para provocar estrés y aumentar la PA mediante la resolución de un problema

matemático, técnico o de toma de decisiones<sup>123</sup>. Sin embargo, en general estas pruebas de estrés no reflejan el estrés de la vida real, no están adecuadamente estandarizadas, tienen una reproducibilidad limitada y la correlación entre la respuesta de la PA y los factores de estrés también es escasa. Además, los resultados sobre las relaciones independientes de la respuesta de la PA a estresantes mentales y el desarrollo de HTA no son unánimes y, cuando son significativos, la varianza adicional normalmente es pequeña<sup>123,135</sup>. Un reciente meta-análisis indica que una mayor respuesta al estrés mental agudo tiene un efecto adverso en el riesgo CV futuro, una variable compuesta de PA elevada, HTA, masa del VI, aterosclerosis subclínica y complicaciones cardiacas clínicas<sup>136</sup>. La evidencia disponible indica que la medición de la PA durante el estrés mental por el momento no tiene utilidad clínica.

### 3.1.6. Presión arterial central

La medición de la PA central en pacientes hipertensos, comparada con la PA braquial, tiene un creciente interés debido a su valor predictivo de complicaciones CV y el efecto diferencial de los fármacos antihipertensivos. La onda de la PA se compone de una onda delantera creada por la contracción ventricular y una onda reflejada<sup>137</sup>, que se debe analizar a nivel central (aorta ascendente), ya que representa la auténtica carga impuesta al corazón, el cerebro, los riñones y las grandes arterias. El fenómeno de la reflexión de la onda puede cuantificarse mediante el índice de aumento, definido como la diferencia entre el segundo pico sistólico y el primero, y se expresa como porcentaje de la presión de pulso, preferiblemente ajustado por la frecuencia cardiaca. Debido a la variable superposición de las ondas de presión entrantes y reflejadas a lo largo del árbol arterial, la presión aórtica sistólica y la presión de pulso deben ser diferentes de la presión braquial medida de manera convencional. En los últimos años, se han desarrollado varios métodos para estimar la PAS central o la presión de pulso a partir de la onda de presión braquial como, por ejemplo, la tonometría de aplanamiento y la función de transferencia. Estos métodos han sido objeto de una revisión crítica publicada en un documento de consenso de expertos<sup>138</sup>.

Estudios epidemiológicos realizados hacia el año 2000 muestran que el índice central de aumento y la presión de pulso, medidos directamente por tonometría carotídea, son predictores independientes de la mortalidad CV y por todas las causas de los pacientes con enfermedad renal terminal (ERT)<sup>139</sup>. Un reciente meta-análisis ha confirmado estos hallazgos en varios grupos de población<sup>140</sup>. Sin embargo, el valor predictivo adicional de la PA central sobre la PA braquial es marginal o no tiene significación estadística en la mayoría de los estudios<sup>140</sup>. Por ello, y al igual que en ediciones anteriores<sup>2,141</sup>, en la presente edición se considera que, aunque la medición de la PA central y el cálculo del índice de aumento tienen gran interés para el análisis de mecanismos en fisiopatología, farmacéutica y terapéutica, se necesita más investigación antes de recomendar su uso en la práctica clínica habitual. La única excepción podría ser la HTA sistólica aislada en jóvenes: en algunos de estos individuos, el incremento braquial de la PAS puede estar causado por una marcada amplificación de la onda de presión central, mientras que la PA central es normal<sup>142</sup>.

### 3.2. Historia médica

La historia médica debe incluir la fecha del primer diagnóstico de HTA arterial, mediciones presentes y pasadas de la PA y el tratamiento antihipertensivo actual y pasado. Debe prestarse especial atención a las indicaciones de las causas secundarias de la HTA. Debe preguntarse a las mujeres por la HTA relacionada con la gestación.

La HTA se traduce en un aumento de riesgo de complicaciones renales y CV (enfermedad cardiaca, IC, ictus, EAP, muerte CV), espe-

**Tabla 8**

Historia médica personal y familiar

1. Duración y valores previos de la PA alta, incluidas las mediciones en el domicilio
2. HTA secundaria
a. Historia familiar de ERC (enfermedad renal poliquística)
b. Historia de enfermedad renal, infección del tracto urinario, hematuria, abuso de analgésicos (enfermedad del parénquima renal)
c. Ingesta de fármacos/sustancias, como anticonceptivos orales, regaliz, carbenoxolona, nebulizadores nasales vasoconstrictores, cocaína, anfetaminas, glucocorticoides y mineralocorticoides
d. Episodios repetidos de sudoración, cefaleas, ansiedad, palpitaciones (feocromocitoma)
e. Episodios de debilidad o espasmos musculares (hiperaldosteronismo)
f. Síntomas sugestivos de enfermedad del tiroides
3. Factores de riesgo
a. Historia familiar y personal de HTA y ECV
b. Historia familiar y personal de dislipemia
c. Historia familiar y personal de diabetes mellitus (medicación, títulos de glucosa en sangre, poliuria)
d. Hábitos tabáquicos
e. Hábitos dietéticos
f. Reciente aumento de peso; obesidad
g. Cantidad de ejercicio físico
h. Ronquido; apnea del sueño (informada también por la pareja)
i. Bajo peso al nacer
4. Historia y síntomas de daño orgánico y ECV
a. Cerebro y ojos: cefalea, vértigo, visión alterada, AIT, déficit sensorial o motor, ictus, revascularización carotídea
b. Corazón: dolor de pecho, falta de aire, inflamación de tobillos, infarto de miocardio, revascularización, síncope, historia de palpitaciones, arritmias (especialmente FA)
c. Riñón: sed, poliuria, nocturia, hematuria
d. Arterias periféricas: extremidades frías, claudicación intermitente, distancia que se camina sin dolor, revascularización periférica
e. Historia de ronquido/enfermedad pulmonar crónica/apnea del sueño
f. Disfunción cognitiva
5. Manejo de la HTA
a. Tratamiento antihipertensivo en curso
b. Tratamiento antihipertensivo en el pasado
c. Evidencia de adherencia o falta de adherencia al tratamiento
d. Eficacia y efectos adversos de los fármacos

AIT: accidente isquémico transitorio; CV: cardiovascular; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; FA: fibrilación auricular; HTA: hipertensión arterial; MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial; PA: presión arterial.

cialmente cuando hay otras enfermedades concomitantes. Por ello, se debe elaborar cuidadosamente la historia CV de todos los pacientes, ya que permitirá evaluar el riesgo CV total, e incluir las enfermedades concomitantes, como DM, signos clínicos o historia de IC, EC o EAP, valvulopatías, palpitaciones, síncope y alteraciones neurológicas, con especial atención al ictus y el accidente isquémico transitorio (AIT). La historia de ERC debe incluir el tipo y la duración de la enfermedad. También debe identificarse el uso de nicotina y la presencia de dislipemias. La historia familiar de HTA prematura o ECV prema-

tura es un primer indicador importante de predisposición familiar (genética) a la HTA y la ECV y podría indicar la necesidad de pruebas genéticas. Los datos sobre la historia médica y familiar aparecen resumidos en la tabla 8.

### 3.3. Examen físico

El objetivo del examen físico es establecer o verificar el diagnóstico de HTA, establecer la PA actual, cribar posibles causas secundarias de la HTA y mejorar la estimación del riesgo CV total. La PA debe medirse siguiendo las recomendaciones resumidas en la sección 3.1.1 y debe repetirse la medición para confirmar el diagnóstico de HTA. En al menos una ocasión se debe medir la PA en ambos brazos y, en caso de observarse y confirmarse una diferencia en la PAS > 20 mmHg en la PAD > 10 mmHg, deben realizarse pruebas adicionales para descartar la presencia de anomalías vasculares. En todos los pacientes hay que realizar una auscultación de las arterias carótidas, cardíacas y renales. La presencia de soplos puede indicar la necesidad de pruebas posteriores (ultrasonidos carotídeos, ecocardiografía, ultrasonidos renales vasculares, dependiendo de la localización del soplo). Debe registrarse talla, peso, IMC y perímetro abdominal con el paciente en bipedestación. La palpación de pulsos y la auscultación cardíaca pueden revelar la presencia de arritmias. En todos los pacientes hay que medir la frecuencia cardíaca con el paciente en reposo. Una frecuencia cardíaca aumentada indica un aumento de riesgo de enfermedad cardíaca. El pulso irregular es un signo de sospecha de fibrilación auricular, incluida la fibrilación auricular silente. La información sobre el examen físico se resume en la tabla 9.

**Tabla 9**

Exploración física por hipertensión arterial secundaria, daño orgánico y obesidad

<i>Signos de HTA secundaria</i>
• Características del síndrome de Cushing
• Estigmas cutáneos de neurofibromatosis (feocromocitoma)
• Palpación de riñones agrandados (enfermedad renal poliquística)
• Auscultación de soplos abdominales (HTA renovascular)
• Auscultación de soplos precordiales o torácicos (coartación aórtica; enfermedad aórtica; enfermedad arterial de extremidades superiores)
• Pulsos femorales disminuidos o retrasados y PA femoral disminuida comparada con la PA braquial simultánea (coartación aórtica; enfermedad aórtica; enfermedad arterial de extremidades inferiores)
• Diferencia de la PA entre brazo izquierdo y derecho (coartación aórtica; estenosis en la arteria subclavia)
<i>Signos de daño orgánico</i>
• Cerebro: defectos motores o sensoriales
• Retina: alteraciones en fundoscopia
• Corazón: frecuencia cardíaca, tercer y cuarto ruido cardíaco, soplos cardíacos, arritmias, localización del impulso apical, estertores pulmonares, edema periférico
• Arterias periféricas: ausencia, reducción o asimetría de los pulsos, extremidades frías, lesiones cutáneas isquémicas
• Arterias carótidas: soplos sistólicos
<i>Evidencia de obesidad</i>
• Peso y talla
• Cálculo del IMC: peso corporal (en kg) / talla (en m) <sup>2</sup>
• Circunferencia de cintura medida en bipedestación, en el punto medio entre el borde costal inferior (última costilla inferior) y el borde superior de la cresta iliaca

HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial.

### 3.4. Resumen de las recomendaciones sobre presión arterial, historia y examen físico

#### Medición de la presión arterial, historia médica y exploración física

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
Se recomienda realizar una historia médica completa y exploración física a todos los pacientes con HTA para verificar el diagnóstico, detectar causas de HTA secundaria, registrar los factores de riesgo CV e identificar el daño orgánico u otras ECV	I	C	—
Se recomienda obtener la historia médica familiar para investigar la predisposición familiar a HTA y ECV	I	B	143, 144
Se recomienda la medición de la PA en consulta para cribado y diagnóstico de la HTA	I	B	3
Se recomienda que el diagnóstico de HTA se base en al menos dos mediciones de la PA por consulta en dos consultas distintas	I	C	—
A todos los pacientes hipertensos, se les practicará palpación de pulsos para determinar la frecuencia cardíaca y detectar posibles arritmias, especialmente FA	I	B	62, 63
Se debe considerar la PA fuera de consulta para confirmar el diagnóstico de HTA, identificar el tipo de HTA, detectar episodios de hipotensión y optimizar la predicción del riesgo CV	IIa	B	89, 90, 103, 105, 109, 113, 117
Se puede considerar la medición de la PA fuera de consulta, mediante AMPA y MAPA, dependiendo de la indicación, la disponibilidad, la factibilidad, el coste y, cuando fuera apropiado, las preferencias del paciente	IIb	C	—

AMPA: automedición de la presión arterial; CV: cardiovascular; ECV: enfermedad cardiovascular; FA: fibrilación auricular; HTA: hipertensión arterial; MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>Referencias que respaldan los niveles de evidencia.

### 3.5. Pruebas de laboratorio

El objetivo de las pruebas de laboratorio es obtener evidencia de la presencia de factores de riesgo adicionales, buscar las causas de la HTA secundaria y descartar la presencia de daño orgánico. En primer lugar, se realizarán las pruebas más sencillas y posteriormente las pruebas más complejas. La información sobre las pruebas de laboratorio se resume en la tabla 10.

### 3.6. Aspectos genéticos

Tener una historia familiar positiva es una característica frecuente de los pacientes hipertensos<sup>143,144</sup>, con una herencia estimada de factores genéticos entre el 35 y el 50% en la mayoría de los estudios<sup>145</sup>, herencia confirmada por la PA ambulatoria<sup>146</sup>. Se han descrito algunas formas raras y monogénicas de la HTA, como el aldosteronismo tratable con glucocorticoides, el síndrome de Liddle y otras, en las que una mutación genética explica totalmente la patogenia de la HTA y dicta la mejor opción de tratamiento<sup>147</sup>. La HTA esencial es una entidad altamente heterogénea y de etiología multifactorial. En varios estudios y metanálisis en los que se aplicó la técnica de asociación genómica amplia, se identificaron 29 polimorfismos de un solo nucleótido que se asocian con la PAS o la PAD<sup>148</sup>. Estos hallazgos pueden ser útiles para elaborar modelos de estimación del riesgo de daño orgánico.

**Tabla 10**

Pruebas de laboratorio

Pruebas sistemáticas
• Hemoglobina y hematocrito
• Glucosa plasmática en ayunas
• Colesterol sérico total, cLDL, cHDL
• Triglicéridos séricos en ayunas
• Potasio y sodio séricos
• Ácido úrico sérico
• Creatinina sérica (con estimación de la TFG)
• Análisis de orina: examen microscópico; proteína en orina por tiras de inmersión ( <i>dipstick</i> ); prueba para microalbuminuria
• ECG de 12 derivaciones
Pruebas adicionales según la historia médica, exploración física y hallazgos en las pruebas de sistemáticas
• HbA <sub>1c</sub> , si la glucemia en ayunas es > 5,6 mmol/l (102 mg/dl) o hay diagnóstico previo de DM
• Proteinuria cuantitativa (si la prueba con <i>dipstick</i> es positiva); concentraciones de potasio y sodio en orina y su cociente
• Monitorización de la PA en el domicilio y ambulatoria de 24 h
• Ecocardiograma
• Monitorización con Holter en caso de arritmias
• Ultrasonidos carotídeos
• Ultrasonidos en arterias periféricas y abdomen
• Velocidad de la onda de pulso
• Índice tobillo-brazo
• Fondoscopia
Otras pruebas adicionales (en el campo del especialista)
• Investigación adicional sobre daño cerebral, cardíaco, renal y vascular, obligatoria en caso de HTA resistente y compleja
• Búsqueda de HTA secundaria cuando se sospecha por la historia médica, la exploración física y las pruebas sistemáticas y complementarias

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ECG: electrocardiograma; HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial; TFG: tasa de filtrado glomerular.

### 3.7. Búsqueda de daño orgánico asintomático

Dada la importancia del daño orgánico asintomático como fase intermedia del proceso continuo de la enfermedad vascular y como determinante del riesgo CV total, cuando se considere necesario, se debe buscar con especial atención los signos de afección orgánica mediante las técnicas más adecuadas (tabla 10). Hay que destacar que actualmente se dispone de un cuerpo de evidencia sobre el papel crucial del daño orgánico asintomático en la determinación del riesgo CV de sujetos con y sin PA alta. La observación de que cualquiera de los cuatro marcadores de daño orgánico —microalbuminuria, aumento de la velocidad de la onda de pulso (PWV), HVI y placas carotídeas— puede predecir la mortalidad CV independientemente de la estratificación de riesgo del SCORE es un argumento relevante a favor de la evaluación del daño orgánico en la práctica clínica diaria<sup>51-53</sup>, aunque sería deseable disponer de más datos de grandes estudios en diferentes poblaciones. Es importante señalar también que el riesgo aumenta según aumenta el número de órganos afectados<sup>51</sup>.

#### 3.7.1. Corazón

##### 3.7.1.1. Electrocardiografía

El electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones debe formar parte de la evaluación habitual de todos los pacientes hipertensos. Aunque su sensibilidad para detectar HVI es baja, en estudios observacionales

y ensayos clínicos se ha observado que la detección de HVI mediante distintos métodos —índice de Sokolow-Lyon (SV1 + RV5 > 3,5 mV), índice modificado de Sokolow-Lyon (onda S más amplia + onda R más amplia > 3,5 mV), RaVL > 1,1 mV, producto de la duración por el voltaje del QRS de Cornell (> 244 mV\*ms)— es un predictor independiente de complicaciones CV<sup>149</sup>. Por ello, el ECG es valioso, al menos en pacientes de más de 55 años<sup>150,151</sup>. La electrocardiografía también puede emplearse para detectar patrones de sobrecarga o *strain* ventricular, que indica un riesgo más grave<sup>149,150,152</sup>, isquemia, anomalías de la conducción, dilatación y arritmia auricular derecha, incluida la fibrilación auricular. El Holter de 24 h está indicado cuando haya sospecha de arritmias y posibles episodios isquémicos. La fibrilación auricular es una causa muy frecuente y común de complicaciones CV<sup>153,154</sup>, especialmente del ictus, en pacientes hipertensos<sup>153</sup>. La detección temprana de la fibrilación auricular facilitaría la prevención del ictus instaurando un tratamiento anticoagulante adecuado cuando esté indicado.

### 3.7.1.2. Ecocardiografía

Aunque no está exenta de limitaciones técnicas, la ecocardiografía es más sensible que el ECG para el diagnóstico de la HVI y es muy útil para mejorar la estimación del riesgo CV y renal<sup>155-157</sup>. Por ello, puede ayudar a una estratificación más precisa del riesgo total y determinar el tratamiento más adecuado<sup>158</sup>. Una buena evaluación del VI en pacientes hipertensos incluye mediciones lineales del grosor de la pared interventricular septal y posterior y del diámetro telediastólico interno. Mientras que la medición de la masa ventricular izquierda (MVI) indexada por tamaño corporal permite identificar la HVI, el grosor relativo de la pared o el cociente pared/radio (2 × grosor de la pared posterior / diámetro telediastólico) categoriza la geometría (concéntrica o excéntrica). Hoy, el cálculo de la MVI se realiza según la fórmula de la Sociedad Americana de Ecocardiografía<sup>159</sup>. Aunque la relación entre MVI y riesgo CV es continua, los valores umbral de 95 g/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal (ASC) para las mujeres y 115 g/m<sup>2</sup> para los varones se utilizan ampliamente para confirmar la presencia de HVI<sup>159</sup>. La indexación de la MVI por la talla (en la que se utiliza la estatura en relación a un poder alométrico de 1,7 o 2,7)<sup>160,161</sup> puede considerarse para pacientes obesos o con sobrepeso para calcular la relación MVI-tamaño corporal y evitar que se subestime el diagnóstico de HVI<sup>159</sup>. Se ha demostrado recientemente que el método óptimo es el cálculo alométrico de la talla corporal elevada a 1,7 (g/m<sup>1.7</sup>) y que se debe usar puntos de corte diferentes para varones y mujeres<sup>160</sup>. La escala de MVI por talla elevada a 2,7 podría sobrestimar la HVI en sujetos pequeños y subestimarla en sujetos altos<sup>160</sup>. La HVI concéntrica (grosor relativo de la pared > 0,42 con aumento de la MVI), la HVI excéntrica (grosor relativo de la pared ≤ 0,42 con aumento de la MVI) y el remodelado concéntrico (grosor relativo de la pared > 0,42 con MVI normal) predicen un aumento de la incidencia de ECV, pero la HVI concéntrica es el predictor más potente del aumento de riesgo<sup>162-164</sup>.

La HTA se asocia a alteraciones de la relajación y el llenado del VI, definidos en términos generales como disfunción diastólica. La disfunción diastólica inducida por la HTA se asocia a la geometría concéntrica y *per se* puede inducir síntomas o signos de IC, incluso cuando la fracción de eyección (FE) sigue siendo normal (IC con FE preservada)<sup>165</sup>. El patrón Doppler de flujo transmitral de entrada permite cuantificar las alteraciones de llenado y predecir la ulterior IC y la mortalidad por cualquier causa<sup>166,167</sup>, pero no es suficiente para estratificar completamente el estado clínico de la HTA y su pronóstico<sup>166,167</sup>. De acuerdo con recomendaciones ecocardiográficas recientes<sup>168</sup>, esta técnica debe combinarse con el Doppler tisular pulsado del anillo mitral. La reducción de la velocidad diastólica temprana determinada por Doppler tisular (*e'*) es típica de la enfermedad cardiaca hipertensa, y frecuentemente la velocidad *e'* septal está más reducida que la lateral. El diagnóstico y la clasificación de la disfunción diastó-

lica se basa en la velocidad *e'* (promedio septal y lateral del anillo mitral) y otras mediciones como el cociente entre E y *e'* transmitral (*E/e'*) y el tamaño de la aurícula izquierda<sup>168</sup>. En un importante estudio epidemiológico, se ha observado que esta gradación es un potente predictor de la mortalidad por cualquier causa<sup>169</sup>. Los valores de la velocidad *e'* y *E/e'* son muy dependientes de la edad y algo menos dependientes del sexo<sup>170</sup>. El cociente *E/e'* permite detectar un incremento en las presiones de llenado del VI. El valor pronóstico de la velocidad *e'* está reconocido en el contexto de la HTA<sup>171</sup>, y *E/e'* ≥ 13 se asocia a un aumento del riesgo cardiaco<sup>168</sup>, independientemente de la MVI y del grosor relativo de la pared en pacientes hipertensos<sup>171</sup>. La determinación de la dilatación auricular izquierda ofrece información adicional y es un requisito para el diagnóstico de la disfunción diastólica. El tamaño de la aurícula izquierda se evalúa mejor mediante su volumen indexado (IVAI)<sup>159</sup>. Se ha demostrado que un IVAI ≥ 34 ml/m<sup>2</sup> es un predictor independiente de muerte, IC, fibrilación auricular e ictus isquémico<sup>172</sup>.

Los intervalos normales y los valores de corte de enfermedad cardiaca hipertensa para los parámetros ecocardiográficos más importantes se resumen en la tabla 11. La escala más empleada para evaluar la HVI en la HTA se calcula dividiendo la MVI por el ASC; así se eliminan en gran medida los efectos del tamaño corporal y la obesidad en la MVI. A pesar de que se derivan fundamentalmente de estudios controlados de población y, por lo tanto, tienen riesgo de que haya sesgos, estos parámetros están recomendados por la *American Society of Echocardiography* y la *European Association of Echocardiography*, y se utilizan en la mayoría de los laboratorios ecocardiográficos. Próximamente se publicarán datos de grandes grupos de población de etnias diferentes.

**Tabla 11**

Valores de corte para los parámetros utilizados en la evaluación del remodelado ventricular izquierdo y la función diastólica de pacientes con hipertensión arterial

Parámetro	Anormal si:
Índice de masa VI	> 95 g/m <sup>2</sup> (mujeres); > 115 g/m <sup>2</sup> (varones)
Grosor relativo de la pared (GRP)	> 0,42
Función diastólica:	
Velocidad <i>e'</i> septal (cm/s)	< 8
Velocidad <i>e'</i> lateral (cm/s)	< 10
Índice de volumen AI (ml/m <sup>2</sup> )	≥ 34
Presiones de llenado del VI:	
<i>E/e'</i> (promedio)	≥ 13

AI: aurícula izquierda; GRP: grosor relativo de la pared; VI: ventrículo izquierdo. Basada en Lang et al<sup>158</sup> y Nagueh et al<sup>168</sup>.

En cuanto a la valoración de la disfunción sistólica subclínica, la ecocardiografía de seguimiento de marcas o *speckle tracking* puede cuantificar la función contráctil longitudinal (*strain* longitudinal) y ayudar a desenmascarar la disfunción sistólica subclínica en pacientes con nuevo diagnóstico de HTA sin HVI<sup>173,174</sup>. Sin embargo, la evaluación de la función sistólica del VI en la enfermedad cardiaca hipertensa no añade información pronóstica a la MVI, al menos en el contexto de una FE normal.

En la práctica clínica, debe considerarse la ecocardiografía para pacientes hipertensos en diferentes contextos y con diferentes propósitos: en pacientes hipertensos con riesgo CV total moderado, puede ayudar a afinar la evaluación del riesgo detectando HVI que no se detectó con ECG; en pacientes hipertensos con evidencia ecocardiográfica de HVI, puede determinar cuantitativamente el grado de hipertrofia y definir su geometría y su riesgo; en pacientes hipertensos con síntomas cardiacos, puede ayudar a diagnosticar la enferme-

dad subyacente. Obviamente la ecocardiografía, incluidos el estudio de la aorta ascendente y el cribado vascular, tiene un valor diagnóstico importante para la mayoría de los pacientes hipertensos en la evaluación inicial. Sin embargo, su uso generalizado o más restrictivo es una cuestión de disponibilidad y coste.

### 3.7.1.3. Imagen cardíaca por resonancia magnética

Debe considerarse la imagen cardíaca por resonancia magnética (IMR) para la valoración del tamaño y la MVI cuando la ecocardiografía no sea técnicamente factible o cuando la imagen por realce tardío tenga consecuencias terapéuticas<sup>175,176</sup>.

### 3.7.1.4. Isquemia miocárdica

En pacientes hipertensos con HVI se emplean procedimientos específicos para el diagnóstico de la isquemia miocárdica<sup>177</sup>. Esta entidad supone un reto más difícil, ya que la HTA limita la especificidad de la electrocardiografía de esfuerzo y la tomografía de perfusión miocárdica<sup>178</sup>. Una prueba de esfuerzo que demuestre una capacidad aeróbica normal sin cambios significativos en el ECG tiene un valor predictivo negativo aceptable en pacientes sin síntomas claros de EC obstructiva. Cuando el ECG de esfuerzo es positivo, ambiguo o no interpretable, es imprescindible realizar una prueba de imagen de isquemia inducible, como la IRM cardíaca de estrés, tomografía de perfusión o ecocardiografía de estrés para identificar de forma fiable la presencia de isquemia miocárdica<sup>178-180</sup>. Las alteraciones de la movilidad parietal inducidas por estrés son altamente específicas de estenosis coronaria epicárdica evaluada por angiografía, mientras que las alteraciones de la perfusión miocárdica se encuentran frecuentemente en arterias coronarias angiográficamente normales, asociadas a HVI o EC microvascular<sup>177</sup>. Recientemente se ha propuesto el uso de imagen ecocardiográfica dual de la movilidad parietal regional y transtorácica y de la reserva coronaria de flujo derivada de Doppler en la descendente anterior izquierda para diferenciar entre EC obstructiva (reserva coronaria reducida y alteraciones inducibles en la movilidad parietal) y daño coronario microcirculatorio aislado (reserva coronaria reducida sin alteraciones en la movilidad parietal)<sup>180</sup>. Se ha demostrado que una reserva coronaria de flujo  $\leq 1,91$  tiene un valor pronóstico independiente en la HTA<sup>181,182</sup>.

## 3.7.2. Vasos sanguíneos

### 3.7.2.1. Arterias carótidas

Se ha demostrado que el estudio de las arterias carótidas con ultrasonidos para determinar el GIM o la presencia de placas predice la incidencia de ictus e IAM, independientemente de los factores de riesgo CV tradicionales<sup>51,183-186</sup>. Esto aplica al valor del GIM tanto en las bifurcaciones carótideas (que refleja fundamentalmente la presencia de aterosclerosis) como en las arterias carótidas comunes (que refleja fundamentalmente la presencia de hipertrofia vascular). La relación entre el GIM carotídeo y las complicaciones CV es continua, por lo que determinar un umbral para el riesgo CV alto resulta bastante arbitrario. Aunque en la guía de 2007<sup>2</sup> se tomó un GIM carotídeo  $> 0,9$  mm como una estimación conservadora de la existencia de alteraciones, en el estudio *Cardiovascular Health*, el valor de corte para el riesgo CV alto fue más elevado en los pacientes mayores y de mediana edad del *European Lacidipine Study on Atherosclerosis* (ELSA) (1,06 y 1,16 mm respectivamente)<sup>184,186</sup>. Se puede identificar la presencia de una placa por un GIM  $\geq 1,5$  mm o un aumento focal del grosor de 0,5 mm o del 50% del valor del GIM carotídeo circundante<sup>187</sup>. Aunque la presencia de placas tiene un potente valor predictivo independiente de complicaciones CV<sup>51,183-185,188</sup>, en el estudio ARIC (*Atherosclerosis Risk In Communities*), la presencia de una placa junto con aumento del GIM carotídeo no

aportó mucho respecto a la predicción de complicaciones CV o para reclasificar a los pacientes en otra categoría de riesgo<sup>185</sup>. Una reciente revisión sistemática concluyó que el valor predictivo adicional del cribado carotídeo puede darse fundamentalmente en individuos asintomáticos con riesgo CV intermedio<sup>189</sup>.

### 3.7.2.2. Velocidad de la onda de pulso

La rigidez arterial extendida y el fenómeno de la reflexión de la onda se han identificado como los determinantes fisiopatológicos más importantes de la HTA sistólica aislada (HSA) y el aumento de la presión de pulso con el envejecimiento<sup>190</sup>. La velocidad de la onda de pulso (PWV) carotídeofemoral es la prueba estándar para la determinación de la rigidez aórtica<sup>138</sup>. Aunque la relación entre la rigidez aórtica y las complicaciones es continua, en la guía de 2007 se propuso un umbral  $> 12$  m/s como estimación conservadora para las alteraciones significativas de la función aórtica en pacientes hipertensos de mediana edad<sup>2</sup>. En una reciente declaración de consenso de expertos, se ajustó este umbral a 10 m/s<sup>191</sup>, aplicando la distancia directa carotídeo-femoral y teniendo en cuenta que la distancia anatómica real que recorre la onda de presión es un 20% más corta ( $0,8 \times 12$  m/s o 10 m/s). En pacientes hipertensos, la rigidez aórtica tiene un valor predictivo independiente de eventos CV mortales y no mortales<sup>192,193</sup>. En una serie de estudios se ha cuantificado el valor adicional de la PWV aparte de los factores de riesgo tradicionales, incluidos los métodos SCORE y de Framingham<sup>51,52,194,195</sup>. Además, un porcentaje importante de pacientes con riesgo intermedio podrían ser reclasificados en una categoría de riesgo más alto o más bajo si se determinara la rigidez arterial<sup>51,195,196</sup>.

### 3.7.2.3. Índice tobillo-brazo

El índice tobillo-brazo (ITB) se puede medir con un dispositivo automático o una unidad de Doppler de onda continua y un esfigmomanómetro. Un ITB bajo ( $< 0,9$ ) indica EAP y, en general, aterosclerosis avanzada<sup>197</sup>, tiene valor predictivo de complicaciones CV<sup>198</sup> y se asocia con una tasa de mortalidad CV a 10 años y eventos coronarios graves 2 veces mayor que las tasas generales de cada una de las categorías de Framingham<sup>198</sup>. Además, se ha demostrado de forma prospectiva que la EAP asintomática, detectada por un ITB bajo, se asocia en varones a una incidencia de cerca del 20% de complicaciones CV mórbidas y mortales a 10 años<sup>198,199</sup>. Sin embargo, el empleo del ITB es más útil para la detección de la EAP en sujetos con alta probabilidad de padecer esta enfermedad.

### 3.7.2.4. Otros métodos

Si bien la determinación del GIM carotídeo, la rigidez aórtica y el ITB son técnicas razonables para identificar a pacientes con riesgo CV alto, hay otros métodos usados en investigación para detectar el daño orgánico vascular que no se puede proponer para uso clínico. El aumento del cociente pared/lumen se puede determinar en tejidos subcutáneos obtenidos mediante biopsia de glúteo. Estas determinaciones pueden demostrar alteraciones tempranas en la DM y la HTA y tienen valor predictivo de la morbimortalidad CV<sup>199-202</sup>, pero su carácter invasivo hace que esta prueba no sea adecuada para uso clínico general. El aumento del calcio coronario, cuantificado mediante tomografía computarizada de alta resolución cardíaca, también se ha validado de forma prospectiva como predictor de ECV y como parámetro muy eficiente para la reclasificación de adultos asintomáticos en una categoría de riesgo CV moderado o alto<sup>203,204</sup>, pero su escasa disponibilidad y el alto coste de los equipos suponen un serio problema.

La disfunción endotelial predice el resultado clínico en pacientes con distintas enfermedades cardiovasculares<sup>205</sup>, aunque hasta la fecha los datos sobre HTA son escasos<sup>206</sup>. Por otra parte, las técnicas disponi-

bles para determinar la respuesta endotelial a distintos estímulos son laboriosas, requieren tiempo y normalmente son invasivas.

### 3.7.3. Riñón

El diagnóstico de daño renal inducido por HTA se basa en el hallazgo de una función renal afectada o en la detección de concentraciones urinarias de albúmina elevadas<sup>207</sup>. Una vez detectada, la ERC se clasifica según la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) que se puede calcular mediante la fórmula abreviada de «modificación de la dieta en la enfermedad renal» (MDER)<sup>208</sup>, la fórmula de Cockcroft-Gault o, más recientemente, la fórmula de la *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI)<sup>209</sup>, que se calcula según la edad, el sexo, el grupo étnico y la creatinina sérica. Cuando la TFGe es < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, se reconocen tres estadios diferentes de ERC: estadio 3 con valores situados en 30-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, y los estadios 4 y 5 con valores < 30 y < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> respectivamente<sup>210</sup>.

Estas fórmulas ayudan a detectar una leve alteración de la función renal cuando las cifras de creatinina sérica se mantienen todavía en valores normales<sup>211</sup>. Si las concentraciones séricas de cistatina C están elevadas, indica una reducción de la función renal y un aumento del riesgo CV<sup>212</sup>. Puede ocurrir un ligero aumento de la creatinina sérica (hasta el 20%) cuando se instaura o se intensifica el tratamiento antihipertensivo (especialmente con los bloqueadores del sistema renina-angiotensina), pero esto no se debe considerar signo de deterioro renal progresivo. La hiperuricemia se encuentra frecuentemente en pacientes hipertensos sin tratar (particularmente en caso de pre-eclampsia); esta entidad se correlaciona con un flujo sanguíneo renal reducido y nefrosclerosis<sup>213</sup>.

Mientras que una elevada concentración de creatinina sérica o una TFGe baja indican función renal disminuida, el hallazgo de un aumento de la tasa de albúmina urinaria o puntos de excreción de proteínas marca, en general, un desequilibrio descontrolado en la barrera de filtrado glomerular. Se ha demostrado que la microalbuminuria predice el desarrollo de nefropatía diabética manifiesta, en DM tanto de tipo 1 como de tipo 2<sup>214</sup>, mientras que la proteinuria indica generalmente enfermedad renal parenquimatosa establecida<sup>215</sup>. En pacientes hipertensos diabéticos y no diabéticos, la microalbuminuria, incluso por debajo de los valores umbral considerados habitualmente<sup>216</sup>, predice la aparición de complicaciones CV<sup>217-225</sup>, y en varios estudios se ha observado una relación continua entre la mortalidad CV o no CV y cocientes albúmina urinaria/creatinina > 3,9 mg/g en varones y > 7,5 mg/g en mujeres<sup>224,226</sup>. La combinación de un aumento de la excreción urinaria de proteína y una reducción de la TFGe, tanto en la población general como en pacientes diabéticos, indica mayor riesgo de complicaciones renales y CV que con solo una de estas alteraciones, lo cual hace que estos factores de riesgo sean independientes y acumulativos<sup>227,228</sup>. Se ha establecido un umbral arbitrario de 30 mg/g de creatinina para definir la microalbuminuria<sup>228</sup>.

En conclusión, el hallazgo de una función renal afectada en un paciente hipertenso, expresada como cualquiera de las alteraciones mencionadas, es un potente y frecuente factor de riesgo que predice aparición de complicaciones CV y muerte<sup>218,229-233</sup>. Por lo tanto, con todos los pacientes hipertensos, se recomienda estimar la TFGe y realizar inmediatamente una prueba de microalbuminuria en una muestra de orina.

### 3.7.4. Oftalmoscopia

El sistema tradicional de clasificación de la retinopatía hipertensiva mediante oftalmoscopia se basa en el innovador trabajo de Keith, Wagener y Barker desarrollado en 1939, y su significado pronóstico está ampliamente documentado en pacientes hipertensos<sup>234</sup>. La retinopatía de grado III (hemorragias, microaneurismas, exudados cerosos o algodonosos) y la retinopatía de grado IV (signos de la retinopatía de grado III más papiledema o edema macular) indican

la existencia de retinopatía hipertensiva grave que tiene un alto valor predictivo de mortalidad<sup>234,235</sup>. Las retinopatías hipertensivas de grado I (estrechamiento arteriolar de naturaleza focal o general) y grado II (cruce arteriovenoso) corresponden a un estadio inicial de la enfermedad, y su valor pronóstico de mortalidad CV es controvertido y, en general, no tan riguroso como los otros grados<sup>236,237</sup>. La mayoría de los estudios se realizaron con fotografía retiniana interpretada por oftalmólogos, que es más sensible que la oftalmoscopia/fondoscopia directa realizada por médicos generales<sup>238</sup>. Se han suscitado críticas respecto a la reproducibilidad de las retinopatías de grados I y II debido a la gran variabilidad interobservador e intraobservador, incluso en caso de investigadores expertos (a diferencia de la retinopatía hipertensiva avanzada)<sup>239,240</sup>.

La relación entre calibre venular retiniano e ictus se analizó en una revisión sistemática y un metanálisis de participantes individuales: mayor calibre de las vénulas retinianas fue predictor de ictus, mientras que el calibre de las arteriolas retinianas no se asoció con el ictus<sup>241</sup>. El estrechamiento de las arteriolas y vénulas retinianas, al igual que la rarefacción capilar en otros lechos vasculares<sup>242,243</sup>, puede ser una alteración estructural inicial de la HTA, pero aún no se ha establecido su valor para identificar a pacientes con riesgo de otros tipos de daño orgánico<sup>243-244</sup>. El cociente entre arteriolas y vénulas retinianas fue un predictor de la incidencia de ictus y morbilidad CV, pero las críticas suscitadas porque los cambios concomitantes de los diámetros venulares pueden afectar al cálculo de este cociente y por la metodología empleada (fotografía digital, necesidad de un laboratorio central de interpretación) desaconsejan el uso generalizado de esta técnica en la práctica clínica<sup>245-248</sup>. Actualmente se están investigando nuevas tecnologías para la evaluación del cociente pared/lumen de las arteriolas retinianas, que permitirían la medición directa del remodelado vascular en estadios iniciales y avanzados de la enfermedad hipertensiva<sup>249</sup>.

### 3.7.5. Cerebro

La HTA, además de su conocida relación con la incidencia del ictus, se asocia también con el riesgo de daño cerebral asintomático detectado por IRM cerebral, especialmente en ancianos<sup>250,251</sup>. Los tipos más comunes de lesión cerebral son las hiperintensidades de sustancia blanca, que se encuentran en la gran mayoría de los ancianos con HTA<sup>250</sup>, aunque de gravedad variable, y los infartos silentes, que en su mayoría son pequeños y profundos (infartos lacunares) y cuya frecuencia varía del 10 al 30%<sup>252</sup>. Otro tipo de lesión que se ha identificado más recientemente son los microsangrados, que se observan en el 5% de los individuos. Las hiperintensidades de la sustancia blanca y los infartos silentes se asocian a mayor riesgo de ictus, deterioro cognitivo y demencia<sup>250,252-254</sup>. En pacientes hipertensos sin ECV manifiesta, la IMR mostró que las lesiones cerebrovasculares silentes son más prevalentes (44%) que el daño orgánico cardíaco (21%) y renal (26%) subclínico y ocurren frecuentemente en ausencia de otros signos de daño orgánico<sup>255</sup>. La disponibilidad y el coste de esta técnica no permiten el uso generalizado de la IRM para la evaluación de los ancianos hipertensos, pero es preciso investigar la presencia de hiperintensidades de la sustancia blanca e infartos silentes en todos los pacientes hipertensos con alteraciones neurológicas y, en particular, con pérdida de memoria<sup>255-257</sup>. Debido a que los trastornos cognitivos en el anciano se relacionan, al menos en parte, con la HTA<sup>258,259</sup>, se debe usar pruebas adecuadas de evaluación cognitiva para la valoración clínica del paciente anciano hipertenso.

### 3.7.6. Valor clínico y limitaciones

En la tabla 12 se resume el valor predictivo CV, la disponibilidad, la reproducibilidad y el coste-eficacia de los procedimientos para la detección del daño orgánico. Las estrategias recomendadas para la búsqueda de daño orgánico se encuentran en la tabla «Búsqueda de



**Tabla 12**

Valor predictivo, disponibilidad, reproducibilidad y coste-eficacia de algunos marcadores de daño orgánico

Marcador	Valor predictivo CV	Disponibilidad	Reproducibilidad	Coste-eficacia
Electrocardiografía	+++	++++	++++	++++
Ecocardiografía más Doppler	++++	+++	+++	+++
Tasa de filtrado glomerular estimado	+++	++++	++++	++++
Microalbuminuria	+++	++++	++	++++
Grosor intímo-medial y placa carotídeos	+++	+++	+++	+++
Rigidez arterial (velocidad de la onda de pulso)	+++	++	+++	+++
Índice tobillo-brazo	+++	+++	+++	+++
Fondoscopia	+++	++++	++	+++
<i>Mediciones adicionales</i>				
SCORE de calcio coronario	++	+	+++	+
Disfunción endotelial	++	+	+	+
Lagunas cerebrales/lesiones en sustancia blanca	++	+	+++	+
Resonancia magnética cardíaca	++	+	+++	++

Puntuación de + a ++++

daño orgánico asintomático, enfermedad cardiovascular y enfermedad renal crónica».

### 3.7.7. Resumen de las recomendaciones para la búsqueda de daño orgánico asintomático, enfermedad cardiovascular y enfermedad renal crónica

Consulte la tabla «Búsqueda de daño orgánico asintomático, enfermedad cardiovascular y enfermedad renal crónica».

### 3.8. Búsqueda de formas secundarias de hipertensión

En un pequeño porcentaje de adultos con HTA, se puede identificar una causa específica y potencialmente reversible de la PA elevada. No obstante, debido a la elevada prevalencia de la HTA, las formas secundarias pueden afectar a millones de pacientes en todo el mundo. Cuando se los diagnostica y se los trata adecuadamente, los pacientes con formas secundarias de HTA pueden curarse o al menos mejorar el control de la PA y reducir el riesgo CV. Por lo tanto, adoptando una actitud prudente, se aconseja la búsqueda de formas secundarias de HTA en todos los pacientes. El cribado puede basarse en la historia médica, el examen físico y las pruebas habituales de laboratorio (tablas 9, 10 y 13). Además, se puede sospechar una forma secundaria de HTA por una subida marcada de la PA, la aparición o el empeoramiento repentinos de la HTA, una mala respuesta de la PA al tratamiento farmacológico y un daño orgánico desproporcionado para la duración de la HTA. Si las pruebas iniciales indican la sospecha de que el paciente sufre una forma secundaria de HTA, podrían ser necesarios procedimientos diagnósticos específicos (tabla 13). El diagnóstico de formas secundarias de HTA, especialmente en los casos de HTA endocrina, debe realizarse preferiblemente en centros de referencia.

## 4. ESTRATEGIA DE TRATAMIENTO

### 4.1. Evidencia que favorece la reducción terapéutica de la presión arterial elevada

La evidencia a favor del tratamiento farmacológico de la PA para reducir el riesgo de complicaciones CV graves (ictus, IAM e IC, mortales y no mortales, y otras muertes CV) en hipertensos deriva de una serie de ensayos clínicos —en su mayoría controlados por placebo— realizados entre 1965 y 1995. En la guía de la ESH/ESC publicada en 2003<sup>1</sup>, se hace referencia a los metanálisis de esos estudios<sup>260</sup>. La evi-

dencia se basa también en el hallazgo de que la regresión del daño orgánico inducida por la PA, como la HVI y la excreción urinaria de proteínas, puede ir acompañada de una reducción de las complicaciones mortales y no mortales<sup>261,262</sup>, aunque, obviamente, esta evidencia es indirecta y se deriva de posteriores análisis correlativos de datos aleatorizados.

Sin embargo, los ECa que se basan en resultados CV clínicos contrastados también tienen sus limitaciones, tratadas en la edición anterior de esta guía<sup>2</sup>: a) al limitar el número de pacientes requeridos, los ensayos reclutan normalmente a pacientes de alto riesgo (edad avanzada, enfermedades concomitantes o previas), y b) por cuestiones prácticas, la duración de los ensayos controlados es necesariamente corta (en el mejor de los casos, entre 3 y 6 años, y la mitad de ese tiempo hasta el primer objetivo de valoración). Por ello, las recomendaciones para las intervenciones que se realizan a lo largo de la vida en la mayoría de los pacientes están basadas en la extrapolación de datos obtenidos en lapsos mucho más cortos que la expectativa de vida. El respaldo a la idea de que los beneficios observados durante los primeros años se mantendrán durante periodos mucho más largos procede de estudios observacionales de unas décadas de duración<sup>263</sup>.

Las recomendaciones que siguen a continuación están basadas en la evidencia disponible de ECa y se centran en los aspectos más importantes para la práctica médica: a) cuándo debemos instaurar el tratamiento farmacológico; b) el objetivo de tratamiento que se desea alcanzar para la PA en pacientes hipertensos con diferentes niveles de riesgo CV, y c) estrategias terapéuticas y elección de fármacos en pacientes hipertensos con distintas características clínicas.

### 4.2. ¿Cuándo instaurar el tratamiento farmacológico antihipertensivo?

#### 4.2.1. Recomendaciones de las guías previas

La guía de la ESH/ESC de 2007<sup>2</sup>, al igual que muchas otras guías científicas<sup>54,55,264</sup>, recomendaba el uso de fármacos antihipertensivos en pacientes con HTA de grado 1, incluso en ausencia de otros factores de riesgo o daño orgánico, siempre que el tratamiento no farmacológico hubiese fracasado. Esta recomendación incluía específicamente también al paciente anciano hipertenso. Además, la guía de 2007 recomendaba un umbral más bajo para el tratamiento farmacológico antihipertensivo de pacientes con DM, ECV o ECR previas y proponía el tratamiento de estos pacientes incluso cuando la PA estaba en la banda normal alta (130-139/85-89 mmHg). El Grupo de Trabajo de

**Medición de la presión arterial, historia médica y exploración física**

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
<b>Corazón</b>			
Se recomienda realizar un ECG a todos los pacientes hipertensos para detectar HVI, dilatación auricular izquierda, arritmias o enfermedad cardíaca concomitante	I	B	149-151, 154
En todos los pacientes con historia o exploración física que indiquen arritmias importantes, se debe considerar la monitorización electrocardiográfica prolongada y, en caso de sospecha de arritmias inducidas por el ejercicio, ECG de estrés	IIa	C	—
Se debe considerar un ecocardiograma para definir mejor el riesgo CV y confirmar el diagnóstico electrocardiográfico de HVI, dilatación auricular izquierda o enfermedad cardíaca concomitante, cuando haya sospecha	IIa	B	156, 158, 160, 163, 164
Cuando la historia médica indica isquemia miocárdica, se recomienda un ECG de estrés; en caso de que este sea positivo o ambiguo, se realizará un prueba de imagen con estrés (ecocardiografía de estrés, resonancia magnética de estrés o gammagrafía nuclear)	I	C	—
<b>Arterias</b>			
Se debe considerar exploración ecográfica de las arterias carótidas para detectar hipertrofia vascular o aterosclerosis asintomática, especialmente en el anciano	IIa	B	51, 183-185, 188
Se debe considerar la determinación de la velocidad de la onda de pulso carotídeo-femoral para detectar rigidez arterial extensa	IIa	B	51, 138, 192-195
Se debe considerar el cálculo del índice tobillo-brazo para detectar EAP	IIa	B	198, 199
<b>Riñón</b>			
Se recomienda determinar la concentración sérica de creatinina y la TFG <sup>e</sup> de todos los pacientes hipertensos <sup>d</sup>	I	B	228, 231, 233
Se recomienda determinación de proteína en orina con <i>dipstick</i> en todos los pacientes hipertensos	I	B	203, 210
Se recomienda la determinación de microalbuminuria en muestra de orina y su relación con la excreción urinaria de creatinina	I	B	222, 223, 225, 228
<b>Fondoscopia</b>			
Se debe considerar el examen de la retina de pacientes con HTA resistente o difícil de controlar para detectar hemorragias, exudados y papiledema, los cuales se asocian a un aumento de riesgo CV	IIa	C	—
No se recomienda el examen de la retina de pacientes con HTA leve o moderada y sin diabetes mellitus, excepto pacientes jóvenes	III	C	—
<b>Cerebro</b>			
Para pacientes hipertensos con deterioro cognitivo, se debe considerar la imagen cerebral por resonancia magnética para detectar infartos cerebrales silentes, infartos lacunares, microsangrados y lesiones en sustancia blanca	IIb	C	—

CV: cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; HTA: hipertensión arterial; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; TFG<sup>e</sup>: tasa de filtrado glomerular estimada.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>Referencias que respaldan los niveles de evidencia.

<sup>d</sup>Actualmente se recomienda la fórmula MDRD, aunque existen nuevos métodos, como el CKD-EPI, que podrían mejorar la precisión de la medición.

la ESC reevaluó estas recomendaciones en su documento de 2009<sup>141</sup> basándose en una exhaustiva revisión de la evidencia<sup>265</sup>. A continuación se resumen las conclusiones adoptadas para la presente edición.

#### 4.2.2. Hipertensión de grados 2 y 3 e hipertensión de grado 1 de alto riesgo

Los ECa que proporcionan evidencia irrefutable a favor del tratamiento antihipertensivo, como se refiere en la sección 4.1, se realizan fundamentalmente en pacientes con PAS  $\geq$  160 mmHg o PAD  $\geq$  100 mmHg, a los que hoy se clasificaría como hipertensos de grados 2 y 3 (aunque también incluían a algunos pacientes con HTA de grado 1 de alto riesgo). A pesar de la dificultad de aplicar las nuevas clasificaciones a estudios antiguos, es abrumadora la evidencia a favor del tratamiento farmacológico en pacientes con una marcada elevación de la PA o hipertensos con un riesgo CV alto. La PA es un componente considerable del riesgo total en estos pacientes y, por ello, requiere una pronta intervención.

#### 4.2.3. Hipertensión de grado 1 de riesgo bajo a moderado

La evidencia a favor del tratamiento farmacológico de estos sujetos es escasa debido a que ningún ensayo clínico ha investigado específicamente esta entidad. En los primeros estudios sobre la HTA «leve», se

utilizó una clasificación diferente de la HTA (basada únicamente en la PAD)<sup>266-268</sup> o se incluyó también a pacientes de alto riesgo<sup>268</sup>. En el estudio FEVER (*Felodipine Event Reduction*), publicado más recientemente, se cambiaba el tratamiento de los pacientes por un tratamiento asignado aleatoriamente, por lo que no se pudo definir con precisión el grado basal de HTA; además incluía a pacientes hipertensos complejos y no complejos<sup>269</sup>. Análisis posteriores del estudio FEVER han confirmado que el tratamiento más intensivo de la PA, tras la exclusión de todos los pacientes con ECV o DM previas, se asocia a beneficios significativos, incluso para los pacientes que en el momento de la aleatorización tenían una PAS por debajo de la mediana (153 mmHg)<sup>270</sup>. Como en dicho momento todos los pacientes recibían una dosis diaria de 12,5 mg de hidroclorotiazida, es muy probable que, si no estuvieran tratados, estos individuos tendrían unos valores de PAS similares o muy cercanos a los valores que definen la HTA de grado 1. En términos generales, varios estudios han mostrado reducciones significativas de la tasa de ictus en pacientes con riesgo CV de bajo a moderado (8-16% de complicaciones CV serias en 10 años) y valores basales de PA cercanos, si no similares, a la franja de HTA de grado 1<sup>266,267,270</sup>. Del mismo modo, en un reciente metanálisis de la Cochrane Collaboration (2012-CD006742) limitado a pacientes que respondían estrictamente a los criterios de grado 1 de bajo riesgo, se observó una tendencia hacia la reducción de las tasas de ictus con el tratamiento activo, pero el reducido número de pacientes que cum-

**Tabla 13**

Indicaciones clínicas y diagnósticas de la hipertensión arterial secundaria

	Indicaciones clínicas			Indicaciones diagnósticas	
	Historia médica	Exploración física	Pruebas de laboratorio	Pruebas de primera línea	Pruebas adicionales/ confirmatorias
<i>Causas comunes</i>					
Enfermedad del parénquima renal	Historia de infección u obstrucción de tracto urinario, hematuria, abuso de analgésicos; historia familiar de enfermedad renal poliquística	Masas abdominales (en el caso de enfermedad renal poliquística)	Presencia de proteína, eritrocitos o leucocitos en orina, TFG disminuida	Ultrasonido renal	Pruebas completas para la enfermedad renal
Estenosis arterial renal	Displasia fibromuscular: HTA de aparición temprana (especialmente en mujeres). Estenosis aterosclerótica: HTA de aparición abrupta, que empeora o es difícil de tratar; edema pulmonar repentino	Ruido abdominal	Diferencia > 1,5 cm en la longitud entre los dos riñones (ultrasonido renal), rápido deterioro de la función renal (espontáneo o en respuesta a bloqueadores del SRAA)	Ultrasonografía renal con Doppler dual	Angiografía por resonancia magnética, tomografía computarizada helicoidal, angiografía por sustracción digital intraarterial
Hiperaldosteronismo primario	Debilidad muscular; historia familiar de HTA temprana y eventos cerebrovasculares a edad < 40 años	Arritmias (en caso de hipopotasemia grave)	Hipopotasemia (espontánea o inducida por diuréticos); hallazgo incidental de masas adrenales	Cociente aldosterona/renina en condiciones estandarizadas (corrección de la hipopotasemia y suspensión de fármacos que afectan al SRAA)	Pruebas confirmatorias (carga oral de sodio, infusión salina, supresión de fludrocortisona o prueba con captopril); TC adrenal; muestra venosa adrenal
<i>Causas no comunes</i>					
Feocromocitoma	HTA paroxística o una crisis superimpuesta a HTA persistente; cefalea, sudoración, palpitaciones y palidez; historia familiar positiva de feocromocitoma	Estigmas cutáneos de neurofibromatosis (manchas de color marrón claro, neurofibromas)	Hallazgo incidental de masas adrenales (o, en algunos casos, masas extraadrenales)	Determinación de metanefrinas urinarias fraccionadas o metanefrinas libres en plasma	TC o IRM del abdomen y pelvis; gammagrafía con <sup>123</sup> I-metayodobenzilguanidina; cribado genético para mutaciones patogénicas
Síndrome de Cushing	Aumento rápido de peso, poliuria, polidipsia, alteraciones psicológicas	Signos corporales típicos (obesidad central, cara redonda o de luna, acumulación de grasa entre los hombros o «joroba de búfalo», estrías rojas, hirsutismo)	Hiper glucemia	Excreción urinaria de cortisol de 24 h	Prueba de supresión de dexametasona

HTA: hipertensión arterial; IRM: imagen por resonancia magnética; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; TC: tomografía computarizada; TFG: tasa de filtrado glomerular.

plían estos criterios (la mitad de la población de las referencias 266 y 267) no permite establecer con claridad su significado estadístico.

En las guías más recientes se ha señalado la escasez de datos que respalden el tratamiento de la HTA de grado 1<sup>271</sup>, y por ello recomiendan el tratamiento únicamente cuando se confirme la existencia de HTA mediante MAPA y restringen el tratamiento a pacientes con HTA de grado 1 y signos de daño orgánico o riesgo CV total alto. No se ha probado la ventaja de excluir sistemáticamente a los hipertensos de bata blanca del posible beneficio del tratamiento. Los argumentos a favor del tratamiento de los hipertensos de grado 1 aunque tengan un riesgo bajo o moderado son: a) la espera aumenta el riesgo total, y este normalmente no es completamente reversible con tratamiento<sup>272</sup>; b) actualmente disponemos de numerosos fármacos antihipertensivos que permiten la personalización del tratamiento para optimizar su eficacia y su tolerabilidad, y c) han prescrito las patentes de muchos fármacos antihipertensivos, por lo que son más baratos y tienen una buena relación coste-beneficio.

#### 4.2.4. Hipertensión sistólica aislada en personas jóvenes

Algunos varones jóvenes y sanos presentan valores elevados de PAS braquial (> 140 mmHg) y valores normales de PAD braquial (< 90 mmHg). Como se ha mencionado en la sección 3.1, estos sujetos

algunas veces tienen una PA central normal. No existe evidencia de que estos jóvenes se beneficien del tratamiento antihipertensivo y, por el contrario, existen datos prospectivos de que esta entidad no evoluciona necesariamente a HTA sistólica/diastólica<sup>142</sup>. Según la evidencia actual, estos sujetos deben recibir únicamente recomendaciones sobre el estilo de vida, pero como los datos existentes son escasos y controvertidos, deben recibir un seguimiento médico estrecho.

#### 4.2.5. Hipertensión de grado 1 en el anciano

A pesar de que la guía de la ESH/ESC de 2007 y otras guías de práctica clínica recomiendan tratar a los pacientes hipertensos independientemente de la edad<sup>2,273</sup>, se ha reconocido que todos los estudios que demostraron los beneficios del tratamiento de la HTA de grado 1 en ancianos se realizaron en pacientes con PAS  $\geq$  160 mmHg (HTA de grados 2 y 3)<sup>141,265</sup>.

#### 4.2.6. Presión arterial normal alta

En la guía de la ESH/ESC de 2007 se propuso la instauración de tratamiento farmacológico antihipertensivo cuando la PA se encontraba en la franja normal alta (130-139/85-89 mmHg) en pacientes de riesgo alto o muy alto debido a la DM o a la enfermedad CV o renal concomitante<sup>2</sup>. El documento publicado por el Grupo de Trabajo en

**Instauración de tratamiento antihipertensivo**

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
Se recomienda la pronta instauración de tratamiento farmacológico en individuos con HTA de grado 2 y 3 con cualquier nivel de riesgo CV, unas semanas después o al mismo tiempo que se implementan cambios en el estilo de vida	I	A	260, 265, 284
Se recomienda también la reducción de la PA con tratamiento farmacológico cuando el riesgo CV sea alto debido a daño orgánico, ECV o ERC, incluso cuando la HTA sea de grado 1	I	B	260, 284
Se debe considerar la instauración de tratamiento farmacológico antihipertensivo para pacientes con HTA de grado 1 con riesgo bajo-moderado, cuando la PA se mantiene en esa franja en varias consultas o la PA ambulatoria está elevada, y permanece en esa banda tras un periodo razonable de implementación de cambios en el estilo de vida	IIa	B	266, 267
En ancianos hipertensos se recomienda el tratamiento farmacológico cuando la PAS sea $\geq$ 160 mmHg	I	A	141, 265
Se puede considerar el tratamiento farmacológico antihipertensivo en ancianos (al menos los de menos de 80 años) si la PAS es de 140-159 mmHg, siempre que el tratamiento sea bien tolerado	IIb	C	—
Excepto si aparece nueva evidencia, no se recomienda la instauración de tratamiento antihipertensivo para pacientes con PA normal alta	III	A	265
La falta de evidencia tampoco permite recomendar la instauración de tratamiento antihipertensivo para individuos jóvenes con elevación aislada de la PA braquial, pero requieren una vigilancia estrecha y recomendaciones sobre el estilo de vida	III	A	142

CV: cardiovascular; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial; PAS: presión arterial sistólica.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>Referencias que respaldan los niveles de evidencia.

2009 señala que la evidencia a favor de esta intervención temprana es, como mucho, escasa<sup>141,265</sup>. En cuanto a la DM, la evidencia se limita a: a) los resultados del pequeño estudio ABCD (*Appropriate Blood Pressure in Diabetes*) realizado en «normotensos», en el que la definición de normotensión era inusual (PAS < 160 mmHg), y el beneficio del tratamiento sólo se observó en una de las complicaciones CV secundarias<sup>274</sup>, y b) el análisis de subgrupos de dos ensayos clínicos<sup>275,276</sup>, en el que los resultados en «normotensos» (muchos de ellos en tratamiento) no fueron significativamente diferentes de los resultados en «hipertensos» (test de homogeneidad). Además, en dos estudios realizados en pacientes prediabéticos o con síndrome metabólico y PA basal en la franja normal alta, la administración de ramipril o valsartán no se asoció a una mejora significativa de las complicaciones CV mórbidas y mortales respecto al grupo a placebo<sup>277,278</sup>.

De los dos estudios en los que se observó una reducción de las complicaciones CV por la reducción de la PA en pacientes con ictus previo, uno solamente incluyó un 16% de pacientes normotensos<sup>279</sup>, mientras que, en un subanálisis del segundo, sólo se observaron beneficios significativos en pacientes con PA basal  $\geq$  140 mmHg (la mayoría de ellos en tratamiento antihipertensivo antes del estudio)<sup>280</sup>. Una revisión de estudios controlados con placebo sobre el tratamiento antihipertensivo en pacientes coronarios mostró que en dichos estudios se obtuvieron resultados heterogéneos<sup>265</sup>. Además, en la mayoría de estos estudios, el tratamiento aleatorizado se instauró sobre un tratamiento antihipertensivo previo, por lo que es inapropiado clasificar a estos pacientes como normotensos<sup>265</sup>. Esta consideración también se puede aplicar a recientes metanálisis de grandes estudios en los que se mostraron los beneficios del tratamiento para la reducción de la PA incluso en sujetos con PAS basal superior o inferior a 140 mmHg, ya que la gran mayoría de los pacientes habían participado en estudios en los que el tratamiento antihipertensivo estaba presente en la fase inicial<sup>1281-284</sup>. Es cierto que dos estudios mostraron que la administración de fármacos antihipertensivos durante varios años a sujetos con PA normal alta puede retrasar la evolución a HTA<sup>285,286</sup>, pero no está probado cuánto duran los beneficios de esta intervención temprana, si puede retrasar la aparición de complicaciones y si es una alternativa coste-eficiente.

#### 4.2.7. Resumen de las recomendaciones para la instauración de tratamiento farmacológico antihipertensivo

Las recomendaciones para la instauración de tratamiento farmacológico antihipertensivo se resumen en la figura 2 y a continuación.

### 4.3. Objetivos del tratamiento de la presión arterial

#### 4.3.1. Recomendaciones de las guías previas

La guía de la ESH/ESC de 2007<sup>2</sup>, al igual que otras guías de práctica clínica, recomendaba dos objetivos diferentes para la PA, a saber, < 140/90 mmHg en pacientes hipertensos de riesgo bajo o moderado y < 130/80 mmHg en pacientes hipertensos de riesgo alto (con DM, enfermedad cerebrovascular, CV o renal). Más recientemente, la guía europea sobre prevención de las ECV recomendaba un objetivo < 140/80 mmHg para los pacientes con DM<sup>50</sup>. Sin embargo, tras la revisión exhaustiva de la evidencia disponible<sup>265</sup>, se hace necesaria una reevaluación de dichas recomendaciones<sup>141</sup>, como se detalla a continuación.

#### 4.3.2. Pacientes hipertensos con riesgo bajo a moderado

En tres estudios<sup>266,268,269</sup>, la reducción de la PAS a menos de 140 mmHg, comparado con un grupo control con PA > 140 mmHg, se asoció a una significativa reducción de las complicaciones CV graves. Aunque en dos de ellos<sup>268,269</sup> el grupo asignado a tratamiento menos intensivo tenía un riesgo alto (morbimortalidad CV a 10 años > 20%), un reciente subanálisis del estudio FEVER ha mostrado reducciones de un 11-17% de las complicaciones CV a 10 años en pacientes sin ECV ni DM y con riesgo CV, mediante tratamiento de reducción de la PA a 137 en lugar de 142 mmHg<sup>270</sup>.

#### 4.3.3. La hipertensión en el anciano

En los numerosos estudios aleatorizados sobre el tratamiento antihipertensivo en el anciano (incluido uno en pacientes hipertensos de más de 80 años de edad) en los que se observó una reducción de las complicaciones CV mediante el control de la PA, el promedio de la PAS alcanzada nunca llegó a valores < 140 mmHg<sup>265</sup>. Por el contrario, dos estudios japoneses recientes en los que se comparaba el control de la PA con tratamiento más intensivo o menos intensivo no fueron capaces de demostrar los beneficios de reducciones de PA a 136 y 137 mmHg, comparadas con 145 y 142 mmHg<sup>288,289</sup>. Por otra parte, un análisis del subgrupo de pacientes de edad avanzada del estudio FEVER mostró una reducción de las complicaciones CV mediante la reducción de la PAS a un poco menos de 140 mmHg (comparado con 145 mmHg)<sup>270</sup>.

Otros factores de riesgo, daño orgánico asintomático o enfermedad	Presión arterial (mmHg)			
	Normal alta PAS 130-139 o PAD 85-89	HTA de grado 1 PAS 140-159 o PAD 90-99	HTA de grado 2 PAS 160-179 o PAD 100-109	HTA de grado 3 PAS ≥ 180 o PAD ≥ 110
Sin otros FR	<ul style="list-style-type: none"> <li>No intervenir sobre la PA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cambios en el estilo de vida durante varios meses</li> <li>Después añadir tratamiento para la PA con un objetivo de &lt; 140/90</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cambios en el estilo de vida durante varias semanas</li> <li>Después añadir tratamiento para la PA con un objetivo de &lt; 140/90</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cambios en el estilo de vida</li> <li>Tratamiento inmediato para la PA con un objetivo de &lt; 140/90</li> </ul>
1-2 FR	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cambios en el estilo de vida</li> <li>No intervenir sobre la PA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cambios en el estilo de vida durante varias semanas</li> <li>Después añadir tratamiento para la PA con un objetivo de &lt; 140/90</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cambios en el estilo de vida durante varias semanas</li> <li>Después añadir tratamiento para la PA con un objetivo de &lt; 140/90</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cambios en el estilo de vida</li> <li>Tratamiento inmediato para la PA con un objetivo de &lt; 140/90</li> </ul>
≥ 3 FR	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cambios en el estilo de vida</li> <li>No intervenir sobre la PA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cambios en el estilo de vida durante varias semanas</li> <li>Después añadir tratamiento para la PA con un objetivo de &lt; 140/90</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cambios en el estilo de vida</li> <li>Tratamiento para la PA con un objetivo de &lt; 140/90</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cambios en el estilo de vida</li> <li>Tratamiento inmediato para la PA con un objetivo de &lt; 140/90</li> </ul>
Daño orgánico, ERC de grado 3 o diabetes mellitus	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cambios en el estilo de vida</li> <li>No intervenir sobre la PA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cambios en el estilo de vida</li> <li>Tratamiento para la PA con un objetivo de &lt; 140/90</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cambios en el estilo de vida</li> <li>Tratamiento para la PA con un objetivo de &lt; 140/90</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cambios en el estilo de vida</li> <li>Tratamiento para la PA con un objetivo de &lt; 140/90</li> </ul>
ECV sintomática, ERC de grado ≥ 4 o daño orgánico/FR	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cambios en el estilo de vida</li> <li>No intervenir sobre la PA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cambios en el estilo de vida</li> <li>Tratamiento para la PA con un objetivo de &lt; 140/90</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cambios en el estilo de vida</li> <li>Tratamiento para la PA con un objetivo de &lt; 140/90</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cambios en el estilo de vida</li> <li>Tratamiento para la PA con un objetivo de &lt; 140/90</li> </ul>

**Figura 2.** Instauración de cambios en el estilo de vida y tratamiento antihipertensivo farmacológico. Los objetivos del tratamiento también están indicados. El código de colores es similar al de la figura 1. Consulte la sección 6.6, donde se explica que para pacientes con diabetes mellitus el objetivo óptimo de PAD es 80-85 mmHg. Con valores de PA normal alta, se debe considerar el tratamiento farmacológico si la PA fuera de consulta es elevada (hipertensión enmascarada). Consulte la sección 4.2.4, donde se explica que no hay evidencia que respalde el tratamiento farmacológico en individuos jóvenes con hipertensión sistólica aislada. CV: cardiovascular; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; FR: factor de riesgo; HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

#### 4.3.4. Pacientes de alto riesgo

En la reevaluación de las guías de la ESH/ESC llevada a cabo en 2009<sup>141</sup>, se adoptaron los resultados de una exhaustiva revisión de la evidencia recogida en los ECA<sup>265</sup>, que mostraban que la recomendación incluida en ediciones previas sobre la reducción de la PA a < 130 mmHg en pacientes con DM o historia de enfermedad CV o renal no tenía respaldo en la evidencia recogida en los ECA.

##### 4.3.4.1. Diabetes mellitus

La reducción de la PA se asoció a importantes reducciones de las complicaciones CV en: a) pacientes con DM participantes en una serie de estudios<sup>270,275,290-292</sup>; b) en dos estudios dedicados exclusivamente a pacientes diabéticos<sup>276,293</sup>, y c) en un metanálisis reciente<sup>294</sup>. En dos estudios<sup>290,293</sup>, el efecto beneficioso se observó con reducciones de la PAD de 80-85 mmHg, mientras que en ningún estudio se redujo la PAS a menos de 130 mmHg. El único estudio en pacientes diabéticos en el que se alcanzaron valores de PAS < 130 mmHg en el grupo asignado a tratamiento más intensivo fue el estudio ABCD sobre «normotensión», un estudio muy pequeño en el que no se observó una reducción consistente de las complicaciones CV (consideradas solo como objetivos de valoración secundarios)<sup>274</sup>. El estudio ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*), un estudio de mayor dimensión que el anterior pero sin suficiente poder estadístico, no pudo demostrar una reducción significativa en la incidencia de complicaciones CV serias en pacientes con DM cuya PAS se redujo a un promedio de 119 mmHg, comparados con pacientes cuya PA media se mantuvo en 133 mmHg<sup>295</sup>.

##### 4.3.4.2. Complicaciones cardiovasculares previas

En dos estudios de pacientes que habían sufrido complicaciones cerebrovasculares previas<sup>279,296</sup>, el control más agresivo de la PA, aunque se asoció a reducciones significativas en las tasas de ictus y complicaciones CV, no alcanzó valores promedio de la PAS < 130 mmHg; en un tercer estudio, de mayor tamaño que los anteriores, no se pudo demostrar que hubiera diferencias entre los grupos que alcanzaron PAS de 136 mmHg frente a 140 mmHg<sup>297</sup>. De los varios estudios realizados en pacientes con complicaciones coronarias previas, en cinco el tratamiento más intensivo logró alcanzar valores de PAS < 130 mmHg, pero los resultados fueron inconsistentes: en uno se observó una reducción significativa de las complicaciones CV<sup>298</sup>; en otro estudio se obtuvo una reducción significativa con uno de los fármacos utilizados pero no con el otro<sup>299</sup>, y en otros tres estudios no se observaron reducciones significativas en los resultados CV contrastados<sup>300-302</sup>.

##### 4.3.4.3. Enfermedad renal

En pacientes con ERC (con o sin DM) el tratamiento tiene dos objetivos: a) la prevención de complicaciones CV (las más frecuentes de la ERC), y b) prevenir o retrasar el deterioro progresivo y la insuficiencia renal. Lamentablemente, la evidencia disponible con respecto al objetivo de PA que sería deseable alcanzar es escasa y confusa en lo que se refiere al papel del tratamiento antihipertensivo y a los efectos específicos de los bloqueadores de la renina-angiotensina<sup>303</sup>. En tres estudios de pacientes con ERC, casi exclusivamente no diabéticos<sup>304-306</sup>, los pacientes asignados a un objetivo de PA más bajo (125-130 mmHg) no tuvieron diferencias significativas en la ERT o muerte, comparados

con los pacientes asignados a un objetivo más alto (< 140 mmHg). Únicamente en el seguimiento observacional a largo plazo de dos de estos estudios se observó una tendencia a menor incidencia de complicaciones, que fue más evidente en pacientes con proteinuria<sup>307,308</sup>.

En dos grandes estudios de pacientes con nefropatía diabética, no se obtuvo información sobre el supuesto beneficio de una PAS objetivo < 130 mmHg<sup>309,310</sup>, debido a que los valores promedio de PAS alcanzados en los grupos de tratamiento más intensivo fueron de 140 y 143 mmHg. Solo un reciente estudio cooperativo<sup>311</sup> ha informado de una reducción de las complicaciones renales (reducción de la TFG y ERT) en niños asignados a un objetivo de PA por debajo del percentil 50, aunque difícilmente se puede comparar estos valores obtenidos en niños con los obtenidos en adultos. Además, hay que tener en cuenta que, según los resultados del estudio ACCORD, el tratamiento más intensivo para la reducción de la PA (119/67 frente a 134/73 mmHg) se asoció al doble de casos de TFGe < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, aunque la TFGe basal estaba en valores normales<sup>295</sup>. Por último, recientes metanálisis de estudios sobre diferentes objetivos de PA en pacientes con ERC no han logrado demostrar beneficios concretos en cuanto a las complicaciones CV y renales por haberse alcanzado valores de PA más bajos<sup>312,313</sup>.

#### 4.3.5. La estrategia «cuanto más baja mejor» frente a la hipótesis de la curva en J

La idea de que cuanto más bajas sean la PAS y la PAD mejores son los resultados se basa en la relación directa entre la PA y los resultados de incidencias (llegar al menos a 115 mmHg para la PAS y 75 mmHg para la PAD) descrita en un gran metanálisis que incluía a 1 millón de sujetos sin ECV basal seguidos alrededor de 14 años<sup>3</sup>, características excepcionales entre los estudios sobre HTA. Esta teoría asume que la relación PA/resultados con los valores de PA más bajos también se observa cuando las diferencias en la PA son inducidas por tratamiento médico, y que la relación en pacientes con ECV se puede extrapolar de la observada en pacientes libres de complicaciones CV. Ante la ausencia de estudios que hayan investigado específicamente intervalos de PAS bajos (véase más arriba), los únicos datos disponibles a favor del concepto «cuanto más baja mejor» derivan de un metanálisis de ensayos aleatorizados que muestra que la reducción de la PAS a una media de 126 mmHg, comparada con 131 mmHg, tiene los mismos beneficios porcentuales que la reducción a una media de 140 mmHg, comparada con 145 mmHg<sup>281</sup>. Obviamente, se trata de un análisis *a posteriori*, en el que se perdió la aleatorización de la población porque la asignación de pacientes a distintas categorías de PA no se consideró en la fase de aleatorización. Además, es difícil demostrar la hipótesis «cuanto más baja mejor» porque la curva que relaciona la PA y las complicaciones CV graves puede allanarse en los valores bajos de PA, por lo que la demostración de beneficios requiere estudios mucho más grandes y prolongados que los disponibles en la actualidad. Esto concuerda también con la naturaleza semilogarítmica de la relación observada en estudios observacionales<sup>3</sup>, aunque se puede plantear la cuestión de si un pequeño beneficio merece un gran esfuerzo.

Una alternativa al concepto «cuanto más baja mejor» es la hipótesis de la relación en J, por la cual los beneficios de la reducción de la PAS o PAD a valores muy bajos son más pequeños que los obtenidos con reducciones a valores moderados. Esta hipótesis sigue siendo muy popular por las siguientes razones: *a*) el sentido común indica que debe existir un umbral para la PA por debajo del cual la supervivencia está afectada; *b*) la fisiología ha demostrado que existe un umbral bajo de PA (y también un umbral alto) para la autorregulación del flujo sanguíneo a los órganos y que este umbral puede estar aumentado cuando hay enfermedad vascular, y *c*) persiste la vieja idea de que la PA alta es un mecanismo compensatorio para preservar la función de los órganos (la naturaleza «esencial» de la HTA)<sup>314</sup>. El correcto estudio de la curva en J requiere la comparación aleatoria de tres objetivos de PA; esta investigación solo se abordó en el estudio

HOT (*Hypertension Optimal Treatment*), pero en pacientes hipertensos de bajo riesgo y con objetivos de PAD<sup>290</sup>. Debido a la falta de evidencia directa, se ha recurrido a una estrategia observacional indirecta para relacionar resultados y valores alcanzados de PA. De esta forma, se han analizado varios estudios, cuyos resultados han sido revisados recientemente<sup>314</sup>. Algunos de estos análisis llegaron a la conclusión de que la curva en J no existe<sup>280,290,315</sup>, mientras otros afirmaron lo contrario<sup>316-319</sup>, aunque en algunos estudios también se observó en pacientes asignados a placebo<sup>320,321</sup>. Por otra parte, dos estudios recientes en los que se investigó el tratamiento hipolipemiante con estatinas para la reducción del cHDL también observaron una curva en J en relación con la PA y las complicaciones CV graves, aunque los protocolos utilizados no incluían intervenciones para la reducción de la PA<sup>322,323</sup>. La estrategia empleada para investigar la curva en J plantea importantes hipótesis, aunque no están exentas de limitaciones obvias: *a*) convierte los estudios aleatorizados en estudios observacionales; *b*) el número de pacientes y complicaciones en los grupos de PA más baja es normalmente muy pequeño; *c*) los pacientes de los grupos de PA más baja normalmente tienen un riesgo basal más alto, y a pesar de los ajustes estadísticos, no se puede descartar la causalidad inversa, y *d*) los valores nadir de PAS y PAD (en los que el riesgo empieza a aumentar) son muy diferentes entre distintos estudios, incluso cuando el riesgo CV basal es similar<sup>314</sup>. En algunos análisis se ha planteado la cuestión de que quizá la curva en J exista para complicaciones coronarias y no para el ictus, aunque este hallazgo no concuerda en varios estudios<sup>317,318,324-326</sup>. Habría que considerar también si el alto riesgo subyacente para los pacientes es más importante que una reducción excesiva de la PA. Las limitaciones de la actual estrategia para investigar la curva en J aplican también a los metanálisis<sup>327</sup>.

A pesar de todo lo expuesto, la hipótesis de la curva en J es un tema importante: tiene fundamentos fisiopatológicos y merece estudios con un diseño adecuado.

#### 4.3.6. Evidencia sobre los objetivos para la presión arterial a partir de estudios sobre daño orgánico

Sería interesante poder extraer información orientativa sobre los objetivos de PA a partir de estudios sobre daño orgánico, aunque lamentablemente esta información debe ser juzgada con mucha prudencia. De hecho, los estudios que emplean el daño orgánico como objetivo de valoración, con frecuencia no tienen suficiente poder estadístico para determinar de manera fiable los efectos en los resultados CV, y los datos que proporcionan sobre complicaciones CV mortales y no mortales son susceptibles a efectos del azar. Por ejemplo, un estudio de 1.100 pacientes hipertensos no diabéticos, con un seguimiento de 2 años, mostró que la incidencia de HVI determinada por ECG se redujo mediante un control más intensivo de la PA (aprox. 132/77 mmHg), comparado con un control menos intensivo (aprox. 136/79 mmHg), y una reducción paralela de las complicaciones CV (aunque solo se contabilizaron unas 40)<sup>328</sup>. Por otra parte, el reciente estudio ROADMAP (*Randomized Olmesartan And Diabetes Micro Albuminuria Prevention*)<sup>329</sup> en pacientes diabéticos mostró una reducción significativa de la microalbuminuria de nueva aparición en los pacientes sometidos a un tratamiento más intensivo (olmesartán frente a placebo), pero este grupo de pacientes también tuvo mayor incidencia de complicaciones CV<sup>329</sup>. Debido al escaso número de complicaciones CV en estos dos estudios, es probable que tanto su reducción como su aumento se deban a efectos del azar. Además, se ha informado de la disociación de los dos tipos de efecto en análisis realizados sobre el daño orgánico y los efectos en la tasa de complicaciones en grandes estudios: en el estudio LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertensives*), la regresión de la HVI tuvo una relación lineal con los cambios inducidos en la PA por el tratamiento (cuanto más baja mejor)<sup>330</sup>, mientras que en el mismo estudio la PA controlada y la morbimortalidad CV presentaron una curva en J<sup>319</sup>. En el estudio ONTARGET (*ONngoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*), la PA más baja

alcanzada con la combinación ramipril-telmisartán se asoció a una reducción de la proteinuria, pero con mayor riesgo de insuficiencia renal aguda y un riesgo CV similar<sup>331</sup>. La importancia clínica de los cambios en el daño orgánico inducidos por el tratamiento se trata en más detalle en la sección 8.4.

#### 4.3.7. Objetivos de presión arterial en consulta frente a presión arterial en el domicilio y ambulatoria

No existe evidencia directa de estudios aleatorizados sobre los objetivos de PA cuando se emplea la monitorización en domicilio o ambulatoria<sup>332</sup>, aunque los datos disponibles indican que no debe haber una diferencia muy marcada con la PA en consulta si esta se reduce de manera efectiva<sup>333</sup>. Las mediciones obtenidas fuera de consulta deben contrastarse con las obtenidas en consulta. No obstante, hay que destacar que el ajuste del tratamiento antihipertensivo basado en un mismo objetivo de PA en domicilio o ambulatoria llevó a un tratamiento farmacológico menos intensivo, sin diferencias significativas en el daño orgánico<sup>334-336</sup>. El menor coste de la medicación en los grupos de PA fuera de consulta se compensó parcialmente por otros costes en los grupos de PA monitorizada en el domicilio<sup>335,336</sup>.

#### 4.3.8. Resumen de las recomendaciones para los objetivos de presión arterial en pacientes hipertensos

Las recomendaciones para los objetivos de PA se resumen en la figura 2 y a continuación.

## 5. ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

### 5.1. Cambios en el estilo de vida

Los cambios adecuados en el estilo de vida son la piedra angular para la prevención de la HTA; son también importantes para su tratamiento, aunque nunca deben retrasar la instauración del tratamiento farmacológico en pacientes con un nivel de riesgo alto. Ensayos clínicos han demostrado que los efectos de los cambios en el estilo de vida en la reducción de la PA pueden ser equivalentes al tratamiento con un fármaco<sup>337</sup>, aunque el inconveniente más importante es el bajo

nivel de adherencia a lo largo del tiempo, una cuestión que requiere especial atención superar. Los cambios en el estilo de vida pueden retrasar o prevenir de forma segura y eficaz la HTA en pacientes no hipertensos, retrasar o prevenir el tratamiento farmacológico en pacientes con HTA de grado 1 y contribuir a la reducción de la PA en pacientes hipertensos en tratamiento farmacológico, lo que permite una reducción de número y dosis de fármacos antihipertensivos<sup>338</sup>. Además del efecto de control de la PA, los cambios en el estilo de vida contribuyen al control de otros factores de riesgo CV y otras entidades clínicas<sup>50</sup>.

Las medidas recomendadas para el cambio en el estilo de vida con demostrada capacidad para reducir la PA son: a) restricción de la ingesta de sal; b) moderación en el consumo de alcohol; c) consumo abundante de frutas y verduras, alimentos bajos en grasa y otros tipos de dieta; d) reducción y control del peso, y e) actividad física regular<sup>339</sup>. Además es imprescindible insistir en el abandono del tabaco para mejorar el riesgo CV y porque fumar cigarrillos tiene un efecto vasopresor agudo que puede aumentar la PA ambulatoria diurna<sup>340-342</sup>.

#### 5.1.1. Restricción de la ingesta de sal

Existe evidencia de la relación causal entre la ingesta de sal y la PA; además, el consumo excesivo de sal puede contribuir al desarrollo de HTA resistente. Entre los mecanismos que relacionan la ingesta de sal con el aumento de la PA, se incluye el aumento de volumen extracelular y de la resistencia vascular periférica, debido en parte a la activación del sistema simpático<sup>343</sup>. En muchos países el consumo habitual de sal suele ser de 9-12 g/día, y se ha demostrado que la reducción del consumo a 5 g/día tiene un efecto reductor de la PAS moderado (1-2 mmHg) en individuos normotensos y algo más pronunciado en hipertensos (4-5 mmHg)<sup>339,344,345</sup>. Por ello se recomienda a la población general una ingesta diaria de 5-6 g de sal. El efecto de la restricción de sodio es mayor en personas de raza negra, personas mayores y en individuos con DM, síndrome metabólico o ERC, y la restricción de sal puede reducir número y dosis de fármacos antihipertensivos<sup>345,346</sup>. No se ha determinado con claridad el efecto de la restricción de sal de la dieta en las complicaciones CV<sup>347-350</sup>, aunque el seguimiento a largo plazo del estudio TOHP (*Trials of Hypertension Prevention*) mostró que la ingesta reducida de sal se asoció a menor riesgo de

#### Objetivos de presión arterial para pacientes hipertensos

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
<i>Objetivo de PAS &lt; 140 mmHg:</i>			
a. Se recomienda para pacientes con riesgo CV bajo-moderado	I	B	266, 269, 270
b. Se recomienda para pacientes con diabetes mellitus	I	A	270, 275, 276
c. Se debe considerar para pacientes con ictus o AIT previos	IIa	B	296, 297
d. Se debe considerar para pacientes con enfermedad coronaria	IIa	B	141, 265
e. Se debe considerar para pacientes con ERC diabética o no diabética	IIa	B	312, 313
<i>Para ancianos hipertensos menores de 80 años con PAS ≥ 160 mmHg, hay evidencia clara para recomendar la reducción de la PAS a 150-140 mmHg</i>	I	A	265
<i>Para pacientes ancianos de menos de 80 años con buena forma física, se puede considerar valores &lt; 140 mmHg, pero en individuos más frágiles los objetivos de PAS deben adaptarse a la tolerancia individual</i>	IIb	C	—
<i>En mayores de 80 años y con PAS inicial ≥ 160 mmHg se recomienda reducir la PAS a 150-140 mmHg siempre que tengan buen estado físico y mental</i>	I	B	287
<i>Un objetivo de PAD &lt; 90 mmHg siempre está recomendado, excepto para pacientes con diabetes mellitus, para quienes se recomiendan valores &lt; 85 mmHg. No obstante, se debe tener en cuenta que los valores de PAD de 80-85 mmHg son seguros y bien tolerados</i>	I	A	269, 290, 293

AIT: accidente isquémico transitorio; CV: cardiovascular; EC: enfermedad coronaria; ERC: enfermedad renal crónica; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>Referencias que respaldan los niveles de evidencia

complicaciones CV<sup>351</sup>. En términos generales, no hay evidencia de que la reducción de la ingesta de sodio de elevada a moderada cause efecto nocivo alguno<sup>352</sup>. Caso por caso, la reducción efectiva del consumo de sal no es fácil de lograr. Es necesario informar y aconsejar sobre los alimentos que contienen sal añadida o tienen un alto contenido en sal. La reducción de la ingesta poblacional de sal es una prioridad sanitaria que requiere el esfuerzo combinado de industria alimentaria, gobiernos y toda la población, ya que el 80% del consumo de sal implica alimentos con «sal oculta». Se ha calculado que la reducción de sal en los procesos de elaboración de pan, alimentos cárnicos, queso, margarina y cereales resultaría en un aumento de los años de vida ajustados por calidad (AVAC)<sup>353</sup>.

### 5.1.2. Moderación en el consumo de alcohol

La relación entre consumo de alcohol, cifras de PA y prevalencia de HTA es lineal. El consumo regular de alcohol eleva la PA de pacientes hipertensos tratados<sup>354</sup>. Si bien el consumo moderado puede ser inofensivo, el consumo excesivo se asocia tanto con elevación de la PA como con aumento del riesgo de ictus. El estudio PATHS (*Prevention and Treatment of Hypertension Study*) investigó los efectos de la reducción del consumo de alcohol en la PA. El grupo de intervención obtuvo una reducción de la PA 1,2/0,7 mmHg mayor que el grupo de control al cabo de 6 meses<sup>355</sup>. No se ha realizado ningún estudio para evaluar el impacto de la reducción del consumo de alcohol en los objetivos de valoración CV. Se debe aconsejar a los hipertensos que reduzcan el consumo de alcohol a un máximo diario de 20-30 g de etanol los varones y 10-20 g las mujeres. El consumo semanal total de alcohol no debe exceder los 140 g los varones y 80 g las mujeres.

### 5.1.3. Otros cambios en la dieta

Se aconsejará a los pacientes hipertensos sobre el consumo de hortalizas, productos lácteos desnatados, fibra dietética y soluble, cereales integrales y proteínas de origen vegetal, con menos contenido en grasas saturadas y colesterol. La fruta fresca también es recomendable, aunque con precaución en pacientes con sobrepeso porque en algunos casos su alto contenido en hidratos de carbono puede favorecer el aumento de peso<sup>339,356</sup>. La dieta de tipo mediterráneo ha despertado gran interés en los últimos años. Una serie de estudios y metanálisis han comunicado el efecto cardioprotector de la dieta mediterránea<sup>357,358</sup>. Se recomendará a los pacientes con HTA el consumo de pescado al menos dos veces por semana y 300-400 g/día de frutas y verduras. La leche de soja parece que reduce la PA, comparada con la leche desnatada de vaca<sup>359</sup>. Los ajustes de la dieta deben ir acompañados de otros cambios en el estilo de vida. En pacientes con la PA elevada, la dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) combinada con ejercicio y pérdida de peso dio como resultado una mayor reducción de la PA y de la MVI, comparada con la dieta sola<sup>360</sup>. Con respecto al consumo de café, una revisión sistemática realizada recientemente ha mostrado que los estudios disponibles (10 ECa y 5 estudios de cohortes) no tenían suficiente rigor para establecer recomendaciones a favor o en contra del consumo de café para personas hipertensas<sup>361</sup>.

### 5.1.4. Reducción de peso

La HTA tiene una fuerte relación con el exceso de peso corporal<sup>362</sup> y la pérdida de peso suele ir acompañada de una reducción de la PA. En un metanálisis, la reducción media de PAS/PAD asociada a una pérdida de peso de 5,1 kg fue de 4,4/3,6 mmHg<sup>363</sup>. Se recomienda la pérdida de peso para pacientes hipertensos obesos o con sobrepeso para el control de los factores de riesgo, aunque la estabilización del peso podría ser un objetivo razonable para muchas de estas personas. En pacientes con manifestaciones de ECV establecida, los datos observacionales indican peor pronóstico tras la reducción del peso. Este

parece ser el caso también para el paciente anciano. Se recomienda el mantenimiento de un peso corporal saludable (IMC alrededor de 25) y una adecuada circunferencia de cintura (< 102 cm los varones y < 88 cm las mujeres) a los sujetos no hipertensos para prevenir la HTA y a los pacientes hipertensos para reducir la PA. Pero hay que señalar que, según dos grandes metanálisis de estudios observacionales prospectivos de población, no se puede establecer con claridad el IMC óptimo. En la *Prospective Studies Collaboration* se llegó a la conclusión de que la mortalidad fue inferior con IMC 22,5-25<sup>364</sup>, mientras que en un metanálisis más reciente se observó que la mortalidad era menor entre los sujetos con sobrepeso<sup>365</sup>. La pérdida de peso puede mejorar la eficacia de la medicación antihipertensiva y el perfil de riesgo CV. Para la pérdida de peso se empleará una estrategia multidisciplinaria, que incluye consejos sobre la dieta y el ejercicio físico regular. Los programas para la pérdida de peso no suelen tener demasiado éxito y su influencia en la PA podría estar sobrevalorada. Además, los resultados a corto plazo frecuentemente no se mantienen a largo plazo. En una revisión sistemática de pacientes diabéticos<sup>366</sup>, la pérdida media de peso tras 1-5 años fue de 1,7 kg. En pacientes prediabéticos, las intervenciones combinadas sobre la dieta y el ejercicio físico resultaron en una reducción extra del peso, de 2,8 kg al año y otros 2,6 kg a los 2 años; aunque no se trata de resultados impresionantes, son suficientes para ejercer un efecto protector contra la incidencia de DM<sup>367</sup>. Según los datos del estudio AHEAD (*Action for HEalth in Diabetes*), en pacientes con DM2 establecida, la pérdida intencionada de peso no redujo las complicaciones CV, por lo que probablemente el control general de los factores de riesgo es más importante que la pérdida de peso en sí. La pérdida de peso también se puede promover mediante fármacos contra la obesidad, como el orlistat, y en mayor medida con la cirugía bariátrica, que al parecer disminuye el riesgo CV de pacientes muy obesos<sup>368</sup>. Se puede encontrar más detalles sobre este tema en un documento publicado recientemente por la ESH y la Asociación Europea para el Estudio de la Obesidad<sup>368</sup>.

### 5.1.5. Ejercicio físico regular

Los estudios epidemiológicos indican que la actividad física aeróbica regular puede ser beneficiosa tanto para la prevención como para el tratamiento de la HTA y la reducción del riesgo y la mortalidad CV. Un metanálisis de ECa mostró que el entrenamiento de resistencia aeróbica reduce la PAS y la PAD en reposo 3,0/2,4 mmHg en la población general y 6,9/4,9 mmHg en participantes hipertensos<sup>369</sup>. Se ha demostrado también en estudios de cohortes que incluso la actividad física menos intensa y de menor duración se asocia con una reducción del 20% en la mortalidad<sup>370,371</sup>, y sucede lo mismo con la forma física medida<sup>372</sup>. Se aconsejará a los pacientes hipertensos que practiquen al menos 30 min de ejercicio físico aeróbico dinámico de intensidad moderada (caminar, correr, montar en bicicleta o nadar) 5-7 días a la semana<sup>373</sup>.

El ejercicio aeróbico a intervalos también reduce la PA<sup>374</sup>. El impacto en la PA de otras formas de ejercicio, como la resistencia isométrica (desarrollo de fuerza muscular sin movimiento) y la resistencia dinámica (desarrollo de fuerza muscular con movimiento), se ha revisado recientemente<sup>375,376</sup>. El ejercicio dinámico de resistencia se siguió de una significativa reducción de la PA, así como de mejoras en los parámetros metabólicos; se puede recomendar la práctica de ejercicios de resistencia 2-3 días a la semana. No se recomiendan los ejercicios isométricos debido a que solo se dispone de datos de unos pocos estudios.

### 5.1.6. Dejar de fumar

El tabaco es uno de los riesgos más importantes para la ECV aterosclerótica. Aunque la tasa de fumadores disminuye en la mayoría de los países europeos (donde tiene efecto la legislación antitabáquica), el consumo de tabaco todavía es muy común en muchas regiones y gru-



pos de edad, en parte debido a desigualdades relativas a la educación de la población<sup>377</sup>. Existe evidencia también de los efectos nocivos para la salud de los fumadores pasivos<sup>378</sup>. El tabaco causa un incremento agudo de la PA y la frecuencia cardiaca que persiste más de 15 min después de fumar un cigarrillo<sup>340</sup>, como consecuencia de la estimulación del sistema nervioso simpático a nivel central y en las terminaciones nerviosas<sup>379</sup>. Se ha descrito un cambio paralelo de las catecolaminas plasmáticas y la PA, además de alteración barorreflexa, relacionados con el tabaco<sup>379-381</sup>. En estudios que utilizaban MAPA, se ha observado que tanto los fumadores normotensos como los hipertensos sin tratar presentaban valores de PA diurna más elevados que los no fumadores<sup>341,342,382</sup>. No se han descrito efectos crónicos del tabaco en la PA en consulta<sup>383</sup>, la cual no disminuye al dejar de fumar. Aparte del impacto en los valores de PA, el tabaco es un poderoso factor de riesgo CV, y dejar de fumar probablemente sea la medida más eficaz de los cambios en el estilo de vida para la prevención de las ECV, incluidos ictus, IAM y enfermedad vascular periférica<sup>384-386</sup>.

Por lo tanto, en cada consulta se debe constatar el estado del paciente con respecto al tabaco y los pacientes hipertensos deben recibir consejos para dejar de fumar. Incluso en pacientes motivados, los programas para dejar de fumar solo tienen éxito en el 20-30% (al año)<sup>387</sup>. Cuando fuese necesario se puede considerar el uso de medicamentos para tratar la dependencia tabáquica, como la terapia de sustitución nicotínica (TSN), bupropión o vareniclina. Un metanálisis de 36 estudios en los que se comparaban la tasa de abandono del tabaco a largo plazo empleando bupropión comparado con un grupo control dio como resultado una tasa relativa de éxito de 1,69 (1,53-1,85)<sup>388</sup>, mientras que la evidencia sobre el efecto adicional de la combinación de bupropión con la TSN no fue adecuada<sup>389</sup>. La vareniclina, un agonista parcial de los receptores de la nicotina, ha mostrado moderado beneficio comparada con la TSN y el bupropión<sup>388</sup>, pero la FDA ha emitido recientemente una advertencia sobre el perfil de seguridad de este fármaco (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm330367.htm>). Aunque en estudios clínicos se ha demostrado la eficacia de estos fármacos, en la mayoría de los países están infrautilizados debido a los efectos secundarios, las contraindicaciones, la baja aceptación, los altos costes y la ausencia de reembolso. La prevención de recaídas es una piedra angular de la lucha contra la adicción a la nicotina; sin embargo, esta cuestión está insuficientemente estudiada y la evidencia disponible es desalentadora<sup>388</sup>. Tampoco hay suficiente evidencia que respalde el empleo de intervenciones conductuales específicas; cabe esperar algunos resultados positivos de las intervenciones centradas en que el fumador evite situaciones en las que siente la tentación de fumar, así como de estrategias que animen al paciente a cambiar comportamientos, como las entrevistas de motivación. El tratamiento prolongado con vareniclina puede prevenir futuras recaídas, pero no se dispone de datos sobre el uso prolongado de sustitutos de la nicotina<sup>390</sup>.

### 5.1.7. Resumen de las recomendaciones sobre las intervenciones en el estilo de vida

Las siguientes medidas para la implementación de cambios en el estilo de vida se recomiendan para todos los pacientes con HTA para reducir la PA y el número de factores de riesgo CV.

## 5.2. Tratamiento farmacológico

### 5.2.1. Elección de fármacos antihipertensivos

En las guías de la ESH/ESC publicadas en 2003 y 2007<sup>1,2</sup>, se revisó un gran número de estudios sobre el tratamiento antihipertensivo, y se llegó a la conclusión de que el mayor beneficio del tratamiento es la reducción de la PA *per se* y que dichos beneficios son en gran medida independientes del fármaco que se utilice. Aunque de vez en cuando

### Implementación de cambios en el estilo de vida

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b,c</sup>	Nivel <sup>b,d</sup>	Ref <sup>e</sup>
Se recomienda la restricción de la ingesta de sal a 5-6 g/día	I	A	B	339, 344-346, 351
Se recomienda moderación en el consumo de alcohol, no más de 20-30 g de etanol al día los varones y no más de 10-20 g las mujeres	I	A	B	339, 354, 355
Se recomienda un mayor consumo de frutas, hortalizas y productos lácteos bajos en grasa	I	A	B	339, 356-358
Excepto cuando esté contraindicado, se recomienda reducir el peso a IMC 25 y circunferencia de cintura < 102 cm los varones y < 88 cm las mujeres	I	A	B	339, 363-365
Se recomienda la práctica regular de ejercicio, al menos 30 min de ejercicio dinámico moderado 5 o 7 días por semana	I	A	B	339, 369, 373, 376
Se recomienda que a todos los fumadores se le aconseje dejar de fumar y se le ofrezca asistencia	I	A	B	384-386

IMC: índice de masa corporal.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>Según el efecto sobre la presión arterial y el perfil de riesgo cardiovascular.

<sup>d</sup>Según resultados de estudios.

<sup>e</sup>Referencias que respaldan los niveles de evidencia.

aparecen metanálisis que reclaman la superioridad de una clase de fármacos sobre otra para algunas variables<sup>391-393</sup>, estos hallazgos suelen depender considerablemente de sesgos en la selección de los estudios y, de hecho, los metanálisis más importantes que se han realizado no muestran diferencias clínicas relevantes entre las distintas clases de fármacos<sup>284,394,395</sup>. Por ello la presente edición vuelve a confirmar que los diuréticos (incluidas tiazidas, clortalidona e indapamida), los bloqueadores beta (BB), los antagonistas de los canales de calcio (AC) y los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) son los fármacos adecuados para instaurar y mantener el tratamiento antihipertensivo en monoterapia o combinados.

No obstante, a continuación se discuten nuevos aspectos terapéuticos que han surgido recientemente.

#### 5.2.1.1. Bloqueadores beta

A diferencia de otras guías de práctica clínica<sup>271</sup>, en las guías de la ESH/ESC de 2003 y 2007<sup>2</sup> y en el documento de reevaluación publicado por la ESC en 2009<sup>141</sup>, se explicaron las razones por las que se mantenían los BB como una posible opción para el tratamiento antihipertensivo. Aunque reconociendo que la calidad de la evidencia era baja, un metanálisis del grupo Cochrane (que prácticamente reproducía uno anterior publicado en 2006 por el mismo grupo)<sup>396,397</sup> halló que los BB pueden ser inferiores a otros tipos de fármacos, pero no todos, en algunos resultados. Concretamente, parecen ser peores que los AC (pero no peores que los diuréticos y los bloqueadores del sistema renina-angiotensina [SRA]) en cuanto a mortalidad total y complicaciones CV, inferiores a los AC y los bloqueadores del SRA en ictus, y similares a los AC, los bloqueadores del SRA y los diuréticos en EC. Por otra parte, el importante metanálisis realizado por Law et al mostró que el tratamiento con BB era: *a*) tan efectivo como las otras clases de fármacos antihipertensivos para la prevención de complicaciones coronarias, y *b*) muy efectivos para la prevención de complicaciones CV en pacientes con IAM reciente y pacientes con IC<sup>284</sup>. En el metanálisis sobre la reducción de la PA de la *Trialists' Collaboration*<sup>394</sup>, se observó la misma incidencia de complicaciones CV con BB,

diuréticos y sus combinaciones, comparados con otras clases de fármacos. La ligera inferioridad de los BB para la prevención del ictus se ha atribuido a su menor capacidad para reducir la PAS central y la presión de la onda de pulso<sup>398,399</sup>. Sin embargo, comparte esta menor eficacia con los IECA<sup>284</sup>, aunque se ha publicado que estos reducen mejor la PAS que los BB<sup>398</sup>. Parece que los BB: a) tienen más efectos secundarios (aunque la diferencia con otros fármacos es menos pronunciada en estudios a doble ciego)<sup>400</sup>, y b) en cierto grado son menos eficaces que los bloqueadores del SRA y los AC en regresión o retraso de daño orgánico, como HVI, GIM carotídeo, rigidez aórtica y remodelado de arterias pequeñas<sup>141</sup>. Además, los BB tienden a aumentar el peso<sup>401</sup> y facilitan la aparición de DM en pacientes propensos, particularmente cuando se combinan con diuréticos<sup>402</sup>. Es posible que este fenómeno se haya sobrevalorado, ya que todos los análisis de estudios se limitaron a pacientes sin DM o con cifras de glucosa < 7,0 mmol/l, ignorando el hecho de que en un número considerable de pacientes con diagnóstico de DM basal no se confirma este diagnóstico al final del estudio, lo cual, obviamente, reduce el peso de la DM inducida por el tratamiento y suscita dudas sobre la precisión de la definición de DM utilizada en los análisis citados<sup>403</sup>. Algunas de las limitaciones de los BB tradicionales parece que no están presentes en los BB vasodilatadores, como celiprolol, carvedilol y nebivolol (más utilizados hoy), que reducen la presión central de la onda de pulso y la rigidez aórtica de forma más eficaz que atenolol o metoprolol<sup>404-406</sup> y tienen menos efectos en la sensibilidad insulínica que el metoprolol<sup>407,408</sup>. Recientemente se ha observado que el nebivolol, comparado con placebo, no empeora la tolerancia a la glucosa ni cuando se combina con hidroclorotiazida<sup>409</sup>. Los efectos de carvedilol y nebivolol se han demostrado favorables en varios ECa, aunque estos se centran más en la IC que en la HTA arterial<sup>410</sup>. Por último, recientemente se ha descrito que los BB no aumentan (incluso reducen) los episodios de exacerbación y reducen la mortalidad de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)<sup>411</sup>.

### 5.2.1.2. Diuréticos

Los diuréticos han sido la piedra angular del tratamiento antihipertensivo como mínimo desde la publicación del informe del *Joint National Committee* (JNC) en 1977<sup>412</sup> y el primer informe de la OMS en 1978<sup>413</sup>; en 2003 se clasificaron como el único fármaco de primera elección para el tratamiento de la HTA tanto en JNC-7<sup>264</sup> como en las guías de la OMS/Sociedad Internacional de HTA<sup>55,264</sup>. Para el uso generalizado de diuréticos tiazídicos, hay que tener en cuenta la observación del estudio ACCOMPLISH (*Avoiding Cardiovascular Events in Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension*)<sup>414</sup> de que su asociación con IECA es menos eficaz en la reducción de complicaciones CV que la asociación del mismo inhibidor con un AC. Los interesantes hallazgos de este estudio, que se tratan en la sección 5.2.2, deber ser replicados, ya que en ningún otro estudio aleatorizado se ha demostrado una superioridad significativa de un AC sobre un diurético. Por esta razón, la evidencia proporcionada por el estudio ACCOMPLISH no parece tener suficiente peso para excluir los diuréticos de la primera línea de tratamiento.

Se ha argumentado también que es preferible el empleo de diuréticos como clortalidona o indapamida en lugar de los tiazídicos convencionales, como hidroclorotiazida<sup>271</sup>. La afirmación de que «no hay suficiente evidencia para confirmar el beneficio del tratamiento inicial con dosis bajas de hidroclorotiazida sobre los resultados clínicos»<sup>271</sup> no se sustenta en una revisión exhaustiva de la evidencia disponible<sup>332,415</sup>. Los metanálisis que reclaman que la hidroclorotiazida tiene menor capacidad de reducción de la PA ambulatoria que otros fármacos, o menor capacidad de reducción de las complicaciones que la clortalidona<sup>416,417</sup>, están limitados por el número de estudios analizados y porque no incluyen comparaciones directas entre distintos diuréticos (no existe ningún estudio aleatorizado importante). En el estudio MRFIT (*Multiple Risk Factor Intervention*), la clortalidona y la

hidroclorotiazida no se compararon por asignación aleatoria y, en términos generales, la clortalidona se empleó a dosis más altas que la hidroclorotiazida<sup>418</sup>. Por lo tanto, no se puede establecer recomendaciones a favor de un diurético en particular.

Se ha demostrado que la espironolactona tiene efectos beneficiosos en la IC<sup>419</sup> y, aunque no se ha probado en ensayos aleatorizados sobre HTA, se puede emplear como fármaco de tercera o cuarta línea (véase la sección 6.14) y puede ayudar en el tratamiento eficaz de casos de aldosteronismo primario no detectado. La eplerenona también ha demostrado un efecto protector en la IC y se puede utilizar como alternativa a la espironolactona<sup>420</sup>.

### 5.2.1.3. Antagonistas del calcio

Los mismos autores que plantearon la cuestión han despejado las dudas surgidas sobre un posible exceso de complicaciones coronarias causado por los efectos de los AC. Algunos metanálisis apuntan que estos fármacos pueden ser ligeramente más eficaces para la prevención del ictus<sup>284,394,421</sup>, aunque no está claro si esto se puede atribuir a un efecto protector de la circulación cerebral o a un control ligeramente superior o más estable de la PA con estos fármacos<sup>141</sup>. La cuestión de si los AC son menos eficaces que los diuréticos, los BB y los IECA para la prevención de la IC incipiente sigue estando abierta. En el metanálisis más importante realizado hasta la fecha<sup>284</sup>, se observó que los AC redujeron la aparición de IC en un 20%, aproximadamente, comparado con placebo, pero cuando se compararon con diuréticos, BB e IECA, fueron inferiores en alrededor del 20% (lo cual significa que la reducción fue del 19%, y no del 24%). La menor eficacia de los AC en la aparición de IC podría ser también una consecuencia del diseño de los estudios que llegaron a esta conclusión, cuyos protocolos requerían la disminución o la retirada de tratamientos esenciales en la IC (diuréticos, BB e IECA) a los pacientes asignados aleatoriamente a tratamiento con AC<sup>422</sup>. De hecho, en todos los estudios en que el diseño permitía o prescribía el uso simultáneo de diuréticos, BB e IECA<sup>269,299,301,423</sup>, no fueron comparativamente inferiores para la prevención de la IC. En varios estudios controlados, los AC se mostraron más eficaces que los BB en la desaceleración de la progresión de la aterosclerosis carotídea y en la reducción de la HVI (véase las secciones 6.11.4 y 6.12.1).

### 5.2.1.4. Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y antagonistas del receptor de la angiotensina II

Ambas clases de fármacos son las más utilizadas en el tratamiento antihipertensivo. Algunos metanálisis han señalado que los IECA podrían ser inferiores a otros fármacos en la prevención del ictus<sup>284,395,421</sup> y que los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) podrían ser inferiores a los IECA en la prevención del IAM<sup>424</sup> o la mortalidad por todas las causas<sup>393</sup>. Sin embargo, las hipótesis propuestas por estos metanálisis han perdido valor tras conocerse los resultados del estudio ONTARGET, en el que se realizó una comparación directa de los resultados obtenidos con el tratamiento con un IECA (ramipril) y un ARA-II (telmisartán; véase la sección 5.2.2.2). El estudio ONTARGET demostró que la eficacia del telmisartán no es estadísticamente inferior a la del ramipril en lo que se refiere a la incidencia de complicaciones cardíacas graves, ictus y mortalidad por todas las causas. Este estudio también demostró que era errónea la hipótesis de que la actividad de los receptores activadores de la proliferación peroxisomal (PPAR) del telmisartán hacía que este compuesto fuese más efectivo para la prevención o el retraso del desarrollo de DM: la incidencia de DM de nueva aparición no fue significativamente diferente entre telmisartán y ramipril en el estudio ONTARGET.

Más recientemente se ha planteado la hipótesis de una asociación entre los ARA-II y la aparición de cáncer<sup>425</sup>. En un metanálisis mucho más importante, que incluye todos los ECa que investigaron los prin-

cipales componentes de estos fármacos, no se encontró evidencia de un aumento de la incidencia de cáncer<sup>426</sup>, para el que tampoco se encontró una relación desde un punto de vista de mecanicista<sup>427</sup>. Entre otras de las conocidas propiedades de los IECA y los ARA-II están su peculiar eficacia para prevenir la proteinuria (véase la sección 6.9) y su capacidad para mejorar los resultados en la IC crónica (sección 6.11.2).

#### 5.2.1.5. Inhibidores de la renina

El aliskiren, un inhibidor directo de la renina en el punto de activación, está disponible para el tratamiento de pacientes hipertensos tanto solo combinado con otros fármacos antihipertensivos. Hasta la fecha, la evidencia disponible muestra que, cuando se administra solo, el aliskiren reduce la PAS y la PAD en pacientes hipertensos jóvenes y ancianos<sup>428</sup>, tiene mayor efecto antihipertensivo cuando se combina con un tiacídico, un bloqueador de renina-angiotensina (que actúa en otros canales) o un AC<sup>429,430</sup>, y la administración prolongada del tratamiento combinado puede tener efecto beneficioso en: a) el daño orgánico asintomático, como la excreción urinaria de proteínas<sup>431</sup>, o b) los biomarcadores pronósticos de IC, como el péptido natriurético cerebral<sup>432</sup>.

No se han realizado ensayos clínicos sobre los efectos del aliskiren en las complicaciones CV o renales mórbidas o mortales en la HTA. Recientemente se ha interrumpido el estudio ALTITUDE (*ALiskiren Trial In Type 2 Diabetes Using Cardio-renal Endpoints*) realizado con pacientes diabéticos, en el que se administraba aliskiren combinado con un bloqueador de renina-angiotensina, porque en estos pacientes con riesgo CV y renal elevado, se produjo mayor incidencia de eventos adversos, complicaciones renales graves (ERT y muerte renal), hiperpotasemia e hipotensión<sup>433</sup>. Por lo tanto, esta estrategia de tratamiento está contraindicada en dichas entidades, del mismo modo que, según los resultados del estudio ONTARGET, está contraindicada la combinación de un IECA y un ARA-II (véase la sección 5.2.2)<sup>331</sup>.

Otro ensayo de grandes dimensiones, el estudio APOLLO (*A Randomized Controlled Trial of Aliskiren in the Prevention of Major Cardiovascular Events in Elderly People*), en el que se administró aliskiren combinado con un tiacídico o un AC, también se interrumpió a pesar de que no había evidencia de daño en el grupo asignado a aliskiren. En el futuro inmediato no se prevén estudios con objetivos de valoración consistentes sobre los efectos del aliskiren en pacientes hipertensos. No se han observado efectos beneficiosos en la mortalidad y los ingresos hospitalarios con la administración adicional de aliskiren al tratamiento convencional de la IC<sup>434</sup>.

#### 5.2.1.6. Otros fármacos antihipertensivos

Los fármacos de acción central y los bloqueadores de los receptores alfa son agentes antihipertensivos eficaces. Hoy se emplean más frecuentemente en combinación múltiple con otros fármacos. La doxazosina, un bloqueador alfa, mostró su eficacia como tratamiento de tercera línea en el estudio ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*). Este tema se trata en más profundidad en la sección dedicada a la HTA resistente (6.14).

#### 5.2.1.7. Fármacos antihipertensivos y variabilidad de la presión arterial entre consultas

Últimamente se ha prestado atención a la asociación entre la variabilidad individual de la PA entre consultas durante el tratamiento antihipertensivo y la incidencia de complicaciones CV (particularmente ictus) en pacientes de alto riesgo<sup>435</sup>. En pacientes coronarios hipertensos, el control estable de la PA entre consultas se acompañó de menor incidencia de morbimortalidad CV, independientemente del valor promedio de la PA<sup>436</sup>. No obstante, en los pacientes con HTA leve durante el tratamiento y un perfil de riesgo bajo, el promedio de

los valores de la PA, más que las variaciones de la PA entre consultas, predijo la progresión de la aterosclerosis carotídea y la incidencia de complicaciones CV<sup>437</sup>. Por ello, la importancia clínica de la variabilidad individual de la PA de pacientes en tratamiento, comparada con el promedio de los valores de PA a largo plazo, no está totalmente probada. Un análisis del estudio ASCOT indica que la variabilidad de la PA puede ser menor empleando la combinación de un AC y un IECA, comparada con la combinación de un BB y un diurético<sup>438</sup>. Además, en un metanálisis de varios estudios se concluyó que la variabilidad de la PA entre consultas es más pronunciada en pacientes tratados con BB respecto a otras clases de fármacos<sup>439,440</sup>. Quedan todavía por esclarecer las causas de la variabilidad de la PA entre consultas, si se trata de un efecto farmacológico o más bien es un marcador de la adherencia al tratamiento. Cabe señalar también que el metanálisis mencionado antes basó sus resultados en la variabilidad interindividual de la PA (es decir, la gama de efectos en la PA del tratamiento de todo un grupo de pacientes) y no en variabilidad de cada individuo. El uso de la variabilidad de la PA interindividual como sustituta de la variabilidad intraindividual para clasificar agentes antihipertensivos y asociarlos con mayores o menores variaciones de la PA entre consultas, o con mayor o menor control de la PA<sup>439,440</sup>, parece injustificado, dado que se han comunicado discrepancias entre ambas mediciones<sup>441</sup>. Además, y a pesar de que pueda haber cierta correlación, es muy poco probable que estos dos tipos de variabilidad midan el mismo fenómeno<sup>442</sup>. En términos prácticos, hasta que se investigue la variabilidad de la PA intraindividual en estudios a gran escala, no se debe utilizar la variabilidad interindividual como criterio para la elección de fármacos antihipertensivos. En cualquier caso, este sigue siendo un tema de investigación muy interesante.

#### 5.2.1.8. ¿Se debe clasificar los fármacos antihipertensivos por orden de elección?

Una vez acordado que: a) el mayor beneficio del tratamiento antihipertensivo es la reducción de la PA *per se*; b) los efectos de los diferentes fármacos en los resultados por causas específicas son similares o solo difieren discretamente; c) los resultados en cada paciente individual son impredecibles, y d) todas las clases de fármacos antihipertensivos tienen sus ventajas pero también contraindicaciones (tabla 14), es obvio que cualquier clasificación general para el empleo de fármacos antihipertensivos en el tratamiento de la HTA no puede estar basada en la evidencia científica<sup>441,443</sup>. En lugar de dedicar tiempo a esa tarea, el Grupo de Trabajo decidió dedicar su esfuerzo a confirmar (con pequeños cambios) la tabla publicada en la guía de 2007<sup>2</sup> sobre los fármacos que se debe utilizar en situaciones específicas, teniendo en cuenta el hecho de que algunas clases de fármacos se han utilizado preferentemente en estudios sobre entidades específicas o han mostrado mayor eficacia en determinados tipos de daño orgánico<sup>2</sup> (tabla 15). Hay que subrayar también que la elección del fármaco no debe basarse en la edad o el sexo (aunque es preciso tomar precauciones si se emplean bloqueadores de renina-angiotensina en mujeres en edad fértil, por sus posibles efectos teratogénicos)<sup>444,445</sup>.

En todo caso, el médico debe prestar atención a los efectos adversos de los medicamentos (aunque sean puramente subjetivos), porque tienen un poderoso efecto disuasorio para la adherencia al tratamiento. Si fuera necesario, se modificarán las dosis y los fármacos al objeto de compaginar la eficacia con la tolerabilidad al tratamiento.

### 5.2.2. Monoterapia y tratamiento combinado

#### 5.2.2.1. Ventajas y desventajas de las dos estrategias

En la guía de la ESH/ESC de 2007 se hizo hincapié en que, sea cual sea el fármaco utilizado, la monoterapia sólo puede reducir eficazmente la PA en un pequeño número de pacientes hiperten-

**Tabla 14**

Contraindicaciones absolutas y relativas para el uso de fármacos antihipertensivos

Fármaco	Contraindicación absoluta	Contraindicación relativa
Diuréticos (tiacidas)	Gota	Síndrome metabólico Intolerancia a la glucosa Embarazo Hipertasemia Hipotasemia
Bloqueadores beta	Asma Bloqueo AV (grados 2 o 3)	Síndrome metabólico Intolerancia a la glucosa Atletas y pacientes físicamente activos EPOC (excepto los bloqueadores beta vasodilatadores)
Antagonistas del calcio (dihidropiridinas)		Taquiarritmia Insuficiencia cardiaca
Antagonistas del calcio (verapamilo, diltiazem)	Bloqueo AV (de grados 2 o 3, bloqueo trifascicular) Disfunción del VI grave Insuficiencia cardiaca	
IECA	Embarazo Angiedema (edema angioneurótico) Hipertasemia Estenosis arterial renal bilateral	Mujeres en edad fértil
ARA-II	Embarazo Hipertasemia Estenosis arterial renal bilateral	Mujeres en edad fértil
Antagonistas del receptor mineralcorticoideo	Insuficiencia renal aguda o grave (TFGe < 30 ml/min) Hipertasemia	

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; AV: auriculoventricular; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado; VI: ventricular izquierdo.

**Tabla 15**

Fármacos preferidos en situaciones específicas

Condición	Fármaco
<i>Daño orgánico asintomático</i>	
HVI	IECA, AC, ARA-II
Aterosclerosis asintomática	AC, IECA
Microalbuminuria	IECA, ARA-II
Disfunción renal	IECA, ARA-II
<i>Evento CV clínico</i>	
Ictus previo	Cualquier agente que reduzca eficazmente la PA
Infarto de miocardio previo	Bloqueador beta, IECA, ARA-II
Angina de pecho	Bloqueador beta, AC
Insuficiencia cardiaca	Diuréticos, bloqueador beta, IECA, ARA-II, antagonista del receptor mineralcorticoideo
Aneurisma de aorta	Bloqueador beta
Fibrilación auricular (prevención)	Considerar el empleo de ARA-II, IECA, bloqueador beta o antagonista del receptor mineralcorticoideo
Fibrilación auricular, control de la frecuencia ventricular	Bloqueador beta, AC no dihidropiridínico
ERT/proteinuria	IECA, ARA-II
EAP	IECA, AC
<i>Otras</i>	
HTA sistólica aislada (en ancianos)	Diurético, AC
Síndrome metabólico	IECA, ARA-II, AC
Diabetes mellitus	IECA, ARA-II
Embarazo	Metildopa, bloqueador beta, AC
Negros	Diurético, AC

AC: antagonistas del calcio; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; CV: cardiovascular; ERT: enfermedad renal terminal; HTA: hipertensión arterial; HVI: hipertrofia del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina.

sos, y la mayoría de los pacientes requiere una combinación de al menos dos fármacos para controlar la PA<sup>2</sup>. Por esta razón, no se trata de establecer si el tratamiento combinado es útil, sino de establecer si se debe intentar antes la monoterapia o en qué situa-

ciones el tratamiento combinado debe ser la estrategia terapéutica inicial.

La ventaja obvia de iniciar el tratamiento con monoterapia es que, al utilizar un solo fármaco, se puede atribuir a ese fármaco la eficacia

y los efectos adversos. La desventaja es que, si la monoterapia es insuficiente o ineficaz, encontrar una monoterapia alternativa que sea más eficaz o se tolere mejor puede ser un proceso laborioso que desanime al paciente a cumplir con la adherencia. Por otra parte, un metanálisis de 40 ensayos clínicos mostró que la combinación de dos fármacos de dos clases de antihipertensivos fue más eficaz para la reducción de la PA que el aumento de la dosis de un solo fármaco<sup>446</sup>. La ventaja de empezar con el tratamiento combinado es la pronta respuesta en un gran número de pacientes (potencialmente beneficiosa para los pacientes de alto riesgo), la mayor probabilidad de lograr el objetivo de PA en pacientes con valores elevados y la menor probabilidad de disminuir la adherencia del paciente por los cambios en la medicación.

Efectivamente, una encuesta reciente mostró que los pacientes en tratamiento combinado tienen una tasa de abandono menor que la de los pacientes tratados con cualquier monoterapia<sup>447</sup>. Otra ventaja adicional es que existen sinergias fisiológicas y farmacológicas entre distintas clases de fármacos que no solo pueden explicar el mayor control de la PA, sino también causar menos efectos secundarios y proporcionar mayores beneficios que los ofrecidos por un solo fármaco. La desventaja es que alguno de los fármacos utilizados puede ser ineficaz.

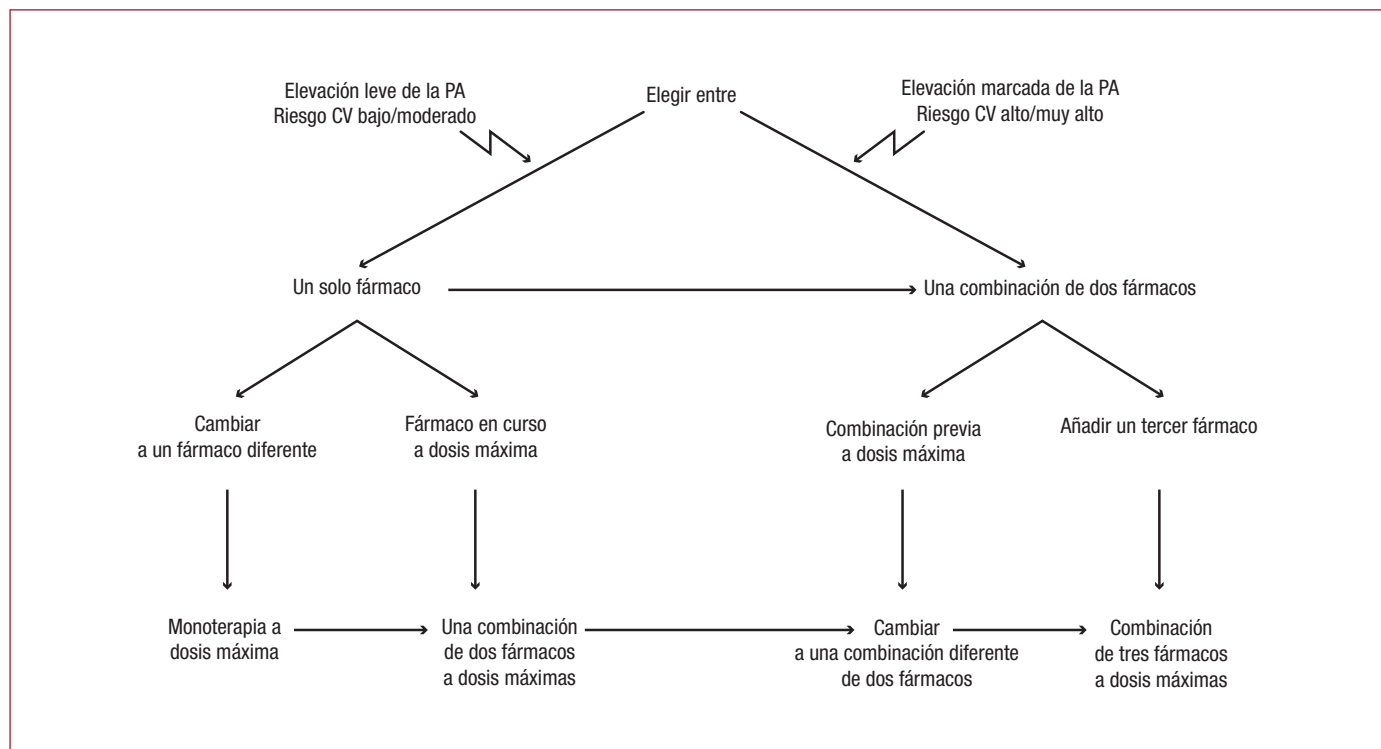
En términos generales, se puede reconfirmar la propuesta incluida en la guía de 2007<sup>2</sup> sobre considerar la instauración de tratamiento combinado en pacientes de alto riesgo o con una PA basal marcadamente alta. Tanto si se comienza con monoterapia como con una combinación de fármacos, las dosis se pueden aumentar gradualmente si fuera necesario para lograr el objetivo de la PA; si este no se alcanza con la combinación de dos fármacos a dosis máximas, se puede considerar otra combinación de fármacos o añadir un tercero. No obstante, en pacientes con HTA resistente, si se prescribe un fármaco sobre otro, es importante vigilar estrechamente los resultados, y se debe sustituir cualquier compuesto manifiestamente ineficaz o mínimamente eficaz, antes que mantenerse en una estrategia automática de adición sucesiva de fármacos (fig. 3).

### 5.2.2.2. Combinaciones de fármacos preferidas

Sólo disponemos de datos indirectos derivados de estudios aleatorizados sobre las combinaciones de fármacos que son eficaces para la reducción de las complicaciones CV. De todos los grandes estudios sobre el tratamiento antihipertensivo, solamente tres evaluaron sistemáticamente una combinación dada de dos fármacos en al menos uno de los brazos del estudio: el ADVANCE comparó la combinación de un IECA más un diurético con placebo (pero añadida a un tratamiento de base)<sup>276</sup>, el estudio FEVER comparó la combinación de un AC más un diurético con un diurético en monoterapia (y con placebo)<sup>269</sup> y el estudio ACCOMPLISH comparó el mismo IECA más un diurético o un AC<sup>414</sup>. En los demás estudios, el tratamiento se inició con monoterapia en todos los brazos del estudio con la adición de un fármaco (y en ocasiones más de uno) en algunos pacientes. En el estudio ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack*), entre otros, el segundo fármaco lo escogía el investigador entre las clases de antihipertensivos que no se estaba usando en otros grupos de tratamiento<sup>448</sup>.

Aparte de esta importante reserva, y a excepción de un ARA-II y un AC (que no se han evaluado sistemáticamente en ningún estudio de resultados), todas las combinaciones se utilizaron en al menos un brazo activo de los estudios controlados con placebo en los que el brazo activo de tratamiento mostró beneficios significativos (tabla 16)<sup>269,276,287,296,449-454</sup>. En los estudios que comparaban distintos regímenes de tratamiento, todas las combinaciones se usaron en un porcentaje de pacientes mayor o menor, sin observarse diferencias notables en cuanto a beneficios<sup>186,445,448,455,456,458-461</sup>.

Las únicas excepciones son dos estudios en los que un alto porcentaje de pacientes recibieron una combinación de un ARA-II más un diurético o un AC más un IECA<sup>423,457</sup>; ambas combinaciones fueron superiores a la combinación BB más diurético en la reducción de complicaciones CV. Hay que recordar que la combinación de un BB más un diurético mostró una eficacia similar a la de otras combinaciones



**Figura 3.** Monoterapia comparada con tratamiento combinado para alcanzar los objetivos de PA. Cuando no se alcanzan los objetivos de PA, se debe cambiar de la estrategia terapéutica menos intensiva a otras más intensiva. CV: cardiovascular; PA: presión arterial.

**Tabla 16**

Principales combinaciones de fármacos utilizadas en ensayos sobre tratamiento antihipertensivo con estrategia de aumento gradual o en combinación aleatorizada

Estudio	Comparador	Tipo de pacientes	Diferencia en PAS (mmHg)	Resultados
<i>Combinación de IECA y diurético</i>				
PROGRESS <sup>296</sup>	Placebo	Ictus o AIT previo	-9	-28% de ictus (p < 0,001)
ADVANCE <sup>276</sup>	Placebo	DM	-5,6	-9% de eventos microvasculares y macrovasculares (p = 0,04)
HYVET <sup>287</sup>	Placebo	Hipertensos de edad ≥ 80 años	-15	-34% de eventos CV (p < 0,001)
CAPP <sup>455</sup>	BB + D	Hipertensos	+3	+5% de eventos CV (NS)
<i>Combinación de ARA-II y diurético</i>				
SCOPE <sup>450</sup>	D + placebo	Hipertensos de edad ≥ 70 años	-3,2	-28% de ictus no mortal (p = 0,04)
LIFE <sup>457</sup>	BB + D	Hipertensos con HVI	-1	-26% de ictus (p < 0,001)
<i>Combinación de AC y diurético</i>				
FEVER <sup>269</sup>	D + placebo	Hipertensos	-4	-27% de eventos CV (p < 0,001)
ELSA <sup>186</sup>	BB + D	Hipertensos	0	Diferencia NS en la tasa de eventos CV
CONVINCE <sup>458</sup>	BB + D	Hipertensos con factores de riesgo	0	Diferencia NS en la tasa de eventos CV
VALUE <sup>456</sup>	ARA-II + D	Hipertensos de alto riesgo	-2,2	-3% de eventos CV (NS)
<i>Combinación de IECA y AC</i>				
SystEur <sup>451</sup>	Placebo	Ancianos con HTA sistólica aislada	-10	-31% de eventos CV (p < 0,001)
SystChina <sup>452</sup>	Placebo	Ancianos con HTA sistólica aislada	-9	-37% de eventos CV (p < 0,004)
NORDIL <sup>461</sup>	BB + D	Hipertensos	+3	Diferencia NS en la tasa de eventos CV
INVEST <sup>459</sup>	BB + D	Hipertensos con EC	0	Diferencia NS en la tasa de eventos CV
ASCOT <sup>423</sup>	BB + D	Hipertensos con factores de riesgo	-3	-16% de eventos CV (p < 0,001)
ACCOMPLISH <sup>414</sup>	IECA + D	Hipertensos con factores de riesgo	-1	-21% de eventos CV (p < 0,001)
<i>Combinación de BB y diurético</i>				
Coope et al <sup>453</sup>	Placebo	Ancianos hipertensos	-18	-42% de ictus (P < 0,03)
SHEP <sup>449</sup>	Placebo	Ancianos con HTA sistólica aislada	-13	-36% de ictus (P < 0,001)
STOP <sup>454</sup>	Placebo	Ancianos hipertensos	-23	-40% de eventos CV (P = 0,003)
STOP 2 <sup>460</sup>	IECA o AC	Hipertensos	0	Diferencia NS en la tasa de eventos CV
CAPP <sup>455</sup>	IECA + D	Hipertensos	-3	-5% de eventos CV (NS)
LIFE <sup>457</sup>	ARA-II + D	Hipertensos con HVI	+1	+26% de ictus (p < 0,001)
ALLHAT <sup>448</sup>	IECA + BB	Hipertensos con factores de riesgo	-2	Diferencia NS en la tasa de eventos CV
ALLHAT <sup>448</sup>	AC + BB	Hipertensos con factores de riesgo	-1	Diferencia NS en la tasa de eventos CV
CONVINCE <sup>458</sup>	AC + D	Hipertensos con factores de riesgo	0	Diferencia NS en la tasa de eventos CV
NORDIL <sup>461</sup>	IECA + AC	Hipertensos	-3	Diferencia NS en la tasa de eventos CV
INVEST <sup>459</sup>	IECA + AC	Hipertensos con EC	0	Diferencia NS en la tasa de eventos CV
ASCOT <sup>423</sup>	IECA + AC	Hipertensos con factores de riesgo	+3	+16% de eventos CV (p < 0,001)
<i>Combinación de dos bloqueadores del eje renina-angiotensina/IECA + ARA-II o un bloqueador del eje renina-angiotensina + un inhibidor de la renina</i>				
ONTARGET <sup>463</sup>	IECA o ARA-II	Pacientes de alto riesgo	-3	Más complicaciones renales
ALTITUDE <sup>433</sup>	IECA o ARA-II	Pacientes diabéticos de alto riesgo	-1,3	Más complicaciones renales

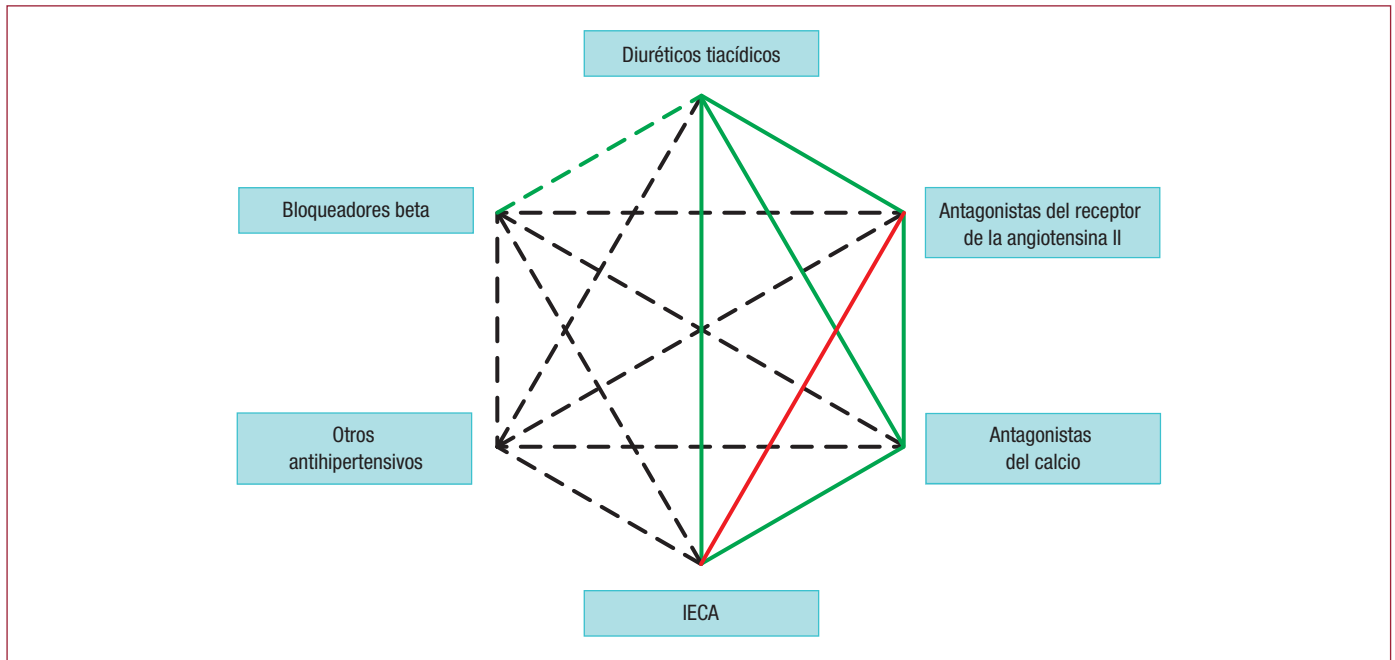
AC: antagonista del calcio; AIT: accidente isquémico transitorio; ARA-II: antagonista del receptor de la angiotensina II; BB: bloqueador beta; CV: cardiovascular; D: diurético; EC: enfermedad coronaria; HTA: hipertensión arterial; HVI: hipertrofia del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; NS: no significativa; RA: renina-angiotensina.

en varios estudios<sup>448,455,460,461</sup> y fue más efectiva que el placebo en tres<sup>449,453,454</sup>. Sin embargo, la combinación de BB y diuréticos parece promover el desarrollo de DM de nueva aparición en pacientes propensos, comparado con otras combinaciones<sup>462</sup>.

El único estudio en que se compararon dos combinaciones en todos los pacientes (estudio ACCOMPLISH)<sup>414</sup> mostró una superioridad significativa de la combinación de un IECA más un AC, comparada con la combinación de un IECA más un diurético, a pesar de que no se observaron diferencias en la PA de ambos brazos del estudio. Se debe

replicar estos resultados inesperados, porque hasta la fecha en ningún estudio se había demostrado la superioridad del tratamiento basado en un AC sobre uno basado en diuréticos. La posibilidad de que los resultados del estudio ACCOMPLISH se deban a una reducción más efectiva de la PA central por la combinación de un ARA-II con un AC es merecedora de estudio<sup>398,399,464</sup>.

La única combinación que no puede recomendarse según los resultados de estudios es la de dos bloqueadores de la renina-angiotensina distintos. El hallazgo del estudio ONTARGET<sup>331,463</sup> de que la



**Figura 4.** Combinaciones posibles de clases de fármacos antihipertensivos. Líneas verdes continuas: combinaciones preferidas; línea verde discontinua: combinación útil (con algunas limitaciones); líneas negras discontinuas: combinaciones posibles pero menos probadas; línea roja continua: combinación no recomendada. Aunque en algunas ocasiones se utiliza el verapamilo y el diltiazem con un bloqueador beta para mejorar el control de la frecuencia ventricular en la fibrilación auricular permanente, normalmente sólo se debe combinar antagonistas del calcio dihidropiridínicos con bloqueadores beta. IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

combinación de un IECA y un ARA-II se acompaña de un exceso significativo de casos de ERT se ha confirmado en los resultados del estudio ALTITUDE en pacientes diabéticos<sup>433</sup>. Este estudio se interrumpió prematuramente debido a un exceso de casos de ERT e ictus en el grupo en que se añadió aliskiren (inhibidor de la renina) a un tratamiento base consistente en un IECA o un ARA-II. No obstante, hay que señalar que en ese estudio se vigiló estrechamente la PA para evitar la hipotensión. Las dos combinaciones de fármacos más utilizadas aparecen en el esquema de la figura 4.

### 5.2.2.3. Dosis fijas o combinaciones de píldoras

Al igual que en ediciones anteriores, la guía de la ESH/ESC de 2013 respalda el uso de combinaciones de dos fármacos antihipertensivos a dosis fijas en una sola píldora, porque reduciendo el número de píldoras que el paciente debe tomar cada día se mejora la adherencia, que lamentablemente es baja entre los pacientes hipertensos, y aumenta el control de la PA<sup>465,466</sup>. Esto es ahora más fácil porque disponemos de combinaciones de dos fármacos a distintas dosis fijas, lo cual minimiza uno de sus inconvenientes, que era la imposibilidad de aumentar la dosis de un fármaco independientemente del otro. Esto también sucede con las combinaciones fijas de tres fármacos (normalmente un ARA-II, un AC y un diurético), que día a día están más disponibles.

Actualmente también están disponibles las llamadas «polipastillas» (p. ej., una combinación a dosis fijas de varios fármacos antihipertensivos con una estatina y una dosis baja de aspirina), que se desarrollaron sobre la base de que frecuentemente los pacientes hipertensos presentan dislipemias y, más frecuentemente, alto nivel de riesgo CV<sup>12,13</sup>. Un estudio ha mostrado que en las formulaciones farmacológicas combinadas los diferentes compuestos mantienen todos o la mayoría de sus efectos esperados<sup>467</sup>. Sin embargo, esta simplificación del tratamiento solamente debe ser considerada si se ha establecido previamente la necesidad de cada componente de la polipastilla<sup>141</sup>.

## 5.2.3. Resumen de las recomendaciones sobre las estrategias terapéuticas y la elección de fármacos

### Estrategias terapéuticas y elección de fármacos

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
Los diuréticos (tiazidas, clortalidona e indapamida), bloqueadores beta, antagonistas del calcio, IECA y los antagonistas del receptor de la angiotensina II son adecuados y están recomendados para instaurar o mantener el tratamiento antihipertensivo, en monoterapia o combinados	I	A	284, 332
Algunos fármacos pueden ser considerados la opción preferida en situaciones específicas, porque se han utilizado en estudios para dichas situaciones o por su mayor eficacia en tipos específicos de daño orgánico	Ila	C	—
Se puede considerar la instauración de tratamiento antihipertensivo con una combinación de dos fármacos para pacientes con PA basal muy alta o riesgo CV alto	Iib	C	—
No se recomienda y se debe evitar la combinación de dos antagonistas del eje renina-angiotensina	III	A	331, 433, 463
Se podría considerar otras combinaciones de fármacos que posiblemente sean beneficiosas en proporción al grado de reducción de la PA. Sin embargo, son preferibles las combinaciones empleadas con éxito en ensayos clínicos	Ila	C	—
La combinación de dos fármacos antihipertensivos a dosis fijas en una sola pastilla puede ser una opción recomendable porque, al reducirse el número de pastillas diarias, se mejora la adherencia al tratamiento, que es baja entre los pacientes con HTA	Iib	B	465

CV: cardiovascular; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; PA: presión arterial.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>Referencias que respaldan los niveles de evidencia.

## 6. ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN SITUACIONES ESPECIALES

### 6.1. Hipertensión de bata blanca

Si la evidencia a favor del tratamiento farmacológico en hipertensos de grado 1 con un riesgo bajo-moderado es escasa (véase la sección 4.2.3), aún es más escasa para los hipertensos de bata blanca. Ningún estudio ha investigado si la administración de fármacos para la reducción de la PA lleva a una reducción de las complicaciones mórbidas y mortales en este grupo de individuos. Hasta la fecha, la información disponible se limita únicamente al análisis de subgrupos del estudio SYSTEUR (*SYSTolic Hypertension in Europe*), en el que, basándose en un pequeño número de eventos, se llega a la conclusión de que el tratamiento farmacológico reduce en menor medida la PA ambulatoria y la morbimortalidad CV en individuos con HTA de bata blanca que en individuos con HTA persistente<sup>468</sup>.

Las siguientes consideraciones pueden ayudar a orientar las decisiones terapéuticas en casos individuales. Los sujetos con HTA de bata blanca en muchos casos tienen factores de riesgo dismetabólico y algún grado de daño orgánico (véase la sección 3.1.3), cuya presencia aumenta el riesgo CV. Para individuos de alto riesgo con HTA de bata blanca, debe considerarse el tratamiento farmacológico además de cambios adecuados en el estilo de vida. Se debe considerar ambas intervenciones también cuando los valores normales de PA ambulatoria se acompañan de valores anormales en el domicilio (o viceversa), ya que esta entidad también se caracteriza por un aumento del riesgo CV<sup>105</sup>. En ausencia de factores de riesgo CV adicionales, la intervención podría limitarse únicamente a cambios en el estilo de vida, pero esta decisión debe ir acompañada de una vigilancia estrecha del paciente (incluidas MAPA periódicas), ya que en sujetos con HTA de bata blanca la PA fuera de consulta suele ser más alta que en normotensos auténticos, y los hipertensos de bata blanca tienen mayor riesgo de daño orgánico y evolucionar hacia DM e HTA persistente (véase la sección 3.1.3). Hay que considerar también el hecho de que, debido a su alta prevalencia (especialmente en la HTA leve-moderada), la HTA de bata blanca debería estar bien representada en los estudios sobre fármacos antihipertensivos en los que se ha establecido la reducción de la PA como orientación para el tratamiento. Las recomendaciones sobre las estrategias terapéuticas se resumen a continuación.

### 6.2. Hipertensión enmascarada

Frecuentemente la HTA ambulatoria aislada o enmascarada no se diagnostica porque ante una PA normal en consulta rara vez se indican MAPA y AMPA. Cuando se identifica esta entidad, es preciso considerar medidas sobre el estilo de vida y tratamiento farmacológico, ya que se ha observado de manera constante que la HTA enmascarada tiene un riesgo CV muy cercano al de la HTA dentro y fuera de consulta<sup>109,112,117,469</sup>. Tanto en el momento de decidir el tratamiento como durante el seguimiento, hay que prestar atención a los factores de riesgo dismetabólico y al daño orgánico debido a que estas entidades son mucho más comunes en la HTA enmascarada que en individuos normotensos. La eficacia del tratamiento antihipertensivo debe evaluarse mediante monitorización de la PA ambulatoria o en el domicilio.

### 6.2.1. Resumen de las recomendaciones sobre las estrategias terapéuticas en la hipertensión de bata blanca y la hipertensión enmascarada

Estrategias terapéuticas en la hipertensión arterial de bata blanca y la hipertensión arterial enmascarada

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Para pacientes con HTA de bata blanca sin factores adicionales de riesgo, se debe considerar una intervención terapéutica basada únicamente en cambios en el estilo de vida, pero esta decisión debe acompañarse de una estrecha vigilancia del paciente	IIa	C
Para hipertensos de bata blanca con un riesgo CV más alto debido a alteraciones metabólicas o daño orgánico, se puede considerar el tratamiento farmacológico además de cambios en el estilo de vida	IIb	C
En la HTA enmascarada, se debe considerar tratamiento antihipertensivo y cambios en el estilo de vida, porque este tipo de HTA se ha asociado repetidamente a un riesgo CV cercano al de la HTA dentro y fuera de consulta	IIa	C

CV: cardiovascular; HTA: hipertensión arterial.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

### 6.3. El paciente anciano

Ya hemos mencionado (secciones 4.2.5 y 4.3.3) que hay evidencia firme de los beneficios de la reducción farmacológica de la PA en el paciente anciano, limitada a individuos con PAS inicial  $\geq 160$  mmHg, cuya PAS se redujo a  $< 150$  pero no a  $< 140$  mmHg. Por lo tanto, la recomendación para la reducción de la PAS a  $< 150$  mmHg en ancianos con PAS  $\geq 160$  mmHg está sólidamente basada en la evidencia. Sin embargo, y al menos en individuos de menos de 80 años, puede considerarse el tratamiento antihipertensivo cuando se observen valores  $> 140$  mmHg, con un objetivo de PA  $< 140$  mmHg, si el individuo está en buena forma física y tolera bien el tratamiento. Durante el periodo de preparación de la guía de la ESH/ESC de 2007 no se disponía de evidencia directa sobre los efectos del tratamiento antihipertensivo en ancianos con HTA (mayores de 80 años). La posterior publicación de los resultados del estudio HYVET (HYpertension in the Very Elderly Trial)<sup>287</sup>, en el que se comparó un tratamiento activo (el diurético indapamida combinado, cuando era necesario, con el IECA perindopril) con placebo en octogenarios con PAS basal  $\geq 160$  mmHg, comunicó una reducción significativa de las complicaciones cardíacas graves y la mortalidad por todas las causas asociada a unos objetivos de PA  $< 150$  mmHg (promedio de PAS alcanzado, 144 mmHg). El estudio HYVET reclutó deliberadamente a pacientes con buena forma física y mental y excluyó a pacientes muy enfermos o frágiles, tan comunes entre octogenarios e individuos con hipotensión ortostática clínicamente relevante.

Debido a que el comité de monitorización de la seguridad interrumpió el estudio prematuramente, la duración del seguimiento fue relativamente corta (media, 1,5 años). Los estudios que han demostrado efectos beneficiosos del tratamiento antihipertensivo en ancianos utilizaron distintas clases de compuestos, y por ello hay evidencia a favor del uso de diuréticos<sup>287,449,454,470,471</sup>, BB<sup>453,454</sup>, AC<sup>451,452,460</sup>, IECA<sup>460</sup> y ARA-II<sup>450</sup>. Los tres estudios sobre la HTA sistólica aislada emplearon un diurético<sup>449</sup> o un AC<sup>451,452</sup>.

Un metanálisis prospectivo comparó los beneficios de distintos regímenes antihipertensivos en pacientes de menos y de más de 65 años de edad y confirmó que no hay evidencia de que las diferentes clases de fármacos tengan una eficacia diferente en pacientes más jóvenes comparados con pacientes mayores<sup>444</sup>.



### 6.3.1. Resumen de las recomendaciones sobre las estrategias de tratamiento antihipertensivo en el anciano

#### Tratamiento antihipertensivo del anciano

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
Para ancianos hipertensos con PAS $\geq$ 160 mmHg, hay evidencia clara para recomendar la reducción de la PAS a 150-140 mmHg	I	A	141, 265
Para pacientes ancianos < 80 años en buen estado, se puede considerar el tratamiento antihipertensivo ante valores de PAS $\geq$ 140 mmHg, con un objetivo de PAS < 140 mmHg siempre que se tolere bien el tratamiento	I <b>b</b>	C	—
Para mayores de 80 años con PAS $\geq$ 160 mmHg, se recomienda reducir la PAS a 150-140 mmHg siempre que estén en buena forma física y mental	I	B	287
Para pacientes ancianos frágiles, se recomienda dejar las decisiones sobre el tratamiento antihipertensivo en manos de su médico, quien debe monitorizar los efectos clínicos del tratamiento	I	C	—
Se debe considerar mantener el tratamiento antihipertensivo bien tolerado cuando el paciente tratado llega a los 80 años	I <b>a</b>	C	—
Todos los fármacos antihipertensivos están recomendados y pueden usarse para el paciente anciano, aunque son preferibles los diuréticos y los antagonistas del calcio en caso de HTA sistólica aislada	I	A	444, 449, 451, 452

HTA: hipertensión arterial; PAS: presión arterial sistólica.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>Referencias que respaldan los niveles de evidencia.

### 6.4. Adultos jóvenes

Para adultos jóvenes con PA moderadamente alta, es prácticamente imposible proporcionar recomendaciones basadas directamente en evidencia derivada de estudios de intervención, debido a que hay que esperar años para obtener resultados. Recientemente se han publicado los resultados de un importante estudio observacional realizado en Suecia, que incluyó a 1,2 millones de varones (media de edad, 18,4 años) en el momento del examen médico del servicio militar, a los que se siguió una media de 24 años<sup>472</sup>. La relación entre la PAS y la mortalidad total obtuvo una curva en U, con el nadir en, aproximadamente, los 130 mmHg, aunque la relación con la mortalidad CV aumentó uniformemente (a mayor PA, mayor riesgo). En estos varones jóvenes (sin arterias enfermas y rígidas), la relación entre PAD y mortalidad CV y total fue incluso más fuerte, con un umbral aparente alrededor de los 90 mmHg. Alrededor del 20% de la mortalidad total de estos varones jóvenes se puede explicar por su PAD, ya que los hipertensos jóvenes pueden presentar en ocasiones elevación aislada de la PAD. A pesar de la falta de evidencia de ECA sobre los beneficios del tratamiento antihipertensivo en estos jóvenes, puede ser prudente instaurar un tratamiento farmacológico y, especialmente cuando están presentes otros factores de riesgo, la PA se debe reducir a < 140/90 mmHg. El caso es muy diferente para los jóvenes cuya PAS braquial está elevada y la PAD es normal (< 90 mmHg). Como se ha discutido en las secciones 3.1.6 y 4.2.4, estos individuos pueden tener una PAS central normal y solo requerirían seguimiento con medidas sobre el estilo de vida.

### 6.5. Mujeres

La representación de las mujeres en los ECA sobre HTA es del 44%<sup>473</sup>, pero solamente el 24% de todos los estudios CV reportaron resultados específicos por sexo<sup>474-475</sup>. Un análisis de subgrupo por sexo de 31 ECA

mostró reducciones similares de la PA para varones y mujeres, sin evidencia de que los dos sexos pudieran obtener diferentes niveles de protección por la reducción de la PA, o de que los regímenes basados en IECA, AC, ARA-II o diuréticos/BB fueran más efectivos en un sexo que en otro<sup>445</sup>. En mujeres en edad fértil debe evitarse el uso de IECA y ARA-II debido a su posible efecto teratogénico. Este es el caso del aliskiren, un inhibidor directo de la renina, aunque no ha habido ningún informe de casos de exposición a este fármaco durante el embarazo.

### 6.5.1. Anticonceptivos orales

El uso de anticonceptivos orales (ACO) se asocia con aumentos de la PA pequeños pero significativos y con desarrollo de HTA en el 5% de las usuarias<sup>476,477</sup>. Hay que señalar que estos estudios evaluaron generaciones de ACO más antiguas, que contenían dosis de estrógenos más altas que los utilizados actualmente (< 50  $\mu$ g de estrógenos, frecuentemente con 20-35 mg de etinilestradiol y dosis bajas de progestinas de segunda o tercera generación). El riesgo de HTA cesó rápidamente con el abandono de los ACO y se mantuvo solo un discreto aumento del riesgo<sup>2</sup>. Resultados similares se observaron en el estudio PREVENT (*Prevention of Renal and Vascular ENdstage Disease*), en el que se evaluaron separadamente ACO de segunda y tercera generación<sup>478</sup>: en ese estudio, tras el incremento inicial, la excreción urinaria de albúmina disminuyó rápidamente tras la suspensión de los ACO. La drospirenona (3 mg), una nueva progestina con efecto diurético antimineralecorticoideo combinada con etinilestradiol a dosis diferentes, redujo la PAS en 1-4 mmHg entre grupos<sup>479</sup>. Lamentablemente, la creciente evidencia indica que la drospirenona tiene mayor riesgo de embolias trombovenosas que el levonorgestrel (un progestógeno sintético de segunda generación)<sup>480</sup>. La asociación entre distintos ACO y el riesgo de IAM se ha investigado ampliamente, pero las conclusiones son controvertidas. Los estudios prospectivos más antiguos coincidían en mostrar un aumento del riesgo de IAM entre las mujeres que tomaban ACO, particularmente las fumadoras, y esta observación incluye también a las ex fumadoras<sup>481</sup>. Se han realizado dos estudios de casos y controles sobre ACO de segunda y tercera generación, pero sus resultados son conflictivos<sup>482,483</sup>. En un estudio sueco, prospectivo a gran escala y de base poblacional, en el que la mayoría de las usuarias de ACO tomaban dosis bajas de estrógenos y progestinas de segunda o tercera generación, no se observó asociación entre el uso de ACO y aumento del riesgo de IAM<sup>484</sup>. Los datos de estudios observacionales en los que solo se utilizaron ACO a base de progestógenos indican que no hay aumento del riesgo de IAM<sup>485</sup>.

Tres metanálisis, que incluyen estudios realizados durante 30 años, mostraron que las usuarias de ACO tenían el doble de riesgo de ictus que las no usuarias<sup>486-488</sup>. En un estudio de cohortes israelí, los ACO a base de drospirenona no se asociaron a un aumento del riesgo de accidente isquémico transitorio (AIT) e ictus<sup>489</sup>. No existen datos sobre las nuevas formulaciones no orales de anticonceptivos hormonales (vía inyectable, tópica o vaginal). Sin embargo, los parches transdérmicos y los anillos vaginales se han asociado a un aumento de riesgo de trombosis venosa en una comparación por grupos apareados por edad<sup>490</sup>. Aunque la incidencia de IAM e ictus isquémico es baja en la edad de las usuarias de ACO, el riesgo de estos es pequeño en términos absolutos, pero tienen un importante efecto en la salud de las mujeres, ya que un 30-45% de las mujeres en edad fértil usan ACO. Las recomendaciones actuales indican que, en la selección y prescripción de ACO, se debe sopesar los riesgos y beneficios para cada paciente individual<sup>491</sup>. Debe evaluarse la PA utilizando mediciones adecuadas; una sola lectura de la PA no es suficiente para diagnosticar HTA<sup>492</sup>. Se evaluarán los factores de riesgo CV, incluida la HTA, en las mujeres de edad  $\geq$  35 años. No se recomienda el empleo de ACO a mujeres con HTA descontrolada. La suspensión de los ACO combinados a mujeres con HTA puede ayudar a mejorar el control de la PA<sup>493</sup>. Para mujeres fumadoras de más de 35 años de edad, se tomarán precauciones a la hora de prescribir ACO<sup>494</sup>.

### 6.5.2. Terapia de sustitución hormonal

No se debe emplear terapia de sustitución hormonal (TSH) y los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos en la prevención primaria y secundaria de la ECV<sup>495</sup>. En caso de que haya que tratar a mujeres más jóvenes perimenopáusicas por síntomas menopáusicos intensos, es preciso sopesar los beneficios de la TSH con los riesgos potenciales<sup>490,496</sup>. La probabilidad de que con la TSH aumente la PA de mujeres hipertensas menopáusicas es baja<sup>497</sup>.

### 6.5.3. Embarazo

La ESC, en su guía sobre el manejo de la ECV durante el embarazo<sup>498</sup>, y otras organizaciones<sup>499</sup> han revisado recientemente las alteraciones hipertensas durante el embarazo. Al carecer de ECa, las recomendaciones se basan únicamente en la opinión de expertos. Si bien hay consenso en que el tratamiento farmacológico de la HTA grave durante el embarazo (PAS > 160 o PAD > 110 mmHg) es necesario y beneficioso, no están claros los beneficios del tratamiento antihipertensivo cuando la PA está leve o moderadamente elevada ( $\leq$  160/110 mmHg) o es preexistente o inducida por el embarazo, excepto por un pequeño riesgo de HTA grave<sup>500</sup>. Las guías nacionales e internacionales difieren en cuanto a los umbrales que se debe emplear para la instauración de tratamiento y sobre los objetivos de PA durante el embarazo. La propuesta de la guía de la ESH/ESC de 2007<sup>2</sup> de que se considere el tratamiento farmacológico para todas las gestantes con elevación persistente de la PA a  $\geq$  150/95 mmHg se apoya en datos recientemente publicados en Estados Unidos, que indican un aumento de la tendencia de las hospitalizaciones por ictus relacionado con el embarazo (especialmente durante el posparto) desde 1994 a 2007<sup>501</sup>, y por un análisis de víctimas de ictus con preeclampsia grave o eclampsia<sup>502</sup>.

A pesar de la falta de evidencia, el Grupo de Trabajo de 2013 reconfirma que el médico debe considerar la instauración temprana de tratamiento antihipertensivo en caso de observarse valores de PA  $\geq$  140/90 mmHg en mujeres con: a) HTA gestacional (con/sin proteinuria); b) HTA preexistente con superposición de HTA gestacional, o c) HTA con daño orgánico asintomático o síntomas en cualquier momento del embarazo. Tras la edición de 2007<sup>2</sup>, no se ha publicado información adicional sobre el uso de fármacos antihipertensivos en embarazadas hipertensas, por lo que se puede confirmar la recomendación para el uso de metildopa, labetalol y nifedipina como los únicos AC probados durante el embarazo. Los BB (que pueden retrasar el crecimiento fetal si se administran en las primeras fases del embarazo) y los diuréticos (cuando previamente ya hay una reducción del volumen plasmático) deben emplearse con cautela. Como se ha mencionado anteriormente, se debe evitar por completo el uso de compuestos que interfieren con el sistema renina-angiotensina (IECA, ARA-II, inhibidores de la renina). En caso de emergencia (preeclampsia), el labetalol intravenoso es el fármaco de elección; la otra opción es nitroprusiato de sodio o nitroglicerina en infusión intravenosa.

El uso de aspirina a dosis bajas para la prevención de la preeclampsia es muy controvertido. A pesar de que en un importante metanálisis se observó un discreto beneficio de la aspirina para la prevención de la preeclampsia<sup>503</sup>, dos metanálisis más recientes llegaron a una conclusión opuesta. Rossy Mullin, según datos acumulados de 5.000 mujeres con alto riesgo y 5.000 con bajo riesgo de eclampsia, concluyeron que la aspirina a dosis bajas no tiene efectos en la prevención de esta enfermedad<sup>504</sup>. Sin embargo, Bujold et al<sup>505</sup>, a partir de datos de más de 11.000 embarazadas incluidas en ECa sobre el uso de la aspirina durante el embarazo, llegaron a la conclusión de que las mujeres que iniciaron el tratamiento durante las primeras 16 semanas de gestación tuvieron una reducción significativa del riesgo relativo (RR) de sufrir preeclampsia (RR = 0,47) y preeclampsia grave (RR = 0,09), comparado con el grupo control<sup>505</sup>. Frente a estos datos discrepantes, solo se puede ofrecer un consejo prudente: para muje-

res con alto riesgo de preeclampsia (por HTA en un embarazo previo, ERC, enfermedad autoinmunitaria como el lupus eritematoso sistémico o el síndrome antifosfolípídico, DM1 y DM2 o HTA crónica) y mujeres con más de un factor de riesgo moderado de preeclampsia (primer embarazo, edad  $\geq$  40 años, intervalo entre embarazos > 10 años, IMC  $\geq$  35 en la primera consulta, historia familiar de preeclampsia y embarazo múltiple), se aconseja la administración de 75 mg de aspirina al día desde la semana 12 hasta el parto, siempre que la paciente tenga un riesgo de hemorragia gastrointestinal bajo.

### 6.5.4. Consecuencias cardiovasculares a largo plazo de la hipertensión gestacional

Debido al estrés CV y metabólico, el embarazo proporciona una oportunidad única para estimar el riesgo de una mujer a lo largo de su vida; la preeclampsia puede ser un indicador temprano de riesgo CV. Un reciente metanálisis ha mostrado que las mujeres con historia de preeclampsia tienen el doble de riesgo de cardiopatía isquémica, ictus y complicaciones tromboembólicas venosas en un plazo de 5-15 años tras el embarazo<sup>506</sup>. El riesgo de HTA se multiplica por 4<sup>507</sup>.

Se considera que las mujeres con una manifestación temprana de preeclampsia (parto antes de la semana 32 de gestación), muerte fetal o retraso del crecimiento fetal tienen el nivel de riesgo más alto. Los factores de riesgo de padecer alteraciones hipertensivas son edad avanzada de la madre, PA alta, dislipemias, obesidad, historia familiar positiva de ECV, síndrome antifosfolípídico e intolerancia a la glucosa. Las alteraciones hipertensivas se han reconocido como un importante factor de riesgo de ECV en las mujeres<sup>495</sup>. Por esta razón se recomiendan modificaciones en el estilo de vida, la revisión regular de la PA y de los factores metabólicos tras el parto para reducir la incidencia de futuras ECV.

### 6.5.5. Resumen de las estrategias terapéuticas en mujeres hipertensas

#### Estrategias de tratamiento para mujeres hipertensas

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
La terapia hormonal y los moduladores selectivos de estrógenos no están recomendados y no deben emplearse para la prevención primaria y secundaria de las ECV. Si se considera este tratamiento para mujeres perimenopáusicas más jóvenes por síntomas menopáusicos intensos, se debe sopesar los potenciales riesgos y beneficios	III	A	495, 496
Se recomienda el tratamiento farmacológico de la HTA grave en el embarazo (PAS > 160 mmHg o PAD > 110 mmHg)	I	C	—
Se puede considerar el tratamiento farmacológico para mujeres embarazadas con elevación persistente de la PA $\geq$ 150/95 mmHg y en mujeres con PA $\geq$ 140/90 mmHg en caso de HTA gestacional o daño orgánico subclínico o sintomático	IIb	C	—
Para mujeres con alto riesgo de preeclampsia, siempre que el riesgo de hemorragia gastrointestinal sea bajo, se puede considerar el tratamiento con dosis bajas de aspirina desde la semana 12 de gestación hasta el parto	IIb	B	503, 504, 505
Para mujeres en edad fértil, no se recomiendan los bloqueadores del eje renina-angiotensina y se debe evitar su empleo	III	C	—
Metildopa, labetalol y nifedipino son los fármacos antihipertensivos preferidos durante el embarazo. En caso de emergencia (preeclampsia), se puede considerar la administración de labetalol intravenoso o nitroprusiato en infusión	IIa	B	498

ECV: enfermedad cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>Referencias que respaldan los niveles de evidencia.

## 6.6. Diabetes mellitus

La PA alta es una característica común tanto en DM1 como en DM2, y la HTA enmascarada no es infrecuente<sup>21</sup>; por ello, el registro ambulatorio de la PA de 24 h en pacientes diabéticos aparentemente normotensos puede ser una herramienta diagnóstica útil. En secciones anteriores (4.2.6 y 4.3.4) hemos mencionado que no hay evidencia concluyente sobre los beneficios generales de instaurar un tratamiento antihipertensivo ante una PAS < 140 mmHg (PA normal alta) ni sobre los beneficios de establecer objetivos de PA < 130 mmHg. Esto se debe a que no existen estudios en los que se haya investigado adecuadamente estos temas. Tampoco está claro si la presencia de enfermedad microvascular (renal, ocular o neurológica) en la DM requiere la instauración de tratamiento con cifras de PA umbral y objetivo más bajas. El tratamiento reduce o retrasa la aparición de microalbuminuria, pero los estudios en diabéticos, que incluían a pacientes normotensos e hipertensos, no han podido demostrar de manera concordante que la reducción de la proteinuria se acompaña de una reducción de los resultados CV definitivos (véase la sección 6.9)<sup>274,276,329</sup>. No se demostró el efecto del tratamiento antihipertensivo en la retinopatía diabética de pacientes normotensos e hipertensos del estudio ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon-MR Controlled Evaluation*)<sup>508</sup> ni en los pacientes normotensos con DM1 del estudio DIRECT (*Diabetic Retinopathy Candesartan Trials*)<sup>509</sup>. Por último, los fármacos antihipertensivos no parecen afectar sustancialmente a la neuropatía<sup>510</sup>. Por lo tanto, la recomendación basada en la evidencia es que se inicie el tratamiento farmacológico antihipertensivo de todos los pacientes con DM cuando la PAS media sea  $\geq 160$  mmHg. Es muy recomendable asimismo iniciar el tratamiento de pacientes diabéticos con PAS  $\geq 140$  mmHg, para reducirla de manera duradera a cifras < 140 mmHg. Como se ha mencionado en la sección 4.3.4.1, el objetivo de PAD 80-85 mmHg se apoya en los estudios HOT y UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*)<sup>290,293</sup>. No se ha establecido con claridad cuál es la reducción idónea de la PAS por debajo de los 140 mmHg, ya que en los únicos dos estudios importantes que mostraron menor incidencia de complicaciones CV en diabéticos por la reducción de la PAS a < 140 mmHg, la PAS solo se redujo a una media de 139 mmHg<sup>270,275</sup>. La comparación de las reducciones de las complicaciones CV en varios estudios indica que, para diferencias similares de la PAS, el beneficio de una reducción más intensa se hace gradualmente más pequeño cuando las diferencias de la PAS están en la parte baja del intervalo 139-130 mmHg<sup>314</sup>. La evidencia disponible contra la reducción de la PAS a < 130 mmHg procede del estudio ACCORD<sup>295</sup>, un análisis *a posteriori* de ECA y un estudio observacional de escala nacional basado en registros en Suecia, en los que se señala que no se obtienen mayores beneficios con cifras de PAS < 130 mmHg<sup>326,511,512</sup>. El caso de los pacientes diabéticos con elevación de la excreción de proteína urinaria se trata más adelante (sección 6.9). La elección de los fármacos antihipertensivos debe realizarse según la eficacia y la tolerabilidad. Según un metanálisis<sup>394</sup>, todas las clases de fármacos antihipertensivos son útiles, pero en su elección se tendrá en cuenta la presencia de comorbilidades para ajustar el tratamiento a cada paciente. Como el control de la PA es más difícil de lograr en la DM<sup>324</sup> y la mayoría de los pacientes incluidos en todos los ensayos clínicos recibieron tratamiento combinado, se debe considerar el tratamiento combinado para pacientes diabéticos hipertensos. Debido al mayor efecto de los ARA-II en la excreción urinaria de proteínas (véase la sección 6.9)<sup>513</sup>, parece razonable que el tratamiento combinado incluya un IECA o un ARA-II. Sin embargo, debe evitarse la administración simultánea de dos bloqueadores de los receptores de la angiotensina (incluido el aliskiren, un inhibidor de la renina) en pacientes de alto riesgo porque se exponen a un aumento de este, como se observó en los estudios ALTITUDE y ONTARGET<sup>433,463</sup>. Los diuréticos tiazídicos y análogos son útiles y se utilizan frecuentemente en combinación con ARA-II. Los AC han mostrado su eficacia, especialmente cuando se combinan con un

ARA-II. Los BB, aunque pueden afectar a la sensibilidad insulínica, son útiles para el control de la PA en tratamiento combinado, especialmente en pacientes con EC e IC.

### 6.6.1. Resumen de las recomendaciones sobre las estrategias terapéuticas para pacientes con diabetes mellitus

#### Estrategias de tratamiento para pacientes diabéticos

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
Mientras que la instauración de tratamiento antihipertensivo en pacientes diabéticos con PAS $\geq 160$ mmHg es una indicación absoluta, también es muy recomendable iniciar el tratamiento cuando la PAS sea $\geq 140$ mmHg	I	A	275, 276, 290-293
Se recomienda un objetivo de PAS < 140 mmHg para pacientes diabéticos	I	A	270, 275, 276, 295
Se recomienda un objetivo de PAD < 85 mmHg para pacientes diabéticos	I	A	290, 293
Todas las clases de fármacos antihipertensivos están recomendados y pueden utilizarse en pacientes diabéticos; los bloqueadores del eje renina-angiotensina son los preferidos, especialmente en presencia de proteinuria o microalbuminuria	I	A	394, 513
Se recomienda que la elección de cada fármaco tenga en cuenta las comorbilidades	I	C	—
La administración simultánea de dos bloqueadores del eje renina-angiotensina no está recomendada y se debe evitar en pacientes diabéticos	III	B	433

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

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>Referencias que respaldan los niveles de evidencia.

## 6.7. Síndrome metabólico

No se ha establecido claramente la definición de síndrome metabólico, fundamentalmente por la utilización de diferentes definiciones para la obesidad central, aunque en 2009 se presentó una definición armonizada<sup>514</sup>. Actualmente se discute si el síndrome metabólico es un concepto clínico útil, en gran medida debido a que es difícil probar que añade información al poder predictivo de los factores individuales<sup>515,516</sup>. La PA normal alta y la HTA son dos frecuentes posibles componentes del síndrome metabólico<sup>517</sup>, aunque el síndrome se puede diagnosticar en ausencia de PA elevada. Este hecho es coherente con el hallazgo de que la HTA, la PA normal alta y la HTA de bata blanca se asocian frecuentemente con aumento de la circunferencia de cintura y la resistencia insulínica.

La coexistencia de HTA y alteraciones metabólicas aumenta el riesgo total, y se debe implementar la recomendación de prescribir tratamiento antihipertensivo (tras un periodo de modificaciones en el estilo de vida; véase la sección 4.2.3) a individuos con PA  $\geq 140/90$  mmHg, con especial cuidado en pacientes hipertensos con alteraciones metabólicas. No hay evidencia de que el tratamiento para la reducción de la PA tenga efecto beneficioso en los resultados CV en sujetos con síndrome metabólico y PA normal alta<sup>277,278</sup>. Debido a que el síndrome metabólico en muchas ocasiones se puede considerar como un estado «prediabético», es preferible el uso de fármacos como los ARA-II y los AC, ya que tienen el potencial de mejorar (o, cuando menos, evitar el empeoramiento) la sensibilidad insulínica, mientras que se debe considerar a los BB (a excepción de los BB vasodilatadores)<sup>404-409</sup> y los diuréticos solo como fármacos adicionales, administrados a dosis bajas. Si se emplean diuréticos, se debe considerar la combinación con un agente ahorrador de potasio<sup>409</sup>,

según la evidencia de que la hipopotasemia empeora la intolerancia a la glucosa<sup>518</sup>. Los cambios en el estilo de vida, especialmente la pérdida de peso y aumento de la actividad física, se recomiendan para todos los individuos con síndrome metabólico. Estas medidas mejoran no solamente la PA, sino también los componentes metabólicos del síndrome y retrasan el desarrollo de DM<sup>369,519,520</sup>.

### 6.7.1. Resumen de las recomendaciones sobre las estrategias terapéuticas para pacientes hipertensos con síndrome metabólico

#### Estrategias de tratamiento para pacientes hipertensos con síndrome metabólico

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
Se recomendarán cambios en el estilo de vida, especialmente pérdida de peso y actividad física, a todos los pacientes con síndrome metabólico. Estas intervenciones, además de mejorar la PA, pueden mejorar los componentes metabólicos del síndrome y retrasar la aparición de diabetes mellitus	I	B	369, 519, 520
Como el síndrome metabólico se puede considerar un estado «prediabético», se debe valorar como de elección los fármacos antihipertensivos que pueden mejorar la sensibilidad insulínica o, cuando menos, evitar que empeore. Se debe considerar a los bloqueadores beta (a excepción de los bloqueadores beta vasodilatadores) y los diuréticos únicamente como fármacos adicionales, preferiblemente en combinación con un fármaco ahorrador de potasio	Ila	C	—
Se recomienda prestar especial cuidado al prescribir fármacos antihipertensivos a pacientes hipertensos con alteraciones metabólicas cuando la PA se mantenga en valores $\geq$ 140-90 mmHg tras un periodo aceptable de cambios en el estilo de vida, y mantener la PA < 140/90 mmHg	I	B	141
No se recomienda el uso de fármacos antihipertensivos a pacientes con síndrome metabólico y PA normal alta	III	A	277, 278

PA: presión arterial.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>Referencias que respaldan los niveles de evidencia.

### 6.8. Apnea obstructiva del sueño

La AOS ha sido objeto de un reciente documento de consenso elaborado por la ESH y la Sociedad Europea de Respiratorio<sup>521</sup>. La asociación entre la AOS y la HTA está bien documentada, especialmente en presencia de HTA nocturna. La AOS parece ser causa de una gran proporción de casos de aumento de la PA o de la ausencia de una reducción de la PA durante el descanso. Aunque un escaso número de estudios prospectivos han relacionado la AOS grave con la morbimortalidad CV y la mortalidad por todas las causas, esta relación parece ser más estrecha para el ictus que para la EC y débil para la AOS leve-moderada<sup>521</sup>.

La cuestión de si se debe monitorizar sistemáticamente las variables CV y respiratorias durante el descanso de sujetos con HTA resistente es un debate abierto, y hasta la fecha no se han realizado análisis de coste-eficacia. Por el momento, antes de indicarse el uso de estos métodos complejos de monitorización, se debe monitorizar las variaciones de la PA nocturna mediante MAPA u oximetría nocturna. Debido a la relación existente entre la obesidad y la AOS, se recomendará la pérdida de peso y la práctica de ejercicio físico, aunque no se dispone de datos de grandes estudios controlados<sup>521</sup>. La terapia de presión positiva constante en vías aéreas es un procedimiento eficaz para la reducción de la AOS; sin embargo, según cuatro metanálisis, el

efecto de esta terapia en la PA ambulatoria es muy pequeño (reducción de 1-2 mmHg)<sup>522-525</sup>. Esto puede deberse a mala adherencia al tratamiento por la complejidad del procedimiento o a un seguimiento insuficiente, aunque en un reciente estudio con seguimiento de más de 3 años, no se observaron diferencias en la PA o el uso de fármacos entre pacientes con AOS que continuaron con la terapia de presión continua y los que la abandonaron<sup>526</sup>. Sin embargo, dos estudios prospectivos recientes han mostrado que: a) sujetos normotensos con AOS se caracterizaron durante un periodo de seguimiento de 12 años por un aumento significativo del riesgo de HTA<sup>527</sup>, y b) el riesgo de HTA de nueva aparición fue menor entre los tratados con presión positiva constante en vías aéreas<sup>528</sup>, aunque el beneficio parecía restringirse a los sujetos con hipersomnolencia diurna<sup>527</sup>.

En conclusión, a pesar del impacto potencial de la AOS en la salud, el número de estudios terapéuticos con diseño adecuado es muy escaso. Los dos temas que habría que investigar con más urgencia son si la AOS aumenta realmente el riesgo CV de la HTA y si la corrección terapéutica de la AOS a largo plazo conlleva una reducción de la PA y las complicaciones CV<sup>529</sup>.

### 6.9. Nefropatía diabética y no diabética

En estudios observacionales se ha mostrado que la relación entre la PA y la progresión de la ERC y la ERT incidente es directa y progresiva<sup>530</sup>. Además, en la población general masculina de Japón, la PA normal alta se asoció a un incremento de la prevalencia de ERC<sup>531</sup>. Del mismo modo, en un metanálisis de estudios de intervención en pacientes con nefropatía no diabética, la progresión de la ERC se correlacionó con la PA alcanzada, y fue más lenta que la de los pacientes con PAS de 110-119 mmHg en tratamiento<sup>532</sup>. Lamentablemente, estos datos observacionales no se confirmaron según los resultados de tres estudios en los que se asignó aleatoriamente a pacientes con ERC a un objetivo de PA más bajo (< 125-130 mmHg) o más alto (< 140 mmHg)<sup>304-306</sup>: no se observaron diferencias en la insuficiencia y la mortalidad renal entre los dos brazos de estudio, excepto en el seguimiento observacional de dos de estos tres estudios, en los que los grupos inicialmente asignados a un objetivo de PA más bajo presentaron menos casos de ERT o muerte, siempre en presencia de proteinuria (véase la sección 4.3.4.3)<sup>307,308,313</sup>. En pacientes con enfermedad renal diabética o no diabética, la PAS debe reducirse a < 140 mmHg, y cuando haya proteinuria manifiesta se debe perseguir valores < 130 mmHg, siempre que se detecten cambios en la TFGe. En pacientes con ERT en diálisis, un reciente metanálisis mostró una reducción de las complicaciones, muerte CV y muerte por todas las causas mediante la reducción de la PAS y la PAD<sup>533</sup>. Sin embargo, no se proporcionaron datos sobre los valores absolutos de PA alcanzados y la reducción de la mortalidad sólo se observó en pacientes con IC. De ahí que no se pueda establecer una recomendación sobre un objetivo de PA preciso. La reducción de la proteinuria (tanto microalbuminuria como proteinuria manifiesta) se considera ampliamente como un objetivo terapéutico, ya que los análisis observacionales de datos de ECa muestran que los cambios en la excreción urinaria de proteínas son predictores de eventos adversos renales y CV<sup>534-536</sup>. Una vez más, no disponemos de evidencia definitiva derivada de ensayos clínicos en los que se comparen los resultados renales y CV entre grupos asignados aleatoriamente a un tratamiento más o menos agresivo para la reducción de la proteinuria. Varios estudios han indicado claramente que el empleo de ARA-II es más efectivo para la reducción de la albuminuria que el placebo u otros fármacos antihipertensivos en nefropatía diabética, nefropatía no diabética y pacientes con ECV<sup>513,537</sup>, y es también más efectivo para la prevención de la microalbuminuria incidente<sup>329,538</sup>. Ninguno de estos estudios tenía suficiente poder estadístico para evaluar los efectos en los resultados CV.

Normalmente, para alcanzar los objetivos de PA se requiere un tratamiento combinado que debe incluir un ARA-II y otros compuestos antihipertensivos. Un subanálisis del estudio ACCOMPLISH mostró

que la combinación de un IECA con un AC, más que con un diurético tiazídico, es más eficaz para prevenir la duplicación de la creatinina sérica y la ERT, aunque es menos efectiva para la prevención de la proteinuria<sup>539</sup>. Como se constata en la sección 6.6, la combinación de dos ARA-II, aunque potencialmente más eficiente para la reducción de la proteinuria, en general no se recomienda<sup>433,463</sup>. No se puede recomendar en la ERC los antagonistas del receptor mineralocorticoideo, especialmente en combinación con un ARA-II, debido al riesgo de excesiva reducción de la función renal e hiperpotasemia<sup>540</sup>. Los diuréticos de asa deben sustituir a los tiazídicos si la creatinina sérica está en valores de 1,5 mg/dl o la TFGe es < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### 6.9.1. Resumen de las recomendaciones sobre las estrategias terapéuticas para pacientes hipertensos con nefropatía

#### Estrategias de tratamiento para pacientes hipertensos con nefropatía

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
Se debe considerar la reducción de la PAS a < 140 mmHg	IIa	B	303, 313
En presencia de proteinuria, se debe considerar valores de PAS < 130 mmHg, siempre que se monitorice la TFGe	IIIb	B	307, 308, 313
Los bloqueadores del eje renina-angiotensina son más eficaces que otros fármacos para la reducción de la albuminuria y están indicados para pacientes hipertensos en presencia de microalbuminuria o proteinuria manifiesta	I	A	513, 537
Normalmente es necesario el tratamiento combinado para alcanzar los objetivos de PA, y se recomienda combinar bloqueadores del eje renina-angiotensina con otros fármacos antihipertensivos	I	A	446
Aunque potencialmente más eficaz para la reducción de la proteinuria, no se recomienda la combinación de dos bloqueadores del eje renina-angiotensina	III	A	331, 433, 463
No se puede recomendar los antagonistas de la aldosterona en la ERC, especialmente cuando se combinan con un bloqueador del eje renina-angiotensina, por el riesgo de reducción excesiva de la función renal e hiperpotasemia	III	C	—

ERC: enfermedad renal crónica; PAS: presión arterial sistólica; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>Referencias que respaldan los niveles de evidencia.

### 6.9.2. Enfermedad renal crónica avanzada (grado 5D)

La HTA es un hallazgo corriente en pacientes en hemodiálisis y tiene importantes consecuencias en la supervivencia. Las recomendaciones detalladas sobre el manejo de la PA elevada en pacientes en hemodiálisis se encuentran en las guías publicadas por las sociedades científicas de nefrología y en este documento solamente trataremos una serie de consideraciones generales. En primer lugar, la medición adecuada de la PA es fundamental para el manejo de los pacientes en hemodiálisis. La PA del paciente antes de someterse a hemodiálisis podría no reflejar la PA media de dicho paciente. Por ello, la cuestión de cómo y cuándo realizar las mediciones tiene una importancia especial, y la evidencia confirma que la AMPA en el domicilio es superior a la PA previa a la hemodiálisis. En segundo lugar, los objetivos del tratamiento de la PA de pacientes en hemodiálisis no se han establecido con claridad en este contexto. Una dificultad particular es que las grandes alteraciones en el balance de sodio y agua hacen que la PA sea muy variable y el grado de reducción de la PA pueda depender de la presencia de otras complicaciones, como miocardiopatía, y no del control inducido por el tratamiento farmacológico. En tercer lugar,

todos los fármacos antihipertensivos, a excepción de los diuréticos, pueden ser empleados en pacientes en hemodiálisis a dosis determinadas por la inestabilidad hemodinámica y la capacidad de eliminación del fármaco por diálisis. Se debe evitar los compuestos que interfieren con los ajustes homeostáticos para la depleción de volumen (muy afectado en la insuficiencia renal) y minimizar así la aparición de hipotensión en ayunas y la marcada reducción del volumen sanguíneo asociado al procedimiento de diálisis. Sería deseable disponer de un número mayor de ECR ya que son muy escasos en este contexto. La diálisis más prolongada o más frecuente podría resolver los problemas hemodinámicos asociados a la restricción de sal y a la corta duración del procedimiento<sup>541</sup>.

## 6.10. Enfermedad cerebrovascular

### 6.10.1. Ictus agudo

El manejo de la PA durante la fase aguda del ictus es un tema de preocupación constante. Los resultados de un pequeño estudio llamado CHHIPS (*Controlling Hypertension and Hypertension Immediately Post-Stroke*) indican un impacto beneficioso de la administración de lisinopril o atenolol a pacientes con ictus agudo y PAS > 160 mmHg<sup>542</sup>. Lo mismo ocurre en el estudio ACCESS (*Acute Candesartan Cilxetil Therapy in Stroke Survival*)<sup>543</sup>, en el que se observaron beneficios tras la administración de candesartán durante 7 días después de un ictus agudo. El estudio SCAST (*Angiotensin-Receptor Blocker Candesartan for Treatment of Acute Stroke*), en el que participaron más de 2.000 pacientes con ictus agudo<sup>544</sup>, demostró adecuadamente esta última hipótesis. Los resultados del estudio SCAST fueron neutrales para las variables funcionales y los objetivos de valoración CV, incluida la recurrencia del ictus, y no se pudo identificar ningún subgrupo con beneficios significativos. Una revisión publicada recientemente ofrece una buena actualización sobre este complejo tema<sup>545</sup>.

### 6.10.2. Ictus previo o ataque isquémico transitorio

En las secciones 4.2.6 y 4.3.4.2 hemos hecho referencia a los datos de tres importantes ECA controlados con placebo sobre el tratamiento antihipertensivo de pacientes con ictus reciente (pero no agudo) o AIT<sup>279,296,297</sup>, los cuales proporcionan evidencia conflictiva. Hasta la fecha no hay evidencia de que el ictus recurrente se pueda prevenir instaurando tratamiento cuando la PA está en la franja normal alta ni tampoco sobre la reducción de la PAS a < 130 mmHg. Como la prevención del ictus es uno de los beneficios más consistentes del tratamiento antihipertensivo, observado en la mayoría de los grandes estudios aleatorizados con diferentes tratamientos, todos los regímenes de tratamiento para prevención del ictus son aceptables siempre que la PA se reduzca de manera eficaz<sup>546</sup>. Los metanálisis, incluidos los análisis de regresión, indican que los AC pueden ser ligeramente más eficaces en la prevención del ictus<sup>284,395,421</sup>, aunque los dos estudios que tuvieron éxito en la prevención secundaria del ictus utilizaron un diurético combinado con un IECA<sup>279,296</sup>. Por otra parte, también se ha comunicado un mayor efecto protector cerebrovascular de los ARA-II frente a otros fármacos en estudios individuales y metanálisis<sup>547,548</sup>.

### 6.10.3. Disfunción cognitiva y lesiones en sustancia blanca

La importancia de la HTA en la predicción de la demencia vascular se ha confirmado recientemente en un estudio observacional desarrollado con rigor y cuidado en Japón<sup>549</sup>, pero la evidencia sobre los efectos de la reducción de la PA es escasa y, además, confusa. Un subestudio cognitivo del estudio HYVET en pacientes octogenarios ha aportado muy poca información adicional debido a la inadecuada duración del seguimiento, y el metanálisis que se realizaba paralelamente mostró beneficios muy escasos<sup>550</sup>. Se necesitan con urgencia estudios sobre la prevención de la disfunción cognitiva

y el retraso de la aparición de la demencia cuando ha comenzado la disfunción cognitiva. Aunque sabemos que las lesiones en sustancia blanca (hiperintensidades en la IRM) se asocian a un aumento de riesgo de ictus, deterioro cognitivo y demencia (véase la sección 3.7.5), no disponemos de información para determinar si el tratamiento antihipertensivo puede modificar su evolución. Un pequeño subestudio del estudio PROGRESS y un reciente estudio observacional indican que la prevención de hiperintensidades en sustancia blanca mediante la reducción de la PA es posible<sup>551,552</sup>, pero esta hipótesis tiene que verificarse en un estudio aleatorizado de grandes dimensiones.

#### 6.10.4. Resumen de las estrategias terapéuticas para pacientes hipertensos con enfermedad cerebrovascular

##### Estrategias de tratamiento para pacientes hipertensos con enfermedad cerebrovascular

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
No se recomienda el uso de tratamiento para la reducción de la PA durante la primera semana tras un ictus agudo, independientemente de las cifras de PA, aunque la presencia de valores muy altos de PAS requerirá de juicio clínico	III	B	544, 545
Se recomienda el tratamiento antihipertensivo en pacientes hipertensos con historia de ictus o AIT, cuando la PAS inicial está en 140-159 mmHg	I	B	280, 296
Se debe considerar un objetivo de PAS < 140 mmHg para pacientes con historia de ictus o AIT	IIa	B	280, 296, 297
En ancianos hipertensos con historia de ictus o AIT, los valores de PAS para indicar el tratamiento y sus objetivos pueden ser un poco más altos	IIb	B	141, 265
Todos los regímenes farmacológicos para la prevención del ictus están recomendados siempre que la PA se reduzca eficazmente	I	A	284

AIT: accidente isquémico transitorio; PA: presión arterial; PAS: presión arterial sistólica.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>Referencias que respaldan los niveles de evidencia.

## 6.11. Enfermedad cardiaca

### 6.11.1. Enfermedad coronaria

Varios factores de riesgo contribuyen a la EC, pero las cifras de PA dentro de un intervalo amplio y continuo es uno de los factores más importantes, con una relación muy marcada en cifras de PAS > 140 mmHg. El estudio INTERHEART (*Effect of Potentially Modifiable Risk Factors associated with Myocardial Infarction in 52 Countries*) mostró que alrededor del 50% del riesgo de IAM atribuible a la población corresponde al perfil lipídico y el 25%, a la HTA<sup>553</sup>. Varios factores de riesgo de EC, y especialmente la PAS y la PAD, están fuertemente relacionados con el IMC<sup>554</sup>, un hallazgo que enfatiza la urgencia de luchar contra el aumento inexorable de la obesidad en la población general. En las secciones 4.2.6 y 4.3.4.2 hemos mencionado que los ECa sobre el tratamiento antihipertensivo no proporcionan evidencia consistente que permita establecer un objetivo de PAS < 130 mmHg en pacientes hipertensos con EC manifiesta, ni tampoco si se debe instaurar tratamiento farmacológico cuando la PA es normal alta. Por el contrario,

una serie de análisis correlativos que incluían un alto porcentaje de pacientes con EC indican la existencia de una relación con curva en J entre la PA alcanzada y los resultados CV<sup>317,318,322,323</sup>, y no sería descabellado pensar que, si existe una curva en J, esta ocurre particularmente en pacientes con EC obstructiva. La recomendación de reducir la PAS a < 140 mmHg está respaldada indirectamente por un análisis *a posteriori* del estudio INVEST (*International VerapamilSR/T Trandolapril*), en el que se evaluó a todos los pacientes con EC, y muestra que la incidencia en los resultados tiene una relación inversa con el control adecuado de la PAS (< 140 mmHg) durante todas las consultas de seguimiento<sup>436</sup>.

En cuanto a cuáles son los mejores fármacos para el paciente hipertenso, hay evidencia de mayores beneficios con los BB tras un IAM reciente<sup>284</sup>, una entidad en la que también se ha demostrado la eficacia de los IECA<sup>555,556</sup>. Pasado un tiempo, se puede utilizar todos los fármacos antihipertensivo<sup>284</sup>. En los casos de angina, los BB y los AC son los fármacos preferidos.

### 6.11.2. Insuficiencia cardiaca

La HTA es el más importante factor de riesgo al que se e atribuye el desarrollo de IC, que actualmente es la complicación relacionada con HTA que tiene una frecuencia muy similar a la del ictus<sup>557</sup>. La prevención de la IC es el mayor beneficio asociado al tratamiento para la reducción de la PA<sup>395</sup>, incluidos los pacientes muy ancianos<sup>287</sup>. Este efecto se ha observado con el uso de diuréticos, BB, IECA y ARA-II, aunque, aparentemente, los AC son menos efectivos según datos de estudios comparativos, al menos los que los emplearon en sustitución de diuréticos<sup>395</sup>. El estudio ALLHAT<sup>448</sup> mostró que un IECA fue menos eficaz que un diurético, pero el diseño implicaba la suspensión inicial del diurético, y el pequeño exceso de episodios tempranos de IC podrían estar causado por esa suspensión. En los estudios PROFESS (*Prevention Regimen for Effectively Avoiding Secondary Strokes*) y TRANSCEND (*Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease*)<sup>297,558</sup>, un ARA-II no redujo la tasa de hospitalización por IC por debajo de la obtenida en el grupo placebo (para el que el tratamiento consistía en bloqueadores distintos de ARA-II), y en el estudio ONTARGET<sup>463</sup> un ARA-II fue aparentemente menos eficaz (pero sin significación estadística) que un IECA.

Si bien la HTA es común en pacientes con IC, la PA elevada puede desaparecer cuando la IC está asociada a disfunción sistólica del VI. No se ha realizado ningún ECa en estos pacientes con la intención específica de evaluar los efectos de la reducción de la PA (en la mayoría de los estudios sobre el tratamiento antihipertensivo se excluyó a pacientes con IC). En estos pacientes la evidencia a favor de la administración de BB, IECA, ARA-II y antagonistas del receptor mineralcorticoideo se obtuvo en estudios en los que estos fármacos se empleaban para corregir la sobrestimulación cardiaca por el sistema simpático y el eje renina-angiotensina (de hecho, en muchos de estos estudios no se comunicaron los cambios en la PA)<sup>411</sup>. En un metanálisis de 10 estudios observacionales prospectivos sobre pacientes con IC, la PA más elevada se asoció a mejores resultados<sup>559</sup>.

La HTA es más común en pacientes con IC y FE del VI (FEVI) conservada. Sin embargo, en estudios de resultados en los que se incluyó a este tipo de pacientes, un número muy bajo tuvo HTA descontrolada, probablemente porque recibían un amplio tratamiento de base para la reducción de la PA. En uno de ellos, el estudio I-PRESERVE (*Irbesartan in Heart Failure with Preserved Systolic Function*)<sup>560</sup>, un ARA-II (irbesartán) fracasó en la reducción de complicaciones CV, comparado con placebo. No obstante, el tratamiento asignado de manera aleatoria se empleó adicionalmente para optimizar el tratamiento antihipertensivo de base (incluido un 25% de IECA) y la PA basal fue de solamente 136/76 mmHg, lo cual hace más oportuna la pregunta de si reducir la PAS a valores mucho más bajos de 140 mmHg ofrece algún beneficio adicional.

### 6.11.3. Fibrilación auricular

La HTA es la entidad concomitante con mayor prevalencia en pacientes con fibrilación auricular (FA), tanto en Europa como en Estados Unidos<sup>561</sup>. Incluso la PA normal alta se asocia con aparición de FA<sup>562</sup>, y la HTA puede ser un factor causal reversible<sup>154</sup>. La relación entre la HTA, su tratamiento y la FA se ha tratado recientemente en un documento elaborado por un grupo de trabajo de la ESH<sup>563</sup>. Los pacientes hipertensos con FA deben ser evaluados por riesgo de tromboembolias mediante el método de estratificación del riesgo referido en la última guía de la ESH<sup>561</sup> y, excepto cuando haya contraindicaciones, la mayoría de ellos deben recibir tratamiento anticoagulante oral para la prevención del ictus y otras complicaciones embólicas<sup>564,565</sup>. El tratamiento actual se basa en los antagonistas de la vitamina K, aunque nuevos fármacos como los inhibidores directos de la trombina (dabigatrán) o inhibidores del factor Xa (rivaroxabán, apixabán) se han demostrado no inferiores y, en ocasiones, superiores a la warfarina<sup>561,563</sup>. Su empleo en este campo terapéutico es muy prometedor, aunque todavía está por demostrar su valor fuera de los estudios de investigación clínica. Para pacientes tratados con anticoagulantes, un buen control de la PA tiene la ventaja añadida de reducir los eventos hemorrágicos<sup>566</sup>. La mayoría de los pacientes sufren una elevación de la frecuencia ventricular durante los episodios de FA<sup>565</sup>. Por ello se recomienda el empleo de BB y AC no dihidropiridínicos como fármacos antihipertensivos en pacientes con FA y frecuencia ventricular alta.

La FA se asocia a un aumento de mortalidad total, ictus, IC y hospitalizaciones, y por esta razón es importante intentar prevenir o retrasar la FA de nueva aparición<sup>154</sup>. Análisis secundarios de estudios en pacientes con HVI y HTA mostraron que los ARA-II (losartán, valsartán) son más eficaces para la prevención del primer episodio de FA que los BB (atenolol) o los AC (amlodipino), y este hallazgo concuerda con análisis similares realizados en pacientes con IC<sup>567-571</sup>. Sin embargo, este hallazgo no se ha confirmado en algunos estudios más recientes (PROFESS y TRANSCEND) sobre pacientes de alto riesgo con enfermedad aterosclerótica establecida<sup>297,558</sup>, y el irbesartán no mejoró la supervivencia de pacientes con FA establecida en el estudio ACTIVE I (*Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events*)<sup>572</sup>. Los ARA-II no fueron eficaces en la prevención de la FA persistente o paroxística en los estudios CAPRAF (*Candesartan in the Prevention of Relapsing Atrial Fibrillation*)<sup>573</sup>, GISSI-AF (*Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Atrial Fibrillation*)<sup>574</sup> y ANTIPAF (*Angiotensin II Antagonist In Paroxysmal Atrial Fibrillation*)<sup>575</sup>. Dada la heterogeneidad de los datos disponibles, se ha propuesto que los efectos beneficiosos de los ARA-II podrían estar limitados a la prevención de la FA incidente en pacientes hipertensos con enfermedad cardíaca estructural, como HVI o disfunción, o riesgo general (pero no antecedente) de FA alto<sup>568,576</sup>. En pacientes con IC, los BB o los antagonistas del receptor mineralcorticoideo también pueden prevenir la FA<sup>577,578</sup>. Esta propuesta se apoya indirectamente en los resultados del análisis de una base de datos de atención primaria de Reino Unido, que incluye aproximadamente 5 millones de historias médicas, que muestran que los IECA y los ARA-II se asociaron con menor riesgo de FA que los AC<sup>579</sup>. Esta observación se ha confirmado también para el uso de BB en la IC. De ahí que se considere a estos fármacos el tratamiento antihipertensivo preferido para pacientes hipertensos con daño orgánico cardíaco en la prevención de la FA incidente.

### 6.11.4. Hipertrofia ventricular izquierda

El documento de reevaluación de las guías europeas elaborado por la ESH en 2009 resume la evidencia sobre las causas por las que la HVI, especialmente de tipo concéntrico, se asocia a un riesgo de

ECV > 20% a 10 años (es decir, riesgo CV alto)<sup>141</sup>. Una serie de pequeños estudios (particularmente el estudio LIFE)<sup>330</sup> señalaron que la reducción de la HVI tiene una relación muy estrecha con la reducción de la PA. En estudios aleatorizados comparativos se ha observado que, para reducciones similares de la PA, los ARA-II, los IECA y los AC son más eficaces que los BB<sup>580</sup>. En el estudio LIFE, en el que solamente se seleccionó a pacientes hipertensos con HVI, la reducción farmacológica de la MVI se asoció significativamente con una reducción de las complicaciones CV<sup>261</sup>. Este tema se trata en más profundidad en la sección 8.4.

### 6.11.5. Resumen de las recomendaciones sobre estrategias terapéuticas para pacientes hipertensos con enfermedad cardíaca

#### Estrategias de tratamiento para pacientes hipertensos con enfermedad cardíaca

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
Para pacientes hipertensos con EC, se debe considerar un objetivo de PAS < 140 mmHg	Ila	B	141, 265
Para pacientes hipertensos con infarto de miocardio reciente, se recomienda el uso de bloqueadores beta. En caso de otra EC, se puede emplear todos los fármacos antihipertensivos, pero los bloqueadores beta y los antagonistas del calcio son los fármacos preferidos por su efecto en los síntomas (angina)	I	A	284
Diuréticos, bloqueadores beta, IECA y antagonistas del receptor mineralcorticoideo están recomendados para pacientes con insuficiencia cardíaca o disfunción del VI grave para reducir la mortalidad y las hospitalizaciones	I	A	411
Para pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección conservada, no hay evidencia de que el tratamiento antihipertensivo <i>per se</i> o cualquier otro fármaco sean beneficiosos. Sin embargo, en estos pacientes y en pacientes hipertensos con disfunción sistólica, se debe considerar la reducción de la PAS a alrededor de 140 mmHg. Se debe considerar también el tratamiento guiado por el alivio de los síntomas (diuréticos para la congestión, bloqueadores beta para la frecuencia cardíaca alta, etc.)	Ila	C	—
Se debe considerar el empleo de IECA y ARA-II (además de bloqueadores beta y antagonistas del receptor mineralcorticoideo en caso de coexistencia de insuficiencia cardíaca) como fármacos antihipertensivos para pacientes con riesgo de fibrilación auricular de nueva aparición o recurrente	Ila	C	—
Se recomienda que todos los pacientes con HVI reciban tratamiento antihipertensivo	I	B	458
Para pacientes con HVI, se debe considerar la instauración de tratamiento con uno de los fármacos con más eficacia demostrada en la regresión de la HVI, como IECA, ARA-II y antagonistas del calcio	Ila	B	580

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; EC: enfermedad coronaria; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; PAS: presión arterial sistólica.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>Referencias que respaldan los niveles de evidencia.

## 6.12. Aterosclerosis, arteriosclerosis y enfermedad arterial periférica

### 6.12.1. Aterosclerosis carotídea

En la guía de la ESH/ESC de 2007<sup>2</sup> se concluyó que la progresión de la aterosclerosis carotídea se puede retrasar con la reducción de la PA; los AC son más eficaces que los diuréticos y los BB<sup>186</sup>, y los IECA son más eficaces que los diuréticos<sup>581</sup>. Hay pocos datos para discernir si los AC tienen mayor efecto en el GIM carotídeo que los ARA-II.

### 6.12.2. Aumento de la rigidez arterial

Todos los fármacos antihipertensivos reducen la rigidez arterial: la reducción de la PA conlleva una descarga de los componentes que producen rigidez en la pared arterial y una disminución pasiva de la velocidad de la onda de pulso (PWV). Un reciente metanálisis y un análisis de regresión de ECa constataron que los IECA y los ARA-II reducen la PWV<sup>582,583</sup>. Sin embargo, por la falta de estudios de calidad con suficiente poder estadístico, no se ha establecido con claridad si estos fármacos son superiores a otros antihipertensivos en su efecto sobre la rigidez arterial. La capacidad de los ARA-II de reducción de la rigidez arterial parece ser independiente de su capacidad de reducción de la PA<sup>582-584</sup>. Sin embargo, aunque la combinación de amlodipino + valsartán disminuyó la PAS central más eficazmente que la combinación amlodipino + atenolol, en el estudio EXPLOR (*Amlodipine-Valsartan Combination Decreases Central Systolic Blood Pressure more Effectively than the Amlodipine-Atenolol Combination*) ambas combinaciones disminuyeron la PWV en 0,95 m/s, sin diferencias significativas durante las 24 semanas de duración del estudio<sup>399</sup>. Además, en un estudio aleatorizado en pacientes con HTA leve-moderada, el nebivolol (un BB vasodilatador) disminuyó la presión central de pulso en mayor medida que el metoprolol (un BB no vasodilatador) tras 1 año de tratamiento, aunque no se detectaron cambios significativos en el índice de aumento ni en la PWV carotídeofemoral con cualquiera de los dos fármacos<sup>406</sup>. Se ha documentado a largo plazo que el tratamiento mejora la evolución de la rigidez arterial<sup>585</sup>. La relación entre la reducción de la rigidez arterial y la menor incidencia de complicaciones CV solo se ha documentado en un estudio con un muy pequeño número de pacientes con enfermedad renal avanzada<sup>586</sup>.

### 6.12.3. Enfermedad arterial periférica

Un análisis observacional prospectivo del estudio UKPDS muestra que la incidencia de amputaciones y mortalidad relacionadas con la EAP en pacientes diabéticos tiene una relación estrecha e inversa con la PAS alcanzada con el tratamiento<sup>315,587</sup>. La elección del fármaco antihipertensivo tiene menos importancia que el control de la PA en pacientes con EAP<sup>199</sup>. Los IECA han mostrado efecto beneficioso en un análisis de subgrupos de más de 4.000 pacientes con EAP que participaron en el estudio HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*)<sup>588</sup>, pero el grupo tratado con el IECA tenía una PA más baja que el grupo comparativo.

Un tema que es motivo de preocupación es si el uso de BB en pacientes con EAP puede empeorar los síntomas de claudicación. Dos metanálisis de estudios en pacientes con EAP con isquemia de extremidades leve-moderada no confirmaron que la administración de BB se asociara a exacerbación de los síntomas de EAP<sup>589,590</sup>.

La incidencia de la estenosis arterial renal está aumentada en los pacientes con EAP, por lo que hay que tener en mente este diagnóstico cuando se encuentre HTA resistente en estos pacientes<sup>587</sup>.

### 6.12.4. Resumen de las recomendaciones sobre estrategias terapéuticas para pacientes hipertensos con aterosclerosis, arteriosclerosis y enfermedad arterial periférica

Estrategias de tratamiento en pacientes hipertensos con aterosclerosis, arteriosclerosis y enfermedad arterial periférica

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
En presencia de aterosclerosis carotídea, se debe considerar la prescripción de antagonistas del calcio e IECA, ya que estos fármacos han mostrado mayor eficacia en retrasar la progresión de la aterosclerosis que los diuréticos y los bloqueadores beta	IIa	B	186, 581
Para pacientes hipertensos con PWV > 10 m/s, se puede considerar el empleo de cualquier fármaco antihipertensivo siempre que se logre una reducción persistente de la PA a < 140/90 mmHg	IIa	B	138, 582, 586
Se recomienda el tratamiento antihipertensivo para pacientes con EAP para alcanzar un objetivo de PA < 140/90 mmHg debido a su alto riesgo de infarto de miocardio, ictus, insuficiencia cardíaca y muerte CV	I	A	284
Aunque su uso requiere una estrecha vigilancia, se puede considerar los bloqueadores beta para el tratamiento de la HTA de pacientes con EAP, dado que su empleo no se ha asociado a exacerbación de la EAP	IIb	A	589, 590

EAP: enfermedad arterial periférica; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; PWV: velocidad de la onda de pulso.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>Referencias que respaldan los niveles de evidencia.

## 6.13. Disfunción sexual

La disfunción sexual tiene mayor prevalencia en los sujetos hipertensos que en los normotensos, aunque la información publicada se refiere fundamentalmente a los varones. La disfunción eréctil está considerada un factor independiente de riesgo CV y un indicador diagnóstico temprano de daño orgánico asintomático o clínico<sup>591</sup>. Por esta razón, la historia médica completa debe incluir la disfunción sexual. Los cambios en el estilo de vida pueden mejorar la función eréctil<sup>592</sup>. Comparados con los antihipertensivos más antiguos, los nuevos fármacos antihipertensivos (ARA-II, IECA, AC y BB vasodilatadores) tienen un efecto neutral, o incluso beneficioso, en la función eréctil<sup>593</sup>.

Se puede administrar de manera segura inhibidores de la fosfodiesterasa 5 a pacientes hipertensos, incluso los que reciben tratamiento combinado (con la posible excepción de los bloqueadores alfa y en ausencia de nitratos)<sup>594</sup>, y con ellos se puede mejorar la adherencia al tratamiento antihipertensivo<sup>595</sup>. Los estudios sobre los efectos de la HTA y su tratamiento en la disfunción sexual femenina están dando sus primeros pasos y se deben alentar<sup>596</sup>.

## 6.14. Hipertensión resistente

La HTA se define como resistente o refractaria a tratamiento cuando la estrategia terapéutica, con cambios adecuados del estilo de vida además de un diurético y otros dos antihipertensivos de clases diferentes a dosis adecuadas (pero no necesariamente un antagonista del receptor mineralcorticoideo), fracasa en la reducción de la PAS y la PAD a valores < 140 y 90 mmHg. Dependiendo de la población examinada y el nivel de cribado, la prevalencia de la HTA resistente se sitúa en un 5-30% de la población total de hipertensos, y se estima que probablemente la prevalencia real sean cifras < 10%. La HTA resistente se asocia a un alto riesgo CV y renal<sup>597-600</sup>.



La HTA resistente puede ser real o solamente aparente o falsa. Una causa frecuente de la HTA falsa es la falta de adherencia al régimen de tratamiento que se ha prescrito, un fenómeno muy común y origen de las bajas tasas de control de la PA en la población hipertensa en todo el mundo. La falta de control de la PA puede depender también de: a) la persistencia de una actitud de alerta en el momento de medición de la PA, con elevación de la PA en consulta (pero no fuera de ella); b) el uso de manguitos de presión demasiado pequeños para brazos grandes, que impiden una compresión adecuada de la arteria, y c) la pseudohipertensión por una marcada rigidez arterial (más común en ancianos, especialmente con arterias muy calcificadas) que impide la oclusión de la arteria braquial. La HTA resistente real puede originarse por: a) factores del estilo de vida, como la obesidad o los aumentos marcados de peso, el consumo excesivo de alcohol (incluidas las borracheras de fin de semana) y la ingesta abundante de sodio, que puede contrarrestar el efecto de los fármacos antihipertensivos por vasoconstricción sistémica, la retención de sodio y agua y, en la obesidad, el efecto estimulador del sistema simpático de la resistencia a la insulina y las concentraciones de insulina elevadas; b) ingesta crónica de sustancias vasopresoras o que favorecen la retención de sodio; c) la AOS (habitualmente asociada a la obesidad, aunque no invariablemente)<sup>521</sup>, quizá debido a que la hipoxia nocturna, la estimulación de quimiorreceptores y la privación de sueño tienen un efecto vasoconstrictor duradero; d) formas secundarias de HTA no detectadas, y e) daño orgánico avanzado e irreversible, especialmente cuando afecta a la función renal o conlleva un aumento marcado de la relación pared/luz arteriolar o una reducción de la distensión de grandes arterias.

Una estrategia diagnóstica correcta para la HTA resistente requiere información detallada de la historia médica del paciente (incluidas las características del estilo de vida), un examen físico meticuloso y pruebas de laboratorio para detectar factores asociados de riesgo, daño orgánico y alteraciones del metabolismo de la glucosa, así como disfunción renal avanzada que pudiese contrarrestar (por la retención de sodio) el efecto antihipertensivo del tratamiento. Siempre se debe tener en consideración la posibilidad de una causa secundaria para la HTA: el aldosteronismo primario, que puede ser más frecuente de lo que se creía unos años atrás<sup>601</sup>, y la estenosis arterial renal de naturaleza aterosclerótica, que es bastante común entre los ancianos. Por último, la PA ambulatoria debe registrarse regularmente, no solo para descartar una posible resistencia falsa, sino también para cuantificar de manera más efectiva la elevación de la PA y el efecto consecuente a las modificaciones del tratamiento<sup>598,602</sup>.

En la práctica clínica puede ser difícil identificar a los pacientes que no cumplen adecuadamente el tratamiento prescrito porque: a) el paciente puede proporcionar información engañosa, y b) los métodos para evaluar objetivamente la adherencia al tratamiento son poco aplicables en la práctica médica cotidiana. Un estilo de vida poco saludable puede darnos una pista, así como una actitud negativa del paciente hacia los medicamentos en general. Por último, el médico podría tener que considerar suspender la administración de todos los fármacos en un momento dado y volver a empezar con un régimen farmacológico más sencillo bajo estrecha supervisión médica; esta estrategia también puede evitar el uso inútil de fármacos ineficaces. Aunque la hospitalización por HTA se considera inadecuada en la mayoría de los países europeos, el ingreso en el hospital durante unos días podría estar indicado para revisar en estricto control médico el efecto del tratamiento antihipertensivo en la PA.

Aunque en la HTA resistente un aumento adicional de la dosis de diuréticos puede lograr la reducción de la PA (véase a continuación), la mayoría de los pacientes con esta enfermedad requieren el empleo de más de tres fármacos. Análisis de subgrupos de grandes ensayos clínicos y estudios observacionales han proporcionado evidencia de que todas las clases de fármacos con mecanismos de acción parcial o totalmente diferentes de los tres regímenes de tra-

tamiento existentes pueden reducir la PA en algunos pacientes con HTA resistente<sup>603</sup>. Se ha publicado buena respuesta al tratamiento con antagonistas del receptor mineralcorticoideo como espironolactona (incluso a dosis bajas de 25-50 mg/día) o eplerenona, doxazosina (un bloqueador alfa 1) y un aumento adicional de la dosis de diuréticos<sup>604-608</sup>, diuréticos de asa análogos a las tiacidas o clortalidona en caso de afectarse la función renal. Dado que en la HTA refractaria puede darse una elevación del volumen sanguíneo<sup>609</sup>, la amilorida podría añadir su efecto al de un diurético tiacídico o análogo de las tiacidas previamente administrado, aunque su empleo puede favorecer la presencia de hiperpotasemia y no está indicado para pacientes con una marcada reducción de la TFG. La respuesta de la PA a la espironolactona o a la eplerenona podría explicarse por las altas concentraciones plasmáticas de aldosterona que con frecuencia acompañan a la HTA resistente, bien porque la secreción de aldosterona escapa a la reducción temprana asociada al bloqueo del eje renina-angiotensina<sup>610</sup>, bien por aldosteronismo primario no detectado. Al contrario de lo publicado en un informe anterior<sup>611</sup>, los antagonistas de la endotelina no se han mostrado eficaces para la reducción de la PA clínica en la HTA resistente, y su uso se ha asociado a una tasa de efectos secundarios considerable<sup>612</sup>. Los nuevos compuestos farmacológicos para la reducción de la PA (donantes de óxido nítrico, antagonistas de la vasopresina, inhibidores de endopeptidasa neutra, inhibidores de aldosterona sintasa, etc.) se encuentran en fases iniciales de investigación<sup>613</sup>. Por el momento, no disponemos de ninguna otra estrategia innovadora como alternativa al tratamiento farmacológico de pacientes con HTA resistente.

#### 6.14.1. Estimulación de barorreceptores carotídeos

La estimulación eléctrica crónica de los nervios del seno carotídeo mediante un dispositivo implantado se ha mostrado capaz de reducir la PAS y la PAD de sujetos con HTA resistente<sup>614-616</sup>. La reducción fue bastante marcada cuando los valores iniciales de PA eran muy altos; este efecto se observó también en la PA ambulatoria y persistió hasta 53 meses<sup>615</sup>.

Sin embargo, las observaciones a largo plazo incluyen solamente a un pequeño número de pacientes y son necesarios más datos de pacientes con elevación de la PA refractaria al tratamiento combinado para que se pueda confirmar la eficacia de este procedimiento a largo plazo. Aunque los efectos secundarios que se han observado son escasos y de localizados (infección, daño nervioso, neuralgia del nervio glossofaríngeo, etc.), son necesarios más datos para establecer de manera concluyente la seguridad del procedimiento. Actualmente se evalúan algunas mejoras técnicas para reducir los inconvenientes de la implantación quirúrgica de los dispositivos de estimulación y para prolongar la vida de las baterías utilizadas.

#### 6.14.2. Denervación renal

Una estrategia terapéutica no farmacológica para el tratamiento de la HTA resistente que está en auge es la destrucción bilateral de nervios renales que se encuentran a lo largo de la arteria renal mediante distintos modelos de catéteres de ablación por radiofrecuencia que se insertan por vía percutánea en la arteria renal<sup>617-621</sup>. Los denervación renal se basa en la importancia de la respuesta simpática en la resistencia vascular renal, la liberación de renina y la reabsorción de sodio y el aumento del tono simpático del riñón y otros órganos que se da en los hipertensos<sup>622-624</sup>, y el efecto vasopresor de fibras renales aferentes documentado en investigaciones experimentales en animales<sup>625,626</sup>. El procedimiento se ha mostrado capaz de reducir de manera importante la PA en consulta durante 1 año y, en un pequeño número de pacientes, durante 2 o 3 años tras el procedimiento de denervación. Se han observado menores reducciones en la PA ambulatoria o en el domicilio y en la necesidad de fármacos antihipertensivos<sup>627</sup>, mientras que se ha obtenido cierta evidencia de beneficios adicionales

les, como la disminución de la rigidez arterial, la reversión de la HVI y de la disfunción diastólica, protección renal y mejora de la tolerancia a la glucosa<sup>628-630</sup>.

A excepción de algunos problemas poco frecuentes relacionados con el procedimiento intervencionista (hematoma local, disección vascular, etc.), no se han descrito complicaciones serias ni deterioro de la función renal.

Por el momento, la técnica de denervación renal es prometedora, pero se necesitan datos adicionales de estudios con un diseño comparativo adecuado y a largo plazo para establecer de manera concluyente su seguridad y su eficacia duradera frente al tratamiento farmacológico óptimo. El conocimiento de las causas subyacentes a la eficacia o ineficacia de la denervación renal (características del paciente o fracaso del procedimiento de denervación simpática renal) también es importante para evitar su utilización en sujetos con pocas probabilidades de respuesta. Para más detalles, consulte el documento emitido por la ESH sobre denervación renal<sup>631</sup>.

### 6.14.3. Otras estrategias invasivas

Continúa la investigación en este campo y se están evaluando nuevos procedimientos invasivos. Un ejemplo de ello es la creación quirúrgica de una fístula arteriovenosa y descompresión neurovascular que ha mostrado la reducción de la PA en un pequeño número de casos de HTA resistente y grave (supuestamente por la reducción de la sobreactividad simpática central), aunque se ha observado una atenuación de este efecto al cabo de 2 años<sup>632</sup>. Además, están disponibles nuevos catéteres que permiten acortar la duración del procedimiento de ablación renal y practicar la denervación renal por otros medios diferentes de la radiofrecuencia (como los ultrasonidos).

En términos generales, la denervación renal y la estimulación de barorreceptores carotídeos debe reservarse a pacientes con HTA resistente y riesgo excesivamente alto, una vez que se haya probado y documentado exhaustivamente la ineficacia de los tratamientos combinados para el control de la PA. Para ambas estrategias, tiene una importancia fundamental determinar si las reducciones de la PA se acompañan de una disminución de la incidencia de la morbimortalidad CV, dado que, según la evidencia obtenida en los estudios FEVER y VALUE (*Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation*), en pacientes a tratamiento combinado, el riesgo CV: a) fue mayor que para pacientes asignados aleatoriamente a monoterapia, y b) no disminuyó como resultado de una reducción de la PA<sup>633,634</sup>. Esto plantea la posibilidad de que se produzca un riesgo irreversible, lo cual se debe estudiar adecuadamente.

### 6.14.4. Seguimiento de la hipertensión resistente

Los pacientes con HTA resistente requieren una vigilancia estricta. Para ello, debe medirse regularmente la PA en consulta y al menos una vez al año la PA ambulatoria. También se puede considerar la medición frecuente de la PA en el domicilio, además de mediciones anuales de la estructura y la función orgánica (particularmente del riñón). Aunque el uso de antagonistas del receptor mineralcorticoideo a dosis bajas se ha asociado a pocos efectos secundarios, su administración debe acompañarse de frecuentes determinaciones de las concentraciones séricas de potasio y creatinina, ya que estos pacientes pueden contraer disfunción renal aguda o crónica, especialmente cuando el tratamiento se combina simultáneamente con un ARA-II. Hasta que se recabe más evidencia sobre la eficacia a largo plazo y la seguridad de la denervación renal y la estimulación de barorreceptores, la implementación de estos procedimientos debe restringirse a operadores experimentados, y su diagnóstico y su seguimiento deben realizarse únicamente en centros especializados en HTA<sup>631</sup>.

## 6.14.5. Resumen de las recomendaciones sobre las estrategias terapéuticas para pacientes con hipertensión arterial resistente

### Estrategias de tratamiento para pacientes con hipertensión arterial resistente

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
Para los pacientes con HTA resistente, se recomienda que el médico revise el efecto antihipertensivo de los fármacos del tratamiento combinado en curso y suspenda los que no tienen efecto o este es mínimo	I	C	—
Se debe considerar la administración de antagonistas del receptor mineralcorticoideo, amilorida y doxazosina (bloqueador alfa 1) si no hay contraindicaciones	IIa	B	604, 606-608
En caso de que el tratamiento farmacológico no sea eficaz, se puede considerar procedimientos invasivos, como la denervación renal y la estimulación del barorreceptor	IIb	C	—
Hasta que se disponga de evidencia de la eficacia y la seguridad a largo plazo de la denervación renal y e la estimulación del barorreceptor, se recomienda que estos procedimientos queden en manos de operadores con experiencia y que el diagnóstico y el seguimiento se realicen en centros especializados en HTA	I	C	—
Se recomienda considerar los tratamientos invasivos solo para pacientes con HTA resistente verdadera, con valores clínicos de PAS $\geq$ 160 mmHg y PAD $\geq$ 110 mmHg, cuando la elevación de la PA se confirme en la monitorización ambulatoria	I	C	—

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

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>Referencias que respaldan los niveles de evidencia.

## 6.15. Hipertensión maligna

La HTA maligna es una emergencia hipertensiva, definida clínicamente como PA muy alta junto con daño orgánico isquémico (retina, riñón, corazón o cerebro). Aunque su frecuencia es muy baja, el número absoluto de nuevos casos no ha cambiado mucho en los últimos 40 años. La tasa de supervivencia a los 5 años del diagnóstico ha mejorado significativamente (hace 50 años era cercana a cero), posiblemente como resultado de un diagnóstico más precoz, objetivos de PA más bajos y la disponibilidad de nuevas clases de fármacos antihipertensivos<sup>635</sup>. El tratamiento puede conseguir regresión del daño orgánico (al menos parcial)<sup>636</sup>, pero el pronóstico a largo plazo sigue siendo malo, especialmente cuando la función renal está muy afectada<sup>637</sup>. Debido a su baja incidencia, hasta la fecha no se han realizado estudios controlados para evaluar adecuadamente el uso de nuevas clases de antihipertensivos. El tratamiento actual se basa en compuestos farmacológicos que se puede administrar por infusión intravenosa y con un incremento gradual de la dosis, lo cual permite una acción rápida pero gradual para evitar la excesiva hipotensión o un mayor daño orgánico isquémico. Los fármacos intravenosos más utilizados son labetalol, nitroprusiato de sodio, nicardipino, nitratos y furosemida, aunque el médico debe decidir el tratamiento individual de estos pacientes graves. Cuando los diuréticos son insuficientes para corregir el volumen de retención, la ultrafiltración y la diálisis temporal pueden ayudar.

### 6.16. Situaciones de emergencia y urgencia por hipertensión

Las emergencias hipertensivas se definen como elevaciones muy marcadas de la PAS/PAD (> 180/> 120 mmHg) junto con daño orgánico inminente o progresivo, como cambios neurológicos graves, encefalopatía hipertensiva, infarto cerebral, hemorragia intracranial, insuficiencia aguda del VI, edema pulmonar agudo, disección aórtica, insuficiencia renal o eclampsia. Las subidas importantes pero aisladas de la PA sin daño orgánico agudo (urgencias hipertensivas), que normalmente se asocian a la interrupción o reducción del tratamiento y la ansiedad, no se consideran emergencias hipertensivas y deben ser tratadas con la reinstauración o intensificación del tratamiento antihipertensivo y tratamiento para la ansiedad. Recientemente han surgido dudas sobre el posible efecto dañino de las PA máximas comparadas con los valores predominantes<sup>435</sup>. Esta cuestión requiere más estudio y se debe evitar el tratamiento excesivo.

El manejo de las emergencias hipertensivas depende del tipo de daño orgánico asociado: en caso de ictus, no se reduce la PA o se reduce con mucha precaución (véase la sección 6.10), y en caso de edema pulmonar agudo o disección aórtica, se reduce con tratamiento agresivo. En la mayoría de los casos restantes, se propone que el médico induzca una disminución pronta pero parcial de la PA para lograr una reducción < 25%, y a partir de ahí proceder con cautela. Los fármacos que se debe emplear, inicialmente por vía intravenosa y después por vía oral, son los mismos recomendados para la HTA maligna (véase la sección 6.15). En este campo, todas las propuestas, a excepción de las que aplican al ictus agudo, se basan en la experiencia porque no existen ECa que hayan comparado la reducción agresiva de la PA frente a la conservadora, y la decisión de cómo actuar debe tomarse de manera individualizada a cada paciente.

### 6.17. Manejo perioperatorio de la hipertensión

La presencia de HTA es uno de los motivos frecuentes para posponer procedimientos quirúrgicos que requiere el paciente, aunque es discutible que esto sea realmente necesario<sup>638</sup>. A este respecto, podría ser más importante estratificar el riesgo CV total del candidato a cirugía<sup>639</sup>. También es una cuestión de debate si el tratamiento antihipertensivo debe mantenerse hasta el momento previo a la operación. Debe evitarse la suspensión repentina de clonidina o BB por la probabilidad de repuntes de PA o de frecuencia cardíaca. Se puede continuar con ambos fármacos inmediatamente después de la cirugía; cuando la vía oral no sea posible, los BB se administran por vía parenteral y la clonidina, por vía transdérmica. El día programado para la cirugía debe evitarse la administración de diuréticos por su potencial interacción adversa con la depleción de fluidos dependiente de la cirugía. Debido a que la acción de los IECA y los ARA-II se puede potenciar por la depleción de fluidos relacionada con la cirugía, se ha propuesto no administrar estos fármacos el día de la cirugía y que se reinstauren cuando la repleción de fluidos esté asegurada. La elevación de la PA posquirúrgica, cuando ocurre, está causada normalmente por la ansiedad y el dolor al despertar de la anestesia, y suele desaparecer cuando se tratan estos síntomas. Todas estas propuestas se basan únicamente en la experiencia (clase IIb, nivel C).

### 6.18. Hipertensión renovascular

La estenosis arterial renovascular secundaria a aterosclerosis es relativamente frecuente, especialmente en ancianos, pero rara vez evoluciona a HTA o insuficiencia renal<sup>640</sup>. Sigue siendo un tema de debate si los pacientes con HTA o insuficiencia renal se benefician de las intervenciones, fundamentalmente de la implantación percu-

tánea de *stent* en arteria renal. Si bien hay información convincente (aunque no de estudios controlados) a favor de este procedimiento en pacientes jóvenes, la mayoría mujeres, con HTA no controlada en hiperplasia fibromuscular (tasa de éxito, 82-100%; tasa de reestenosis, 10-11%)<sup>641</sup> (clase IIa, nivel B), su indicación es mucho más controvertida en la HTA renovascular aterosclerótica. Dos estudios retrospectivos mostraron mejoras en los resultados, pero no los relativos a la mortalidad, en pacientes con estenosis arterial renal bilateral complicada con episodios recurrentes de IC aguda<sup>642</sup>. A pesar de que se han realizado varios estudios controlados, sigue habiendo incertidumbre sobre los beneficios del intervencionismo (angioplastia o implantación de *stent*) en el resto de las entidades asociadas a la estenosis arterial renal. En dos ECa y 21 estudios de cohortes publicados antes de 2007, los beneficios no mostraron un patrón uniforme. Más recientemente, el estudio ASTRAL (*Stenting for Renal Artery Lesions*), que incluía a 806 pacientes asignados aleatoriamente a tratamiento intervencionista (angioplastia e implantación de *stent*) además de tratamiento farmacológico o a tratamiento farmacológico solo, no proporcionó evidencia de beneficios clínicamente significativos en la PA, la función renal o las complicaciones CV<sup>643</sup>. Aunque no se puede extraer conclusiones definitivas del estudio ASTRAL debido a las limitaciones del diseño (se excluyó de la aleatorización a los pacientes con una indicación clara de intervención) y la falta de poder estadístico, por el momento no se recomienda la intervención en la estenosis arterial renal aterosclerótica si la función renal se ha mantenido estable los últimos 6-12 meses y si la HTA se puede controlar con un régimen farmacológico aceptable (clase III, nivel B). El régimen medicamentoso puede incluir la administración de un ARA-II, excepto en la estenosis arterial renal bilateral, o en la unilateral si se ha determinado su importancia funcional mediante ultrasonidos o gammagrafía.

### 6.19. Hiperaldosteronismo primario

Cuando se documenta hiperaldosteronismo primario unilateral causado por adenoma productor de aldosterona o por hiperplasia adrenal unilateral, el tratamiento de elección es la adrenalectomía laparoscópica unilateral, mientras que para los pacientes con enfermedad adrenal bilateral (hiperplasia adrenal idiopática y adenoma bilateral), está indicado el tratamiento con antagonistas del receptor mineralcorticoideo. El hiperaldosteronismo sensible a glucocorticoides se puede tratar con una dosis baja de un glucocorticoide de acción prolongada, como la dexametasona.

El tratamiento quirúrgico para pacientes con hiperaldosteronismo unilateral primario se ha demostrado capaz de mejorar las concentraciones posoperatorias de potasio sérico en casi el 100% de los pacientes<sup>644</sup> cuando el diagnóstico y la indicación de adrenalectomía se basan en muestras adrenales venosas. La HTA se cura (PA < 140/90 mmHg sin medicación antihipertensiva) en alrededor del 50% (intervalo, 35-60%) de los pacientes con hiperaldosteronismo primario tras la adrenalectomía unilateral.

La probabilidad de curarse es mayor para los pacientes que no tienen más de un familiar de primer grado con HTA, tratados con un máximo de dos fármacos antihipertensivos antes de la operación, más jóvenes, con HTA de menor duración y sin remodelado vascular<sup>645,646</sup>. Los antagonistas del receptor mineralocorticoideo (espirolactona, eplerenona) están indicados para pacientes con enfermedad adrenal bilateral y pacientes que, por una u otra razón, no se someten a cirugía para el hiperaldosteronismo unilateral primario. La dosis inicial de espirolactona debe ser 12,5-25 mg diarios en una toma; se debe calcular la dosis efectiva más baja y aumentarla poco a poco hasta llegar a 100 mg/día o más. La incidencia de ginecomastia con espirolactona depende de la dosis, mientras que la incidencia exacta de trastornos menstruales en mujeres premenopáusicas se desconoce. Se puede añadir una pequeña dosis de diuréticos tiacídicos, triamtereno o amilorida para evitar el

empleo de dosis más altas de espironolactona, que pueden producir efectos secundarios.

La eplerenona es un nuevo antagonista selectivo del receptor mineralocorticoideo sin efectos agonistas de antiandrógenos y progesterona, por lo que genera menos efectos secundarios; tiene el 60% del poder antagonista de la espironolactona. Debido a la corta duración de su acción, son necesarias varias dosis al día (con una dosis inicial de 25 mg dos veces al día). En un estudio aleatorizado, a doble ciego y de 16 semanas de duración en el que se comparó el efecto antihipertensivo de la eplerenona (100-300 mg una vez al día) y la espironolactona (75-225 mg una vez al día), la espironolactona fue significativamente superior a la eplerenona en la reducción de la PA en el hiperaldosteronismo primario<sup>647</sup>.

## 7. TRATAMIENTO DE LOS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

### 7.1. Fármacos hipolipemiantes

Los pacientes con HTA, y especialmente los pacientes con DM2 o síndrome metabólico, presentan normalmente dislipemia aterogénica, caracterizada por valores elevados de triglicéridos y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y cifras bajas de cHDL<sup>12,13,648</sup>. El beneficio de añadir una estatina al tratamiento antihipertensivo quedó claramente establecido en el estudio ASCOT-LLA (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm*)<sup>649</sup>, como se resume en la guía de la ESH/ESC de 2007<sup>2</sup>. La falta de beneficios estadísticamente significativos en el estudio ALLHAT se puede atribuir a la insuficiente reducción del colesterol total (el 11% en ALLHAT, comparado con el 20% en ASCOT)<sup>650</sup>. Análisis posteriores del estudio ASCOT muestran que la adición de una estatina al tratamiento antihipertensivo a base de amlodipino puede reducir más marcadamente la incidencia del resultado CV primario que la adición de una estatina al tratamiento a base con atenolol<sup>651</sup>. El efecto beneficioso de la administración de estatinas en pacientes con complicaciones CV previas (objetivo de cLDL, < 3,0 mmol/l [115 mg/dl]) se ha reforzado por los hallazgos del estudio JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*)<sup>652</sup>, que mostró que una reducción del 50% del cLDL en pacientes con valores basales < 3,4 mmol/l (130 mg/dl) pero con cifras elevadas de proteína C reactiva redujo los eventos CV en un 44%. Esto justifica el uso de estatinas en pacientes hipertensos con riesgo CV alto.

Como se indica en la reciente guía de la ESC/EAS<sup>653</sup>, en presencia de EC manifiesta, la evidencia respalda claramente el uso de estatinas para conseguir cifras de cLDL < 1,8 mmol/l (70 mg/dl)<sup>654</sup>. Los efectos beneficiosos del tratamiento con estatinas también se han observado en pacientes con un ictus previo, con objetivos de cLDL definitivamente más bajos que 3,5 mmol/l (135 mg/dl)<sup>655</sup>. Que también se beneficiarían con un objetivo < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) es una cuestión abierta a futuros estudios. Ese también es el caso para los pacientes hipertensos con riesgo CV bajo-moderado, en los que la evidencia de los efectos beneficiosos del tratamiento con estatinas no es clara<sup>656</sup>.

### 7.2. Tratamiento antiagregante

En prevención secundaria, un importante metanálisis publicado en 2009 mostró que la aspirina produjo una reducción absoluta de los resultados CV mucho mayor que el exceso absoluto de riesgo de hemorragias<sup>657</sup>. Sin embargo, en prevención primaria la relación entre el beneficio y el daño es diferente, ya que la reducción absoluta de complicaciones CV es pequeña y sólo ligeramente mayor que el exceso absoluto de hemorragias importantes. Se ha estudiado un balance más favorable entre el beneficio y el daño de la

administración de aspirina en grupos especiales de pacientes en prevención primaria. Los estudios sobre DM no han podido establecer una relación favorable entre el beneficio y el daño, mientras que un subestudio del estudio HOT, en el que se clasificó a los pacientes según la TFGe en la fase de aleatorización, mostró que la administración de aspirina se asoció a una tendencia significativa hacia una reducción progresiva de las complicaciones CV más importantes y muerte cuanto más baja era la TFGe basal. Esta reducción fue más marcada en pacientes hipertensos con TFGe < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. En este grupo, el riesgo de sangrado fue moderado respecto al beneficio CV<sup>658</sup>. La aspirina solo se debe administrar cuando la PA está bien controlada. En conclusión, se puede reconfirmar las prudentes recomendaciones incluidas en la guía de la ESH/ESC de 2007<sup>2</sup>: se debe prescribir tratamiento antiagregante, particularmente aspirina a dosis bajas, a pacientes hipertensos con complicaciones CV previas y se debe considerarlo para pacientes hipertensos con la función renal disminuida o riesgo CV alto. No se recomienda aspirina para pacientes hipertensos con riesgo bajo-moderado cuyos beneficios absoluto y daño sean equivalentes. Cabe destacar que un reciente metanálisis ha mostrado unas tasas más bajas de incidencia de cáncer y mortalidad en el grupo asignado a aspirina (pero no a warfarina) en estudios de prevención primaria<sup>659</sup>. Si se confirma esta observación, este efecto adicional de la aspirina podría llevar a que se reconsidere un uso más liberal. La administración de aspirina a dosis bajas para la prevención de la preeclampsia se trata en la sección 6.5.3.

### 7.3. Tratamiento de la hiperglucemia

El tratamiento de la hiperglucemia para la prevención de las complicaciones CV en pacientes con DM se ha evaluado en una serie de estudios. En pacientes con DM1, el estudio DCCT (*Diabetes Control and Complications*) mostró convincentemente que el tratamiento intensivo con insulina para la protección vascular y la reducción de complicaciones era superior al tratamiento estándar<sup>660,661</sup>. En la DM2, varios estudios importantes han investigado si el control glucémico estricto, basado en fármacos o insulina orales, es superior a un control menos estricto para la prevención CV. En el UKPDS, el control glucémico estricto previno complicaciones microvasculares (pero no las macrovasculares)<sup>662</sup>, excepto en un grupo de pacientes con obesidad tratados con metformina<sup>663</sup>. Recientemente se ha explorado los objetivos de control glucémico adecuados en los estudios ADVANCE<sup>664</sup>, ACCORD<sup>665</sup> y VADT (*Veterans' Affairs Diabetes Trial*)<sup>666</sup>, en los que un brazo del estudio se asignó a objetivos de glucohemoglobina (HbA<sub>1c</sub>) muy bajos (por debajo del 6,5 o el 6,0%). Ninguno de estos estudios mostró una reducción significativa del objetivo compuesto de valoración de las ECV, pero una serie de metanálisis posteriores han documentado que es probable que el control glucémico más intensivo reduzca las complicaciones coronarias no mortales y el IAM, así como la nefropatía, pero no el ictus ni la mortalidad CV o por todas las causas<sup>667-669</sup>. No obstante, el grupo asignado a un objetivo de HbA<sub>1c</sub> más bajo, especialmente en el estudio ACCORD, se asoció a un exceso de episodios hipoglucémicos y de mortalidad por todas las causas. Según estos datos, la *American Diabetology Association* y la *European Association for the Study of Diabetes* (EASD)<sup>670</sup> han tomado conjuntamente una actitud prudente al recomendar que los médicos individualicen los objetivos del tratamiento y eviten el tratamiento excesivo de pacientes frágiles de alto riesgo, y restrinjan el control más estricto de la hiperglucemia a pacientes más jóvenes con DM reciente, sin complicaciones o con complicaciones vasculares menores y con una expectativa de vida larga (objetivo de HbA<sub>1c</sub> < 7,0%), mientras que considera un control menos estricto (HbA<sub>1c</sub> en un 7,5-8,0% o más) en pacientes complicados y frágiles, particularmente pacientes ancianos con problemas cognitivos y escasa capacidad de autocuidado<sup>670,671</sup>. Para más detalles, consulte la guía de la ESC/EASD sobre el tratamiento de la DM<sup>672</sup>.

## 7.4. Resumen de las recomendaciones sobre el tratamiento de los factores de riesgo asociados a la hipertensión

### Tratamiento de los factores de riesgo asociados a la hipertensión

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
Se recomienda el uso de estatinas para pacientes hipertensos con riesgo CV moderado para lograr un objetivo de cLDL < 3,0 mmol/l (115 mg/dl)	I	A	649, 652
En caso de EC manifiesta, se recomienda administrar estatinas para lograr un objetivo de cLDL < 1,8 mmol/l (70 mg/dl)	I	A	654
Se recomienda el tratamiento antiagregante, particularmente aspirina a dosis bajas, para pacientes hipertensos con complicaciones CV previas	I	A	657
Se considerará también el uso de aspirina para pacientes hipertensos con la función renal afectada o con riesgo CV alto, siempre que la PA esté bien controlada	Ila	B	658
No se recomienda la aspirina para la prevención CV en pacientes hipertensos con riesgo bajo-moderado, para quienes beneficio y riesgo absolutos son equivalentes	III	A	657
Para pacientes hipertensos con diabetes mellitus, se recomienda un objetivo de HbA <sub>1c</sub> < 7,0% con el tratamiento anti diabético	I	B	670
Para pacientes ancianos más frágiles con diabetes mellitus de larga duración, más comorbilidades y alto riesgo, se debe considerar el tratamiento con un objetivo de HbA <sub>1c</sub> < 7,5-8,0%	Ila	C	—

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CV: cardiovascular; EC: enfermedad coronaria; PA: presión arterial.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>Referencias que respaldan los niveles de evidencia.

## 8. SEGUIMIENTO

### 8.1. Seguimiento de los pacientes hipertensos

Tras la instauración del tratamiento farmacológico antihipertensivo es importante ver al paciente en intervalos de 2-4 semanas para evaluar los efectos del tratamiento en la PA y los posibles efectos secundarios. Algunos medicamentos tienen efecto en algunos días o semanas aunque puede ocurrir que la respuesta se retrase un par de meses. Una vez que se alcance el objetivo, es razonable un intervalo de varios meses entre consultas; la evidencia confirma que no existen diferencias en el control de la PA entre intervalos de 3 y de 6 meses<sup>673</sup>. Dependiendo de la organización local de los recursos sanitarios, muchas de las últimas consultas de seguimiento las puede llevar a cabo personal sanitario no médico, como el de enfermería<sup>674</sup>. En pacientes estables, el registro de la PA en el domicilio (AMPA) y la comunicación electrónica con el médico (SMS, correo electrónico, redes sociales o telecomunicación automatizada para las lecturas de PA en el domicilio) son una alternativa aceptable<sup>675-677</sup>. En cualquier caso, se recomienda la evaluación de los factores de riesgo y el daño orgánico asintomático al menos cada 2 años.

### 8.2. Seguimiento de sujetos con presión arterial normal alta e hipertensión de bata blanca

Los sujetos con PA normal alta o HTA de bata blanca suelen tener factores de riesgo adicionales, como daño orgánico asintomático, y

mayor probabilidad de tener HTA en consulta o persistente, respectivamente (véase la sección 3.1.3)<sup>285,351,678-681</sup>. Aunque no reciban tratamiento, se debe citar a estas personas para consultas de seguimiento (al menos una vez al año) en las que se determine la PA dentro/fuera de consulta y se revise el perfil de riesgo CV. Estas consultas anuales son una buena ocasión para reforzar las recomendaciones sobre los cambios en el estilo de vida, que constituyen el tratamiento adecuado para la mayoría de estos pacientes.

### 8.3. Presión arterial elevada en las consultas de control

Tanto el paciente como el médico tienen la tendencia de interpretar la PA no controlada en una consulta determinada como debida a factores ocasionales, por lo cual subestiman su importancia clínica. Esto debe evitarse y el hallazgo de una PA elevada siempre debe llevar al médico a investigar las causas, particularmente las más comunes, como la falta de adherencia al régimen de tratamiento, la persistencia del efecto de bata blanca y el consumo ocasional o regular de fármacos y sustancias que elevan la PA o contrarrestan los efectos del tratamiento antihipertensivo (como el alcohol o antiinflamatorios no esteroideos). Esta situación requiere que se interroge al paciente (y a sus familiares) con tacto pero también con decisión y se repitan las mediciones de la PA para atenuar la respuesta inicial de alerta. Si se considera que el tratamiento es ineficaz para el control adecuado de la PA, el régimen de tratamiento debe modificarse sin demora para evitar la inercia clínica, la principal causa del mal control de la PA en todo el mundo<sup>682,683</sup>. Hay que tener en cuenta que la variabilidad de la PA entre consultas puede ser un determinante de riesgo CV, independientemente de los valores promedio de la PA alcanzados con el tratamiento a largo plazo y, por lo tanto, la protección CV puede ser mayor en pacientes con control de la PA estable entre consultas.

### 8.4. Búsqueda continua de daño orgánico asintomático

Varios estudios han mostrado que la regresión del daño orgánico asintomático durante el tratamiento refleja la reducción inducida por tratamiento de complicaciones CV morbimortales, de modo que ofrece una información muy valiosa sobre el grado de protección del paciente mediante la estrategia terapéutica adoptada. Esto se ha observado en la regresión inducida por tratamiento de la HVI electrocardiográfica (criterios de voltaje o *strain*), la HVI ecocardiográfica y las medidas derivadas de la electrocardiografía de la MVI y el tamaño de la AI<sup>150,151,261,684-686</sup>. Se ha asociado menor incidencia de complicaciones CV y una progresión más lenta de la enfermedad renal con la reducción inducida por tratamiento de la excreción urinaria de proteínas tanto en pacientes diabéticos como en no diabéticos<sup>227,262,535,536,687,688</sup>, pero, particularmente para la microalbuminuria, se han publicado resultados discordantes<sup>329,331</sup>. Ese ha sido el caso también en un reciente subanálisis del estudio ACCOMPLISH, en el que la combinación de un IECA y un AC fue más efectiva que la combinación IECA + diurético para prevenir la duplicación de la creatinina sérica y la ERT, mientras que la reducción de la proteinuria fue menor<sup>539</sup>. Por otra parte, un reciente análisis del estudio ELSA no pudo documentar de manera consistente el valor predictivo para los eventos CV de las reducciones inducidas por tratamiento en el GIM carotídeo (posiblemente porque los cambios son mínimos y su impacto se oculta en las grandes diferencias entre sujetos)<sup>188</sup>. Esta conclusión está respaldada por varios metanálisis<sup>689-691</sup>, aunque se han cuestionado algunos de ellos<sup>692</sup>. La evidencia sobre el poder predictivo de los cambios inducidos por tratamiento en otras mediciones de daño orgánico (TFGe, PWV e ITB) es muy poca o no existe. En términos generales, parece razonable investigar la presencia de daño orgánico, no solo para la estratificación inicial del riesgo CV, sino también durante el seguimiento. Hasta la fecha no se ha realizado ningún análisis de coste-eficacia sobre cuáles serían los signos de daño orgánico que habría que investigar en el seguimiento de pacientes hipertensos. La

Marcador de daño orgánico	Sensibilidad para los cambios	Periodo de tiempo para el cambio	Valor pronóstico de los cambios
HVI/ electrocardiografía	Baja	Moderado (> 6 meses)	Sí
HVI/ecocardiografía	Alta	Moderado (> 6 meses)	Sí
HVI/ resonancia magnética cardíaca	Moderada	Moderado (> 6 meses)	Sin datos
TFGe	Moderada	Muy lento (años)	Sin datos
Excreción urinaria de proteínas	Alta	Rápido (semanas-meses)	Moderado
Grosor de la pared carotídea	Muy baja	Lento (> 12 meses)	No
Velocidad de la onda de pulso	Alta	Rápido (semanas-meses)	Datos limitados
Índice tobillo-brazo	Baja	Sin datos	Sin datos

**Figura 5.** Sensibilidad para detectar los cambios inducidos por el tratamiento, tiempo hasta que se produce el cambio y valor pronóstico del cambio según los marcadores de daño orgánico asintomático. HVI: hipertrofia ventricular izquierda; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

determinación de la excreción urinaria de proteínas puede realizarse de manera fiable en una muestra matinal de orina, prueba que de bajo coste, amplia disponibilidad y capacidad para mostrar los efectos del tratamiento en unos meses. El bajo coste y la amplia disponibilidad del ECG indican que se puede repetir con regularidad, aunque es menos sensible para la detección de cambios en la HVI. Los cambios inducidos por tratamiento también son lentos para las mediciones ecocardiográficas de la MVI, además esta técnica tiene la desventaja de su menor disponibilidad, costes más altos, tiempo extra y requiere experiencia para realizar una valoración adecuada. La información disponible sobre la valoración del daño orgánico durante el tratamiento antihipertensivo se resume en la figura 5. Además, las mediciones de seguimiento deben incluir el perfil lipídico, glucosa en sangre, creatinina y potasio séricos e, independientemente de su mayor o menor capacidad para detectar rápidamente y con precisión la regresión inducida por tratamiento, todas las mediciones de daño orgánico deben proporcionar información útil sobre la progresión de alteraciones dependientes de la HTA, así como sobre la aparición de entidades que requieren intervenciones terapéuticas adicionales, como arritmias, isquemia miocárdica, placas estenóticas e IC.

### 8.5. ¿Se puede reducir o interrumpir el tratamiento antihipertensivo?

A algunos pacientes, en los que el tratamiento se acompaña de un control efectivo de la PA durante un tiempo largo, se les puede reducir el número y la dosis de los fármacos utilizados, particularmente cuando el control de la PA se acompaña de cambios saludables en el estilo de vida, como pérdida de peso, hábitos de ejercicio y dieta baja en grasas y sal, con lo cual desaparece su influencia vasopresora. La reducción de la medicación debe hacerse gradualmente y se debe examinar al paciente con frecuencia, por el riesgo de reaparición de la HTA.

## 9. MEJORA DEL CONTROL DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN LA HIPERTENSIÓN

A pesar de la abrumadora evidencia de que la HTA en uno de los riesgos CV más importantes y de que los tratamientos para la reducción de la PA reducen sustancialmente el riesgo, los estudios realizados fuera de Europa y en varios países europeos<sup>16,683</sup> concuerdan en mostrar que: a) un alto porcentaje de hipertensos no tienen conocimiento de su enfermedad o, si lo tienen, no reciben tratamiento<sup>693,694</sup>; b) rara vez se alcanzan los objetivos de PA, independientemente de que se prescriba tratamiento o de que examinen a los pacientes especialistas o médicos generales<sup>695,696</sup>; c) el fracaso en el control de la PA se asocia a un riesgo CV elevado y persistente<sup>697,698</sup>, y d) el grado de sensibilización sobre la HTA y el control de la PA mejora muy lentamente, o no mejora en absoluto, incluso en prevención secundaria<sup>699,700</sup>. Dado que en estudios clínicos el tratamiento antihipertensivo puede lograr el control de la PA en la mayoría de los pacientes<sup>701</sup>, estos datos reflejan la gran brecha existente entre el potencial del tratamiento y la práctica clínica real. Como consecuencia de ello, la PA elevada sigue siendo una causa importante de muerte y morbilidad CV en Europa y el resto del mundo<sup>702</sup>. Por lo tanto, es imprescindible detectar y tratar a más pacientes hipertensos, así como mejorar la eficacia de los tratamientos utilizados.

En términos generales, se han descrito tres causas principales para la baja tasa de control de la PA en la vida real: a) la inercia médica<sup>703</sup>; b) la falta de adherencia al tratamiento del paciente<sup>704,705</sup>, y c) las deficiencias de los sistemas de salud en su estrategia de manejo de enfermedades crónicas, aunque el retraso en la instauración de tratamiento cuando el daño orgánico es irreversible o difícilmente reversible también es un factor importante<sup>272</sup>. La inercia médica (falta de medidas terapéuticas ante la PA no controlada) se genera por varios factores: dudas sobre el riesgo que representa la PA alta, particularmente en el anciano, el temor a una reducción de la perfusión en órganos vitales cuando se reduce la PA (el fenómeno de la curva en J) y la preocupación sobre los efectos secundarios. Algunos médicos son escépticos ante las guías de práctica clínica debido a su multiplicidad y sus diferentes orígenes (sociedades científicas nacionales e internacionales, agencias gubernamentales, hospitales, etc.), que hacen que las recomendaciones en ocasiones no concuerden. Las recomendaciones se perciben frecuentemente como poco realistas cuando se aplican al contexto donde el médico desarrolla su trabajo<sup>706</sup>.

La baja adherencia al tratamiento es una causa aún más importante del inadecuado control de la PA, porque implica a un elevado número de pacientes y su relación con la persistencia de valores elevados de PA y el riesgo CV alto está plenamente documentada<sup>704-710</sup>. La falta de adherencia se divide entre los pacientes que interrumpen el tratamiento y los que lo siguen de manera incorrecta (toman la medicación irregularmente por retraso en los horarios o interrumpen durante periodos cortos el tratamiento prescrito). Los pacientes que interrumpen el tratamiento representan un mayor problema porque, normalmente, su comportamiento es intencionado y, una vez que se ha interrumpido, reanudarlos es más difícil. Sin embargo, los pacientes que hacen mal uso tienen un riesgo más alto de abandonar el tratamiento, por ello es importante identificarlos.

La mala adherencia es extremadamente común para los cambios en el estilo de vida y, lo que es importante, se extiende a la medicación prescrita con bastante rapidez: más de un tercio de los pacientes abandona el tratamiento inicial después de 6 meses, y después de 1 año, la mitad; además, el 10% de los pacientes olvida tomar la medicación a diario<sup>704,705</sup>. Para la HTA (y otras enfermedades crónicas), el estudio de la adherencia al tratamiento ahora se facilita por los métodos electrónicos para medir la adherencia y la disponibilidad de bases de datos administrativas que proporcionan información de toda la población<sup>709,711</sup>. Se han propuesto distintas estrategias para reducir la inercia médica, el desconocimiento de la HTA y la mala adherencia al tratamiento.

Los programas de formación para médicos reducen notablemente la inercia, aunque quizá con menos beneficios que lo esperado<sup>712-714</sup>; hay consenso en que la elaboración de materiales informativos sencillos, distribuidos en prensa, consultas, farmacias, escuelas y otros lugares públicos puede mejorar la información y la motivación de las personas interesadas<sup>715</sup>. Hay que hacer hincapié en la importancia de medir y registrar la PA, incluso en consultas que no tienen conexión con la HTA o con problemas de naturaleza CV, para obtener datos sobre la PA a lo largo de los años. La adherencia al tratamiento también puede mejorar con la simplificación del tratamiento<sup>716</sup> y con la automedición de la PA en el domicilio<sup>66</sup>; el uso de la telemetría para la transmisión de datos registrados en el domicilio también aporta un efecto favorable adicional<sup>98,99</sup>.

Los responsables de la salud deben facilitar la implementación de las guías como un medio para la formación de los médicos sobre datos científicos recientes, más que como un medio de contención de gastos. Del mismo modo, deben fomentar estrategias multidisciplinarias para la prevención CV, haciendo que el médico reciba el mismo mensaje de motivación desde distintas perspectivas. El intento más serio de un sistema de salud para mejorar algunos aspectos del diagnóstico y el tratamiento de la HTA se realizó en Reino Unido con la aplicación del principio de remuneración por actuación, es decir, ofreciendo incentivos a los médicos por el diagnóstico y el manejo apropiado de enfermedades crónicas, incluida la HTA. El impacto de esta medida en la calidad de la atención y los resultados para la HTA son inciertos. Un primer informe mostró que la implementación de esta medida se asoció a un aumento de la tasa de monitorización y control de la PA entre médicos de atención primaria<sup>717</sup>, mientras que informes posteriores mostraron que esta tendencia no se había mantenido. Además, no se observaron cambios estadísticamente significativos en la incidencia acumulada de resultados adversos o mortalidad relacionados con la HTA tras la implementación del principio de remuneración por actuación para los subgrupos de pacientes con tratamiento en curso y los de nuevo tratamiento<sup>718,719</sup>.

La tabla 17 incluye una lista de las intervenciones asociadas con el aumento de adherencia al tratamiento del paciente.

**Tabla 17**  
Métodos para mejorar la adherencia a las recomendaciones del médico

<i>En el paciente</i>
Información combinada con estrategias de motivación (véase la sección 5.1.6 sobre dejar de fumar)
Sesiones de grupo
Automedición de la presión arterial
Automanejo con sistemas simples para guiar al paciente
Intervenciones complejas*
<i>En el tratamiento farmacológico</i>
Simplificación del régimen de tratamiento
Empaquetado con recordatorio
<i>En el sistema de salud</i>
Intensificación de la atención (monitorización, seguimiento telefónico, recordatorios, visitas a domicilio, telemonitorización de la presión arterial en el domicilio, apoyo social, asesoramiento y empaquetado asistidos por ordenadores)
Intervenciones que impliquen directamente al farmacéutico
Estrategias de reembolso que incentiven el compromiso del médico general en la evaluación y el tratamiento de la HTA

\*La mayoría de las intervenciones que resultaron efectivas a largo plazo fueron las complejas, incluidas las combinaciones de atención más adecuada, información, recordatorios, automonitorización, refuerzo, asesoramiento, terapia familiar, terapia psicológica, intervención en casos de crisis, seguimiento telefónico manual, atención de apoyo, programas basados en el lugar de trabajo y participación de los profesionales de farmacia.

## 10. MANEJO DE LA ENFERMEDAD HIPERTENSIVA

Si bien la evidencia muestra claramente el efecto protector del tratamiento antihipertensivo (véase la sección 4.1), no está tan claro cómo se debe organizar y proporcionar la atención médica a los pacientes hipertensos en la comunidad<sup>720</sup>. Sin embargo, parece haber pocas dudas en cuanto a que el manejo de la enfermedad hipertensiva requiere una estrategia multidisciplinaria. Esto implica la participación de diversos profesionales de la salud<sup>720-722</sup>: el médico general, que atiende a la mayoría de los pacientes hipertensos; especialistas de varios campos, dependiendo de la naturaleza de la HTA y la dificultad del tratamiento; personal de enfermería entrenado específicamente en el seguimiento del paciente hipertenso durante su vida, y farmacéuticos que gestionan las recetas del médico, tratan directamente los problemas del paciente y resuelven muchas de sus dudas. En un contexto ideal, todos los profesionales de la salud cooperan para conseguir el éxito de las intervenciones contra esta enfermedad durante la vida del paciente. En una revisión de los resultados de 13 estudios, los programas de interpretación del manejo de la enfermedad resultaron en una reducción de la PAS y la PAD significativamente mayor que en los grupos de control. El efecto fue equivalente a reducciones de 5 mmHg y > 4 mmHg de la PAS y la PAD respectivamente<sup>723</sup>.

### 10.1. Estrategia en equipo para el manejo de la enfermedad

En la organización de los sistemas de salud de Europa, hay grandes variaciones, pero en la mayoría de los países la HTA se diagnostica y se maneja en atención primaria (médico de familia). En algunos países, los especialistas de consulta ambulatoria se encargan de las pruebas más complejas (ultrasonidos, etc.) y de los casos más difíciles de tratar, mientras que otros disponen únicamente de especialistas basados en el hospital y unidades de HTA como referencia. En un pequeño número de países, personal de enfermería con educación y entrenamiento específicos asiste al médico en la prescripción de tratamiento, consulta, referencia e incluso la hospitalización de sujetos con PA elevada. Sin embargo, en la mayoría de los países, la enfermería no comparte estas responsabilidades del médico. Varios estudios muestran que la atención en equipo puede reducir en mayor grado la PA que la atención convencional<sup>724</sup>, con mayor reducción de la PAS (aprox., 10 mmHg de media) y alrededor de un 22% más en la tasa de control de la PA, según un metanálisis de 37 estudios en los que se comparó la atención en equipo frente a la convencional<sup>725</sup>. La atención en equipo, comparada con la convencional, se ha mostrado efectiva si implica la participación de personal de enfermería o farmacéuticos en la consulta o en la comunidad<sup>724</sup>. El efecto beneficioso de la implicación de farmacéuticos y enfermería en el manejo de la HTA se ha obtenido cuando entre sus tareas se incluía la educación del paciente, consejos médicos y de comportamiento, evaluación de la adherencia al tratamiento y, para farmacéuticos, la interacción con los médicos en el área del tratamiento basado en las guías de práctica clínica<sup>724,726,727</sup>. En una revisión de 33 ECA publicados entre 2005 y 2009, los objetivos de PA se alcanzaban más frecuentemente cuando la interacción incluía un algoritmo de tratamiento administrado por enfermería, que se encargaba asimismo del seguimiento telefónico del paciente<sup>726,728,729</sup>. Sin duda, las estrategias en equipo tienen un importante potencial para mejorar el tratamiento antihipertensivo, comparadas con las estrategias basadas únicamente en el médico. Médicos, enfermeras y farmacéuticos deben estar representados y el médico general, cuando fuera necesario, debe interactuar con especialistas de varias áreas, como internistas, cardiólogos, nefrólogos, endocrinólogos y dietistas. La contribución de la enfermería es especialmente importante para la implementación de cambios en el estilo de vida, para los que la adherencia a largo plazo es extremadamente baja. En una reciente publicación de la ESH sobre centros de excelencia, se encuentran más detalles sobre la organización del trabajo en equipo para el manejo de la HTA<sup>730</sup>.

## 10.2. Modos de prestación de atención médica

La atención médica normalmente se proporciona en una relación presencial (cara a cara), es decir, en la consulta primaria, la consulta del especialista o el hospital; sin embargo, disponemos también de otros métodos, como las entrevistas telefónicas y la telemedicina avanzada (como las videoconferencias). El contacto telefónico para la modificación de los comportamientos del paciente es más eficaz que el contacto presencial<sup>726</sup>: a) permite contactar a un número mayor de pacientes; b) se necesita poco tiempo y no se pierden horas de trabajo, y c) el contacto puede ser más frecuente, lo cual brinda la oportunidad de resolver las dudas y preocupaciones del paciente en el momento adecuado, ajustar el tratamiento y, en definitiva, mejorar la adherencia. Es muy importante destacar que estos nuevos modelos de atención en ningún caso deben sustituir la consulta con el médico, sino que se trata de una estrategia adicional para potenciar una buena relación entre el paciente y los profesionales de la salud.

## 10.3. El papel de las tecnologías de la información y la comunicación

Varios estudios en los que se han empleado tecnologías de la comunicación muestran que existen nuevas formas para que el profesional de la salud se comunique con el paciente, las cuales permiten, en teoría, ajustar el plan de tratamiento de manera eficaz y en el momento adecuado. La telemonitorización de la PA en el domicilio es un buen ejemplo: varios estudios han demostrado que la transmisión electrónica de AMPA en el domicilio lleva a mayor adherencia al régimen de tratamiento y un control más efectivo de la PA<sup>677,728,731,732</sup>. Otros ejemplos son el uso de teléfonos inteligentes, teléfonos móviles, Bluetooth, mensajes de texto, historias médicas personales electrónicas y portales de pacientes, herramientas encaminadas a favorecer la auto-monitorización de la eficacia del tratamiento y la adherencia a la medicación prescrita y proporcionar información al personal sanitario. No obstante, de ninguno de ellos se ha demostrado eficacia en ECa, por lo que su ventaja frente a la atención médica clásica está todavía sin establecer<sup>723,724,731-734</sup>.

El impacto en el manejo del riesgo y la seguridad del paciente por las tecnologías de la información y la comunicación en general y los sistemas de apoyo computarizados para la toma de decisiones en particular se ha analizado en profundidad en el informe «*e-Health for Safety*» publicado por la Comisión Europea en 2007 (review, [epractice-en/en/library/302671](http://epractice-en/en/library/302671)). El informe sostiene que estos sistemas pueden: a) prevenir errores médicos y eventos adversos; b) iniciar respuestas rápidas ante una complicación, permitir su seguimiento y proporcionar información para aprender de ella; c) proporcionar información que facilite las decisiones diagnósticas y terapéuticas, y d) favorecer la participación del paciente en el proceso de toma de decisiones, que podría mejorar su cooperación y su adherencia<sup>735</sup>.

La conexión de la historia médica del paciente con distintos archivos electrónicos de salud (de distintos proveedores, farmacias, laboratorios, hospitales o aseguradoras) puede fomentar el desarrollo de herramientas a medida de cada paciente individual, potenciar su compromiso con la salud y la prevención de enfermedades, mejorar los resultados y la satisfacción del paciente. Otras innovaciones incluyen la incorporación de tecnología computarizada de apoyo al proceso de toma de decisiones para el manejo de la PA elevada.

## 11. LAGUNAS EN LA EVIDENCIA Y NECESIDAD DE FUTUROS ENSAYOS

Basándose en la revisión de la evidencia disponible para la elaboración de la guía sobre HTA de 2013, se han identificado varios temas

terapéuticos que siguen abiertos a debate y se beneficiarían de futuras estudios:

1. ¿Está indicado el tratamiento antihipertensivo para todos los pacientes con HTA de grado 1 cuando su riesgo CV sea bajo-moderado?
2. ¿Está indicado el tratamiento antihipertensivo para pacientes ancianos con PAS de 140-160 mmHg?
3. ¿Está indicado el tratamiento antihipertensivo para sujetos con HTA de bata blanca? ¿Se puede diferenciar esta entidad entre los pacientes que requieren tratamiento y los que no?
4. ¿Debe iniciarse el tratamiento antihipertensivo en pacientes con PA normal alta y, en caso afirmativo, qué pacientes?
5. ¿Cuáles son los valores óptimos de PA en consulta (es decir, los más protectores y seguros) que deben alcanzar los pacientes en tratamiento de distintas situaciones demográficas y clínicas?
6. ¿Las estrategias de tratamiento basadas en el control de la PA fuera de consulta ofrecen ventajas (reducción de la morbimortalidad clínica, menos fármacos, menos efectos secundarios) frente a las estrategias basadas en control convencional de la PA (en consulta)?
7. ¿Cuáles son los valores óptimos de PA fuera de consulta (ambulatoria y en domicilio) que se debe alcanzar con el tratamiento? ¿Los objetivos para hipertensos de alto riesgo deben ser más altos o más bajos?
8. ¿La PA central contribuye a la predicción de complicaciones CV en pacientes hipertensos tratados y no tratados?
9. ¿Los procedimientos invasivos para el tratamiento de la HTA resistente se comparan favorablemente con el tratamiento farmacológico óptimo? ¿Proporcionan un control de la PA a largo plazo y reducen las complicaciones morbimortales?
10. ¿Los cambios inducidos por tratamiento en el daño orgánico asintomático pueden predecir los resultados? ¿Qué medidas (o combinación de medidas) son más útiles?
11. ¿Las modificaciones del estilo de vida que reducen la PA tienen también capacidad para reducir la morbimortalidad de los pacientes hipertensos?
12. ¿La reducción de la variabilidad de la PA de 24 h inducida por tratamiento contribuye a la protección CV mediante el tratamiento antihipertensivo?
13. ¿La reducción de la PA reduce de manera consistente el riesgo CV en la HTA resistente?

Si bien los ECa son la piedra angular para resolver cuestiones terapéuticas, está igualmente claro que no cabe esperar que puedan responder en un futuro próximo a todas las cuestiones planteadas. Algunos temas, como la reducción de las complicaciones CV morbimortales con el tratamiento de hipertensos de grado 1 con bajo riesgo CV o la reducción de complicaciones CV mediante modificaciones en el estilo de vida, necesitarían la realización de estudios con miles de participantes durante periodos muy largos, y además podrían plantear problemas éticos. Otros temas, como el beneficio del tratamiento en la HTA de bata blanca o el poder predictivo adicional de la PA central frente a la periférica, requieren un esfuerzo de investigación enorme para los pequeños beneficios previsibles. Parece razonable, al menos durante los próximos años, dedicar los ECa a temas importantes (a la vez que asequibles), como los objetivos óptimos de PA que se puede lograr con tratamiento, los valores de PA que hay que tratar y alcanzar en ancianos hipertensos, la reducción clínica de las complicaciones morbimortales mediante nuevas estrategias de tratamiento de la HTA resistente, y los posibles beneficios del tratamiento de individuos de alto riesgo con PA normal alta. Otras cuestiones importantes, como el valor predictivo de la PA fuera de consulta y del daño orgánico, se pueden evaluar de manera más realista añadiendo estas mediciones al diseño de algunos estudios aleatorizados que van a realizarse en un futuro próximo.



## ANEXO

## Filiaciones de los miembros del Grupo de Trabajo

Giuseppe Mancia (Coordinador)<sup>a</sup>, Robert Fagard (Coordinador)<sup>b</sup>, Krzysztof Narkiewicz (Coordinador de Sección)<sup>c</sup>, Josep Redon (Coordinador de Sección)<sup>d</sup>, Alberto Zanchetti (Coordinador de Sección)<sup>e</sup>, Michael Böhm<sup>f</sup>, Thierry Christiaens<sup>g</sup>, Renata Cifkova<sup>h</sup>, Guy De Backer<sup>i</sup>, Anna Dominiczak<sup>j</sup>, Maurizio Galderisi<sup>k</sup>, Diederick E. Grobbee<sup>l</sup>, Tiny Jaarsma<sup>m</sup>, Paulus Kirchhof<sup>n</sup>, Sverre E. Kjeldsen<sup>o</sup>, Stéphane Laurent<sup>p</sup>, Athanasios J. Manolis<sup>q</sup>, Peter M. Nilsson<sup>r</sup>, Luis Miguel Ruilope<sup>s</sup>, Roland E. Schmieder<sup>t</sup>, Per Anton Sirnes<sup>u</sup>, Peter Sleight<sup>v</sup>, Margus Viigimaa<sup>w</sup>, BernardWaeber<sup>x</sup> y Faiez Zannad<sup>y</sup>.

<sup>a</sup>Centro di Fisiologia Clinica e Ipertensione, Università Milano-Bicocca; IRCSS, Istituto Auxologico Italiano, Milán, Italia.

<sup>b</sup>Hypertension and Cardiovascular Rehab. Unit, KU Leuven University, Leuven, Bélgica.

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

<sup>d</sup>Universidad de Valencia, Instituto de Investigación INCLIVA y CIBERobn, Madrid, España.

<sup>e</sup>University of Milan, Istituto Auxologico Italiano, Milán, Italia.

<sup>f</sup>Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar, Alemania.

<sup>g</sup>General Practice and Family Health Care, Ghent University, Ghent, Bélgica.

<sup>h</sup>Centre for Cardiovascular Prevention, CharlesUniversity Medical School I and Thomayer Hospital, Praga, República Checa.

<sup>i</sup>Department of Public Health, University Hospital, Ghent, Bélgica.

<sup>j</sup>College of Medical, Veterinary and Life Sciences, University of Glasgow, Glasgow, Reino Unido.

<sup>k</sup>Cardioangiologia with CCU, Department of Translational Medical Science, Federico II University Hospital, Nápoles, Italia.

<sup>l</sup>University Medical Centre Utrecht, Utrecht, Países Bajos.

<sup>m</sup>Department of Social- and Welfare Studies, Faculty of Health Sciences, University of Linköping, Linköping, Suecia.

<sup>n</sup>Centre for Cardiovascular Sciences, University of Birmingham-SWBH NHS Trust, Birmingham, Reino Unido y Department of Cardiovascular Medicine, University of Münster, Alemania.

<sup>o</sup>Department of Cardiology, University of Oslo, Ullevaal Hospital, Oslo, Noruega.

<sup>p</sup>Department of Pharmacology and INSERM U970, European Hospital Georges Pompidou, París, Francia.

<sup>q</sup>Cardiology Department, Asklepeion General Hospital, Atenas, Grecia.

<sup>r</sup>Department of Clinical Sciences, Lund University, Scania University Hospital, Malmö, Suecia.

<sup>s</sup>Unidad de Hipertensión, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España.

<sup>t</sup>Nephrology and Hypertension, University Hospital, Erlangen, Alemania.

<sup>u</sup>Cardiology Practice, Ostlandske Hertesenter, Moss, Noruega.

<sup>v</sup>Nuffield Department of Medicine, John Radcliffe Hospital, Oxford, Reino Unido.

<sup>w</sup>Heart Health Centre, North Estonia Medical Centre, Tallinn University of Technology, Tallinn, Estonia.

<sup>x</sup>Physiopathologie Clinique, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausana, Suiza.

<sup>y</sup>INSERM, Centre d'Investigation Clinique 9501 y U 1116, Université de Lorraine CHU, Nancy, Francia.

El texto CME «Guía de práctica clínica de la ESH/ESC para el manejo de la hipertensión arterial (2013)» está acreditado por la *European Board for Accreditation in Cardiology* (EBAC). La EBAC trabaja de acuerdo con los estándares de calidad del *European Accreditation Council for Continuing Medical Education* (EACCME), institución dependiente de la *European Union of Medical Specialists* (UEMS). En cumplimiento con las guías EBAC/EACCME, todos los autores participantes en este programa han declarado sus potenciales conflictos de intereses que pudieran afectar a este documento. El Comité Organizador es responsable de asegurar que todos los potenciales conflictos de intereses relevantes al programa sean declarados a los participantes antes de iniciar las actividades CME.

Las preguntas sobre esta CME para este artículo están disponibles en *European Heart Journal* (<http://www.oxforde-learning.com/eurheartj>) y en la página web de la Sociedad Europea de Cardiología (<http://www.escardio.org/guidelines>).

## BIBLIOGRAFÍA

- 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-1053.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A, 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-1187.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. 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.
- Britton KA, Gaziano JM, Djousse L. Normal systolic blood pressure and risk of heart failure in US male physicians. *Eur J Heart Fail* 2009;11:1129-1134.
- Kalaitzidis RG, Bakris GL. Prehypertension: is it relevant for nephrologists? *Kidney Int* 2010;77:194-200.
- Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *J Hypertens* 2003;21:707-716.
- BrownDW, Giles WH, Greenlund KJ. Blood pressure parameters and risk of fatal stroke, NHANES II mortality study. *Am J Hypertens* 2007;20:338-341.
- Franklin SS, Gustin WIV, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, Levy D. Haemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997;96:308-315.
- Vishram JK, Borglykke A, Andreassen AH, Jeppesen J, Ibsen H, Jørgensen T, Broda G, Palmieri L, Giampaoli S, Donfrancesco C, Kee F, Mancia G, Cesana G, Kuulasmaa K, Sans S, OlsenMH; on behalf of theMORGAMProject. Impact of Age on the Importance of Systolic and Diastolic Blood Pressures for Stroke Risk: The MOnica, Risk, Genetics, Archiving and Monograph (MORGAM) Project. *Hypertension* 2012;60: 1117-1123.
- Benetos A, Safar M, Rudnicki 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.
- Kannel WB, Wolf PA, McGee DL, Dawber TR, McNamara P, Castelli WP. Systolic blood pressure arterial rigidity risk of stroke. The Framingham study. *JAMA* 1981; 245:1225-9.
- Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000;13:3S-10S.
- Thomas F, Rudnicki 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.
- Pickering G. Hypertension. Definitions, natural histories and consequences. *Am J Med* 1972;52:570-583.
- Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, Kuznetsova T, Laurent S, Mancia G, Morales-Olivas F, Rascher W, Redon J, Schaefer F, Seeman T, Stergiou G, Wuhl E, Zanchetti A. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2009;27:1719-1742.
- Pereira M, Lunet N, Azevedo A, Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. *J Hypertens* 2009;27:963-975.
- Danon-Hersch N, Marques-Vidal P, Bovet P, Chiolero A, Paccaud F, Pecoud A, Hayoz D, Mooser V, Waeber G, Vollenweider P. Prevalence, awareness, treatment and control of high blood pressure in a Swiss city general population: the CoLaus study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:66-72.
- Altun B, Arici M, Nergizoglu G, Derici U, Karatan O, Turgan C, Sindel S, Erbay B, Hasanoglu E, Caglar S. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *J Hypertens* 2005;23:1817-1823.
- Tugay Aytekin N, Pala K, Irgil E, Akis N, Aytekin H. Distribution of blood pressures in Gemlik District, north-west Turkey. *Health Soc Care Community* 2002;10: 394-401.

20. Efstratopoulos AD, Voyaki SM, Baltas AA, Vratisistas FA, Kirlas DE, Kontoyannis JT, Sakellariou JG, Triantaphyllou GB, Alokrios GA, Lianas DN, Vasilakis EA, Fotiadis KN, Kastritsea EE. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Hellas, Greece: the Hypertension Study in General Practice in Hellas (HYPERTENSHELL) national study. *Am J Hypertens* 2006;19:53-60.
21. Macedo ME, Lima MJ, Silva AO, Alcantara P, Ramalhinho V, Carmona J. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Portugal: the PAP study. *J Hypertens* 2005;23:1661-1666.
22. Psaltopoulou T, Orfanos A, Lenas D, Trichopoulos D, Trichopoulou A. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in a general population sample of 26,913 adults in the Greek EPIC study. *Int J Epidemiol* 2004;33: 1345-1352.
23. Sarafidis PA, Lasaridis A, Gousopoulos S, Zebekakis P, Nikolaidis P, Tziolas I, Papoulidou F. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in employees of factories of Northern Greece: the Naoussa study. *J Hum Hypertens* 2004;18:623-629.
24. Panagiotakos DB, Pitsavos CH, Chrysohoou C, Skoumas J, Papadimitriou L, Stefanadis C, Toutouzias PK. Status and management of hypertension in Greece: role of the adoption of a Mediterranean diet: the Attica study. *J Hypertens* 2003; 21:1483-1489.
25. Banegas JR, Graciani A, de la Cruz-Troca JJ, León-Munoz LM, Guallar-Castilón P, Coca A, Ruilope LM, Rodríguez-Artalejo F. Achievement of cardiometabolic targets in aware hypertensive patients in Spain: a nationwide population-based study. *Hypertension* 2012;60:898-905.
26. Primatesta P, Poulter NR. Improvement in hypertension management in England: results from the Health Survey for England 2003. *J Hypertens* 2006;24:1187-1192.
27. Meisinger C, Heier M, Volzke H, Lowel H, Mitusch R, Hense HW, Ludemann J. Regional disparities of hypertension prevalence and management within Germany. *J Hypertens* 2006;24:293-299.
28. Agyemang C, Ujjic-Voortman J, Uitenbroek D, Foets M, Droomers M. Prevalence and management of hypertension among Turkish, Moroccan and native Dutch ethnic groups in Amsterdam, the Netherlands: The Amsterdam Health Monitor Survey. *J Hypertens* 2006;24:2169-2176.
29. Agyemang C, Bindraban N, Mairuhu G, Montfrans G, Koopmans R, Stronks K. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension among Black Surinamese, South Asian Surinamese and White Dutch in Amsterdam, The Netherlands: the SUNSET study. *J Hypertens* 2005;23:1971-1977.
30. Scheltens T, Bots ML, Numans ME, Grobbee DE, Hoes AW. Awareness, treatment and control of hypertension: the 'rule of halves' in an era of risk-based treatment of hypertension. *J Hum Hypertens* 2007;21:99-106.
31. Zdrojewski T, Szpakowski P, Bandosz P, Pajak A, Wiecek A, Krupa-Wojciechowska B, Wyrzykowski B. Arterial hypertension in Poland in 2002. *J Hum Hypertens* 2004;18:557-562.
32. Cifkova R, Skodova Z, Lanska V, Adamkova V, Novozamska E, Jozifova M, Plaskova M, Hejl Z, Petrzikova Z, Galovcova M, Palous D. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the Czech Republic. Results of two nationwide cross-sectional surveys in 1997/1998 and 2000/2001, Czech Post- MONICA Study. *J Hum Hypertens* 2004;18:571-579.
33. Scuteri A, Najjar SS, Orru M, Albai G, Strait J, Tarasov KV, Piras MG, Cao A, Schlessinger D, Uda M, Lakatta EG. Age- and gender-specific awareness, treatment and control of cardiovascular risk factors and subclinical vascular lesions in a founder population: the SardiNIA Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19: 532-541.
34. Kastarinen M, Antikainen R, Peltonen M, Laatikainen T, Barengo NC, Jula A, Salomaa V, Jousilahti P, Nissinen A, Vartiainen E, Tuomilehto J. Prevalence, awareness and treatment of hypertension in Finland during 1982-2007. *J Hypertens* 2009; 27:1552-1559.
35. Falaschetti E, Chaudhury M, Mindell J, Poulter N. Continued improvement in hypertension management in England: results from the Health Survey for England 2006. *Hypertension* 2009;53:480-486.
36. Erem C, Hachisanoglu A, Kocak M, Deger O, Topbas M. Prevalence of prehypertension and hypertension and associated risk factors among Turkish adults: Trabzon Hypertension Study. *J Public Health (Oxf)* 2009;31:47-58.
37. Costanzo S, Di Castelnuovo A, Zito F, Krogh V, Siani A, Arnout J, Cappuccio FP, Miller MA, van Dongen M, de Rogier M, de Gaetano G, Donati MB, Iacoviello L. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in healthy unrelated male-female pairs of European regions: the dietary habit profile in European communities with different risk of myocardial infarction: the impact of migration as a model of gene-environment interaction project. *J Hypertens* 2008;26:2303-2311.
38. Cooper RS. Using public health indicators to measure the success of hypertension control. *Hypertension* 2007;49:773-774.
39. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, Kastarinen 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.
40. Redon J, Olsen MH, Cooper RS, Zurriaga O, Martinez-Beneito MA, Laurent S, Cifkova R, Coca A, Mancia G. Stroke mortality trends from 1990 to 2006 in 39 countries from Europe and Central Asia: implications for control of high blood pressure. *Eur Heart J* 2011;32:1424-1431. 41. Pyorala K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J* 1994;15:1300-1331.
42. D'Agostino RB Sr., Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743-753.
43. 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, Verteral A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmens L, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.
44. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart* 2007;93:172-176.
45. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A, Brindle P. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ* 2008;336:1475-1482.
46. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002;105:310-315.
47. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation* 2008;118:2243-2251, 2244p following 2251.
48. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA* 2007;297:611-619.
49. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for physicians. *J Am Coll Cardiol* 2009;54: 1209-1227.
50. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Svanne M, Scholtz Op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012;33:1635-1701.
51. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Pedersen C, Hildebrandt P, Olsen MH. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J* 2010;31:883-891.
52. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Rasmussen S, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Pedersen C, Olsen MH. Thresholds for pulse wave velocity, urine albumin creatinine ratio and left ventricular mass index using SCORE, Framingham and ESH/ESC risk charts. *J Hypertens* 2012;30:1928-1936.
53. Volpe M, Battistoni A, Tocci G, Agabiti Rosei E, Catapano AL, Coppo R, del Prato S, Gentile S, Mannarino E, Novo S, Prisco D, Mancia G. Cardiovascular risk assessment beyond systemic coronary risk estimation: a role for organ damage markers. *J Hypertens* 2012;30:1056-1064.
54. Guidelines Subcommittee 1999. World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999;17:151-183.
55. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1983-1992.
56. O'Brien E, Waerber B, Parati G, Staessen J, Myers MG. Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. *BMJ* 2001; 322:531-536.
57. Clark CE, Taylor RS, Shore AC, Ukoumunne OC, Campbell JL. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379:905-914.
58. Fedorowski A, Stavenow L, Hedblad B, Berglund G, Nilsson PM, Melander O. Orthostatic hypotension predicts all-cause mortality and coronary events in middle-aged individuals (The Malmo Preventive Project). *Eur Heart J* 2010;31: 85-91.
59. Fagard RH, De Cort P. Orthostatic hypotension is a more robust predictor of cardiovascular events than night-time reverse dipping in elderly. *Hypertension* 2010;56: 56-61.
60. Trazzi S, Mutti E, Frattola A, Imholz B, Parati G, Mancia G. Reproducibility of noninvasive and intra-arterial blood pressure monitoring: implications for studies on antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1991;9:115-119.
61. Myers MG, Godwin M, Dawes M, Kiss A, Tobe SW, Kaczorowski J. Measurement of blood pressure in the office: recognizing the problem and proposing the solution. *Hypertension* 2010;55:195-200.
62. Julius S, Palatini P, Kjeldsen SE, Zanchetti A, Weber MA, McInnes GT, Brunner HR, Mancia G, Schork MA, Hua TA, Holzhauser B, Zappe D, Majahalme S, Jamerson K, Koylan N. Usefulness of heart rate to predict cardiac events in treated patients with high-risk systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2012;109:685-692.
63. 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.
64. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mancia G, Mengden T, Myers M, Padfield P, Palatini P, Parati G, Pickering T, Redon J, Staessen J, Stergiou G, Verdecchia P. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *J Hypertens* 2005;23:697-701.
65. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, Clement D, de la Sierra A, de Leeuw P, Dolan E, Fagard R, Graves J, Head G, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Mallion

- J-M, Mancia G, Mengden T, Myers M, Ogedegbe G, Ohkubo T, Omboni S, Palatini P, Redon J, Ruilope LL, Shennan A, Staessen JA, van Montfrans G, Verdecchia P, Waerber B, Wang J, Zanchetti A, Zhang Y, on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2013; in press.
66. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Manolis A, Mengden T, O'Brien E, Ohkubo T, Padfield P, Palatini P, Pickering TG, Redon J, Revere M, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, Tisler A, Waerber B, Zanchetti A, Mancia G. European Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens* 2010;24:779-785.
  67. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Manolis A, Mengden T, O'Brien E, Ohkubo T, Padfield P, Palatini P, Pickering TG, Redon J, Revere M, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, Tisler A, Waerber B, Zanchetti A, Mancia G. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens* 2008;26: 1505-1526.
  68. Mancia G, Omboni S, Parati G, Trazzi S, Mutti E. Limited reproducibility of hourly blood pressure values obtained by ambulatory blood pressure monitoring: implications for studies on antihypertensive drugs. *J Hypertens* 1992;10:1531-1535.
  69. Di Rienzo M, Grassi G, Pedotti A, Mancia G. Continuous vs intermittent blood pressure measurements in estimating 24-hour average blood pressure. *Hypertension* 1983;5:264-269.
  70. Stergiou GS, Kollias A, Destounis A, Tzamouranis D. Automated blood pressure measurement in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2012;30:2074-2082.
  71. Fagard R, Brguljan J, Thijs L, Staessen J. Prediction of the actual awake and asleep blood pressures by various methods of 24 h pressure analysis. *J Hypertens* 1996;14:557-563.
  72. Octavio JA, Contreras J, Amair P, Octavio B, Fabiano D, Moleiro F, Omboni S, Gropelli A, Bilo G, Mancia G, Parati G. Time-weighted vs. conventional quantification of 24-h average systolic and diastolic ambulatory blood pressures. *J Hypertens* 2010;28:459-464.
  73. Omboni S, Parati G, Palatini P, Vanasia A, Muiesan ML, Cuspidi C, Mancia G. Reproducibility and clinical value of nocturnal hypotension: prospective evidence from the SAMPLE study. Study on Ambulatory Monitoring of Pressure and Lisinopril Evaluation. *J Hypertens* 1998;16:733-78.
  74. Stenehjem AE, Os I. Reproducibility of blood pressure variability, white-coat effect and dipping pattern in untreated, uncomplicated and newly diagnosed essential hypertension. *Blood Press* 2004;13:214-224.
  75. Mancia G. Short- and long-term blood pressure variability: present and future. *Hypertension* 2012;60:512-517.
  76. 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.
  77. Head GA, Chatzivilastou K, Lukoshkova EV, Jennings GL, Reid CM. A novel measure of the power of the morning blood pressure surge from ambulatory blood pressure recordings. *Am J Hypertens* 2010;23:1074-1081.
  78. White WB. Blood pressure load and target organ effects in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1991;9(Suppl 8):S39-41.
  79. Li Y, Wang JG, Dolan E, Gao PJ, Guo HF, Nawrot T, Stanton AV, Zhu DL, O'Brien E, Staessen JA. Ambulatory arterial stiffness index derived from 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2006;47:359-364.
  80. Parati G, Schillaci G. What are the real determinants of the ambulatory arterial stiffness index? *J Hypertens* 2012;30:472-476.
  81. Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G, Garofoli M, Ramundo E, Gentile G, Ambrosio G, Reboldi G. Day-night dip and early-morning surge in blood pressure in hypertension: prognostic implications. *Hypertension* 2012;60:34-42.
  82. Gaborieau V, Delarche N, Gosse P. Ambulatory blood pressure monitoring vs. self-measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage. *J Hypertens* 2008;26:1919-1927.
  83. Bliiziotis IA, Destounis A, Stergiou GS. Home vs. ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2012;30:1289-1299.
  84. 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. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *JAMA* 1999;282: 539-546.
  85. 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; Office vs. Ambulatory Pressure Study Investigators. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003;348:2407-2415.
  86. 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: the Dublin outcome study. *Hypertension* 2005;46:156-161.
  87. Segal R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, Mancia G. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 2005;111: 1777-1783.
  88. Conen D, Bamberg F. Noninvasive 24-h ambulatory blood pressure and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2008;26: 1290-1299.
  89. Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Bjorklund-Bodegard K, Richart T, Ohkubo T, Kuznetsova T, Torp-Pedersen C, Lind L, Ibsen H, Imai Y, Wang J, Sandoya E, O'Brien E, Staessen JA. Prognostic accuracy of day vs. night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet* 2007;370:1219-1229.
  90. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Daytime and night-time blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension* 2008;51:55-61.
  91. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Prognostic significance of ambulatory blood pressure in hypertensive patients with history of cardiovascular disease. *Blood Press Monit* 2008;13:325-332.
  92. Minutolo R, Agarwal R, Borrelli S, Chiodini P, Bellizzi V, Nappi F, Cianciaruso B, Zamboli P, Conte G, Gabbai FB, De Nicola L. Prognostic role of ambulatory blood pressure measurement in patients with nondialysis chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2011;171:1090-1098.
  93. de la Sierra A, Banegas JR, Segura J, Gorostidi M, Ruilope LM. Ambulatory blood pressure monitoring and development of cardiovascular events in high-risk patients included in the Spanish ABPM registry: the CARDIORISC Event study. *J Hypertens* 2012;30:713-719.
  94. Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive role of the night-time blood pressure. *Hypertension* 2011;57:3-10.
  95. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. *J Hum Hypertens* 2009;23:645-653.
  96. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Corrao G, Trevano FQ, Grassi G, Sega R. Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study. *Hypertension* 2007;49:1265-1270.
  97. Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshida S, Schwartz JE, Shimada K. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension* 2001;38:852-857.
  98. Parati G, Omboni S. Role of home blood pressure telemonitoring in hypertension management: an update. *Blood Press Monit* 2010;15:285-295.
  99. Stergiou GS, Nasothimiou EG. Hypertension: Does home telemonitoring improve hypertension management? *Nature Rev Nephrol* 2011;7:493-495.
  100. Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, Asayama K, Hara A, Obara T, Inoue R, Hoshi H, Hashimoto J, Totsumi K, Satoh H, Imai Y. Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama study. *Hypertension* 2008;52:1045-1050.
  101. Stergiou GS, Bliiziotis IA. Home blood pressure monitoring in the diagnosis and treatment of hypertension: a systematic review. *Am J Hypertens* 2011;24:123-134.
  102. Stergiou GS, Siontis KC, Ioannidis JP. Home blood pressure as a cardiovascular outcome predictor: it's time to take this method seriously. *Hypertension* 2010;55: 1301-1303.
  103. Ward AM, Takahashi O, Stevens R, Heneghan C. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens* 2012;30:449-456.
  104. 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.
  105. 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.
  106. 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.
  107. 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.
  108. Mancia G, Zanchetti A. White-coat hypertension: misnomers, misconceptions and misunderstandings. What should we do next? *J Hypertens* 1996;14:1049-1052.
  109. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension vs. true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2007;25:2193-2198.
  110. Staessen JA, O'Brien ET, Amery AK, Atkins N, Baumgart P, De Cort P, Degaute JP, Dolenc P, De Gaudemaris R, Enstrom I et al. Ambulatory blood pressure in normotensive and hypertensive subjects: results from an international database. *J Hypertens Suppl* 1994;12:S1-12.
  111. Dolan E, Stanton A, Atkins N, Den Hond E, Thijs L, McCormack P, Staessen J, O'Brien E. Determinants of white-coat hypertension. *Blood Press Monit* 2004;9: 307-309.
  112. Pierdomenico SD, Cucurullo F. Prognostic value of white-coat and masked hypertension diagnosed by ambulatory monitoring in initially untreated subjects: an updated meta analysis. *Am J Hypertens* 2011;24:52-58.
  113. Franklin SS, Thijs L, Hansen TW, Li Y, Boggia J, Kikuya M, Bjorklund-Bodegard K, Ohkubo T, Jeppesen J, Torp-Pedersen C, Dolan E, Kuznetsova T, Stolarz-Skrzypek K, Tikhonoff V, Malyutina S, Casiglia E, Nikitin Y, Lind L, Sandoya E, Kawecka-Jaszcz K, Imai Y, Wang J, Ibsen H, O'Brien E, Staessen JA. Significance of white-coat hypertension in older persons with isolated systolic hypertension: a meta-analysis using the International Database on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes population. *Hypertension* 2012;59:564-571.

114. Segá 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 population (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni [PAMELA] Study). *Circulation* 2001;104:1385-1392.
115. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Quarti-Trevano F, Grassi G, Segá R. Increased long-term risk of new-onset diabetes mellitus in white-coat and masked hypertension. *J Hypertens* 2009;27:1672-1678.
116. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Quarti-Trevano F, Polo Friz H, Grassi G, Segá R. Long-term risk of sustained hypertension in white-coat or masked hypertension. *Hypertension* 2009;54:226-232.
117. Bobrie G, Clerson P, Menard J, Postel-Vinay N, Chatellier G, Plouin PF. Masked hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2008;26:1715-1725.
118. Ogedegbe G, Agyemang C, Ravenell JE. Masked hypertension: evidence of the need to treat. *Current Hypertens Rep* 2010;12:349-355.
119. 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.
120. Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, Batlle D. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2002;347:797-805.
121. Wijkman M, Lanne T, Engvall J, Lindstrom T, Ostgren CJ, Nystrom FH. Masked nocturnal hypertension: a novel marker of risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:1258-1264.
122. Hodgkinson J, Mant J, Martin U, Guo B, Hobbs FD, Deeks JJ, Heneghan C, Roberts N, McManus RJ. Relative effectiveness of clinic and home blood pressure monitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: systematic review. *BMJ* 2011;342:d3621.
123. Fagard R, Grassi G. Blood pressure response to acute physical and mental stress. In: Mancia G, Grassi G, Kjeldsen SE (editores). *Manual of Hypertension of the European Society of Hypertension*. Informa Healthcare, Londres, Reino Unido; 2008. p184-189.
124. Le VV, Mitiku T, Sungar G, Myers J, Froelicher V. The blood pressure response to dynamic exercise testing: a systematic review. *Prog Cardiovasc Dis* 2008;51: 135-160.
125. Smith RG, Rubin SA, Ellestad MH. Exercise hypertension: an adverse prognosis? *J Am Soc Hyper* 2009;3:366-373.
126. Huot M, Arsenaault BJ, Gaudreault V, Poirier P, Perusse L, Tremblay A, Bouchard C, Despres JP, Rheume C. Insulin resistance low cardiorespiratory fitness increased exercise blood pressure: contribution of abdominal obesity. *Hypertension* 2011;58: 1036-1042.
127. Sung J, Choi SH, Choi YH, Kim DK, Park WH. The relationship between arterial stiffness and increase in blood pressure during exercise in normotensive persons. *J Hypertens* 2012;30:587-591.
128. Holmqvist L, Mortensen L, Kanckos C, Ljungman C, Mehlig K, Manhem K. Exercise blood pressure and the risk of future hypertension. *J Hum Hypertens* 2012;26: 691-695.
129. Fagard RH, Pardaens K, Staessen JA, Thijs L. Prognostic value of invasive haemodynamic measurements at rest and during exercise in hypertensive men. *Hypertension* 1996;28:31-36.
130. 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.
131. Sharman JE, Hare JL, Thomas S, Davies JE, Leano R, Jenkins C, Marwick TH. Association of masked hypertension and left ventricular remodeling with the hypertensive response to exercise. *Am J Hypertens* 2011;24:898-903.
132. Hedberg P, Ohrvik J, Lonnberg I, Nilsson G. Augmented blood pressure response to exercise is associated with improved long-term survival in older people. *Heart* 2009;95:1072-1078.
133. Gupta MP, Polena S, Coplan N, Panagopoulos G, Dhingra C, Myers J, Froelicher V. Prognostic significance of systolic blood pressure increases in men during exercise stress testing. *Am J Cardiol* 2007;100:1609-1613.
134. Corra U, Giordano A, Mezzani A, Gnemmi M, Pistono M, Caruso R, Giannuzzi P. Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in heart failure due to systolic left ventricular dysfunction: a validation study of the European Society of Cardiology Guidelines and Recommendations (2008) and further developments. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:32-40.
135. Carroll D, Phillips AC, Der G, Hunt K, Benzeval M. Blood pressure reactions to acute mental stress and future blood pressure status: data from the 12-year followup of the West of Scotland Study. *Psychosom Med* 2011;73:737-742.
136. Chida Y, Steptoe A. Greater cardiovascular responses to laboratory mental stress are associated with poor subsequent cardiovascular risk status: a meta-analysis of prospective evidence. *Hypertension* 2010;55:1026-1032.
137. Nichols WW, O'Rourke MF. *McDonald's blood flow in arteries: Theoretical, experimental and clinical principles*. Fifth Edition. Oxford: Oxford University Press; 2005. p. 624.
138. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006;27:2588-2605.
139. Safar ME, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Guyonvarc'h PM, London GM. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 2002;39:735-738.
140. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2010;31:1865-1871.
141. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, Cifkova R, Clement D, Coca A, Dominiczak A, Erdine S, Fagard R, Fangsang C, Grassi G, Haller H, Heagerty A, Kjeldsen SE, Kiowski W, Mallion JM, Manolis A, Narkiewicz K, Nilsson P, Olsen MH, Rahn KH, Redon J, Rodicio J, Ruilope L, Schmieder RE, Struijker-Boudier HA, van Zwieten PA, Viigimaa M, Zanchetti A. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;27:2121-2158.
142. O'Rourke MF, Adji A. Guidelines on guidelines: focus on isolated systolic hypertension in youth. *J Hypertens* 2013; 31:649-654.
143. Hunt SC, Williams RR, Barlow GK. A comparison of positive family history definitions for defining risk of future disease. *J Chronic Dis* 1986;39:809-821.
144. Friedman GD, Selby JV, Quesenberry CP Jr, Armstrong MA, Klatsky AL. Precursors of essential hypertension: body weight, alcohol and salt use and parental history of hypertension. *Prev Med* 1988;17:387-402.
145. Luft FC. Twins in cardiovascular genetic research. *Hypertension* 2001;37:350-356.
146. Fagard R, Brguljan J, Staessen J, Thijs L, Derom C, Thomis M, Vlietinck R. Heritability of conventional and ambulatory blood pressures. A study in twins. *Hypertension* 1995;26:919-924.
147. Lifton RP, Garavai AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 2001;104:545-556.
148. Ehret GB, Munroe PB, Rice KM, Bochud M, Johnson AD, Chasman DI, Smith AV, Tobin MD, Verwoert GC, Hwang SJ, Pihur V, Vollenweider P, O'Reilly PF, Amin N, Bragg-Gresham JL, Teumer A, Glazer NL, Launer L, Zhao JH, Aulchenko Y, Heath S, Sober S, Parsa A, Luan J, Arora P, Dehghan A, Zhang F, Lucas G, Hicks AA, Jackson AU, Peden JF, Tanaka T, Wild SH, Rudan I, Igl W, Milaneschi Y, Parker AN, Fava C, Chambers JC, Fox ER, Kumari M, Go MJ, van der Harst P, Kao WH, Sjogren M, Vinay DG, Alexander M, Tabara Y, Shaw-Hawkins S, Whincup PH, Liu Y, Shi G, Kuusisto J, Tayo B, Seielstad M, Sim X, Nguyen KD, Lehtimäki T, Matullo G, Wu Y, Gaunt TR, Onland-Moret NC, Cooper MN, Platow CG, Org E, Hardy R, Dahgam S, Palmen J, Vitart V, Braund PS, Kuznetsova T, Uitterwaal CS, Adeyemo A, Palmas W, Campbell H, Ludwig B, Tomaszewski M, Tzoulaki I, Palmer ND, Aspelund T, Garcia M, Chang YP, O'Connell JR, Steinle NI, Grobbee DE, Arking DE, Kardina SL, Morrison AC, Hernandez D, Najjar S, McArdle WL, Hadley D, Brown MJ, Connell JM, Hingorani AD, Day IN, Lawlor DA, Beilby JP, Lawrence RW, Clarke R, Hopewell JC, Ongen H, Dreisbach AW, Li Y, Young JH, Bis JC, Kahonen M, Viikari J, Adair LS, Lee NR, Chen MH, Olden M, Pattaro C, Bolton JA, Kottgen A, Bergmann S, Mooser V, Chaturvedi N, Frayling TM, Islam M, Jafar TH, Erdmann J, Kulkarni SR, Bornstein SR, Grassler J, Groop L, Voight BF, Kettunen J, Howard P, Taylor A, Guarrera S, Ricceri F, Emilsson V, Plump A, Barroso I, Khaw KT, Weder AB, Hunt SC, Sun YV, Bergman RN, Collins FS, Bonnycastle LL, Scott LJ, Stringham HM, Peltonen L, Perola M, Vartiainen E, Brand SM, Staessen JA, Wang TJ, Burton PR, Artigas MS, Dong Y, Sneider H, Wang X, Zhu H, Lohman KK, Rudock ME, Heckbert SR, Smith NL, Wiggins KL, Doumatey A, Shriner D, Veldre G, Viigimaa M, Kinra S, Prabhakaran D, Tripathy V, Langefeld CD, Rosengren A, Thelle DS, Corsi AM, Singleton A, Forrester T, Hilton G, McKenzie CA, Salako T, Iwai N, Kita Y, Ogihara T, Ohkubo T, Okamura T, Ueshima H, Umemura S, Eyyerhamendy S, Meitinger T, Wichmann HE, Cho YS, Kim HL, Lee JY, Scott J, Sehmi JS, Zhang W, Hedblad B, Nilsson P, Smith GD, Wong A, Narius N, Stancakova A, Raffel LJ, Yao J, Kathiresan S, O'Donnell CJ, Schwartz SM, Ikram MA, Longstreth WT Jr., Mosley TH, Seshadri S, Shrine NR, Wain LV, Morken MA, Swift AJ, Laitinen J, Prokopenko I, Zitting P, Cooper JA, Humphries SE, Danesh J, Rasheed A, Goel A, Hamsten A, Watkins H, Bakker SJ, van Gilst WH, Janipalli CS, Mani KR, Jainik CS, Hofman A, Mattace-Raso FU, Oostra BA, Demirkan A, Isaacs A, Rivadeneira F, Lakatta EG, Orru M, Scuteri A, Ala-Korpela M, Kangas AJ, Lytikainen LP, Soininen P, Tuikainen T, Wurtz P, Ong RT, Dorr M, Kroemer HK, Volker U, Volzke H, Galan P, Hercberg S, Lathrop M, Zelenika D, Deloukas P, Mangino M, Spector TD, Zhai G, Meschia JF, Nalls MA, Sharma P, Terzic J, Kumar MV, Denniff M, Zukowska-Szczekowska E, Wagenknecht LE, Fowkes FG, Charchar FJ, Schwarz PE, Hayward C, Guo X, Rotimi C, Bots ML, Brand E, Samani NJ, Polasek O, Talmud PJ, Nyberg F, Kuh D, Laan M, Hveem K, Palmer LJ, van der Schouw YT, Casas JP, Mohlke KL, Vineis P, Raitakari O, Ganesh SK, Wong TY, Tai ES, Cooper RS, Laakso M, Rao DC, Harris TB, Morris RW, Dominiczak AF, Kivimäki M, Marmot MG, Miki T, Saleheen D, Chandak GR, Coresh J, Navis G, Salomaa V, Han BG, Zhu X, Kooner JS, Melander O, Ridker PM, Bandinelli S, Gyllenstein UB, Wright AF, Wilson JF, Ferrucci L, Farrall M, Tuomilehto J, Pramstaller PP, Elosua R, Soranzo N, Sijbrands EF, Altshuler D, Loos RJ, Shuldiner AR, Gieger C, Meneton P, Uitterlinden AG, Wareham NJ, Gudnason V, Rotter JH, Rettig R, Uda M, Strachan DP, Witteman JG, Hartikainen AD, Beckmann JS, Boerwinkle E, Vasan RS, Boehnke M, Larson MG, Jarvelin MR, Psaty BM, Abecasis GR, Chakravarti A, Elliott P, van Duijn CM, Newton-Cheh C, Levy D, Caulfield MJ, Johnson T. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature* 2011;478:103-109.
149. 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.
150. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Lind S, Nieminen MS, Snappin S, Harris KE, Aurup P, Edelman JM, Wedel H, Ljungholm LH, Dahlof B. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA* 2004;292: 2343-2349.
151. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Celis H, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Leonetti G, Sarti C, Tuomilehto J, Webster J, Yodanis Y. Prognostic significance of electrocardiographic voltages and their serial changes in elderly with systolic hypertension. *Hypertension* 2004;44:459-464.
152. Okin PM, Oikarinen L, Viitasalo M, Toivonen L, Kjeldsen SE, Nieminen MS, Edelman JM, Dahlof B, Devereux RB. Prognostic value of changes in the

- electrocardiographic strain pattern during antihypertensive treatment: the Losartan Intervention for End-Point Reduction in Hypertension Study (LIFE). *Circulation* 2009;119:1883-1891.
153. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R, Cosio F, Crijns H, Diener HC, Goette A, Israel CW, Kuck KH, Lip GY, Nattel S, Page RL, Ravens U, Schotten U, Steinbeck G, Vardas P, Waldo A, Wegscheider K, Willems S, Breithardt G. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference 'research perspectives in AF'. *Eur Heart J* 2009;30:2969-2977c.
  154. Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, Bax J, Hylek E, Kaab S, Schotten U, Wegscheider K, Boriani G, Ezekowitz M, Diener H, Heidbuchel H, Lane D, Mont L, Willems S, Dorian P, Vardas P, Breithardt G, Camm AJ. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: Emerging diagnostic and therapeutic options. Executive summary of the report from the 3rd AFNET/EHRA consensus conference. *Thromb Haemostasis* 2011;106:1012-1019.
  155. Reichek N, Devereux RB. Left ventricular hypertrophy: relationship of anatomic, echocardiographic and electrocardiographic findings. *Circulation* 1981;63:1391-1398.
  156. 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.
  157. Tsioufis C, Kokkinos P, Macmanus C, Thomopoulos C, Faselis C, Doulamis M, Stefanadis C, Papademetriou V. Left ventricular hypertrophy as a determinant of renal outcome in patients with high cardiovascular risk. *J Hypertens* 2010;28:2299-2308.
  158. 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.
  159. 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. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006;7:79-108.
  160. Chirinos JA, Segers P, De Buyzere ML, Kronmal RA, Raja MW, De Bacquer D, Claessens T, Gillebert TC, St John-Sutton M, Rietzschel ER. Left ventricular mass: allometric scaling, normative values, effect of obesity and prognostic performance. *Hypertension* 2010;56:91-98.
  161. Armstrong AC, Gidding S, Gjesdal O, Wu C, Bluemke DA, Lima JA. LV mass assessed by echocardiography and CMR, cardiovascular outcomes and medical practice. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:837-848.
  162. 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.
  163. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Bartoccini C, Santucci A, Santucci C, Reboldi G, Porcellati C. Adverse prognostic significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive patients with normal left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:871-878.
  164. 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.
  165. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function: epidemiology, clinical characteristics and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:317-327.
  166. 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.
  167. 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.
  168. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelisa A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:165-193.
  169. 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.
  170. De Sutter J, DeBacker J, Van de Veire N, Velghe A, De Buyzere M, Gillebert TC. Effects of age, gender and left ventricular mass on septal mitral annulus velocity (E') and the ratio of transmitral early peak velocity to E' (E/E'). *Am J Cardiol* 2005;95:1020-1023.
  171. Sharp AS, Tapp RJ, Thom SA, Francis DP, Hughes AD, Stanton AV, Zambanini A, O'Brien E, Chaturvedi N, Lyons S, Byrd S, Poulter NR, Sever PS, Mayet J. Tissue Doppler E/E' ratio is a powerful predictor of primary cardiac events in a hypertensive population: an ASCOT sub-study. *Eur Heart J* 2010;31:747-752.
  172. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, Douglas PS, Oh JK, Tajik AJ, Tsang TS. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2357-2363.
  173. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, Galderisi M, Marwick T, Nagueh SF, Sengupta PP, Sicari R, Smiseth OA, Smulevitz B, Takeuchi M, Thomas JD, Vannan M, Voigt JU, Zamorano JL. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:167-205.
  174. Galderisi M, Lomoriello VS, Santoro A, Esposito R, Olibet M, Raia R, Di Minno MN, Guerra G, Mele D, Lombardi G. Differences of myocardial systolic deformation and correlates of diastolic function in competitive rowers and young hypertensives: a speckle-tracking echocardiography study. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:1190-1198.
  175. Codella NC, Lee HY, Fieno DS, Chen DW, Hurtado-Rua S, Kochar M, Finn JP, Judd R, Goyal P, Schenendorf J, Cham MD, Devereux RB, Prince M, Wang Y, Weinsaft JW. Improved left ventricular mass quantification with partial voxel interpolation: in vivo and necropsy validation of a novel cardiac MRI segmentation algorithm. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:137-146.
  176. Parsai C, O'Hanlon R, Prasad SK, Mohiaddin RH. Diagnostic and prognostic value of cardiovascular magnetic resonance in non-ischaemic cardiomyopathies. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012;14:54.
  177. Picano E, Palinkas A, Amyot R. Diagnosis of myocardial ischemia in hypertensive patients. *J Hypertens* 2001;19:1177-1183.
  178. Chin D, Battistoni A, Tocci G, Passerini J, Parati G, Volpe M. Non-invasive diagnostic testing for coronary artery disease in the hypertensive patient: potential advantages of a risk estimation-based algorithm. *Am J Hypertens* 2012;25:1226-1235.
  179. Schulman DS, Francis CK, Black HR, Wackers FJ. Thallium-201 stress imaging in hypertensive patients. *Hypertension* 1987;10:16-21.
  180. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, Voigt JU, Zamorano JL. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement: Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur Heart J* 2009;30:278-289.
  181. Greenwood JP, Maredia N, Younger JF, Brown JM, Nixon J, Everett CC, Bijsterveld P, Ridgway JP, Radjenovic A, Dickinson CJ, Ball SG, Plein S. Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial. *Lancet* 2012;379:453-460.
  182. Cortigiani L, Rigo F, Galderisi M, Gherardi S, Bovenzi F, Picano E, Sicari R. Diagnostic and prognostic value of Doppler echocardiographic coronary flow reserve in the left anterior descending artery in hypertensive and normotensive patients [corrected]. *Heart* 2011;97:1758-1765.
  183. 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.
  184. 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.
  185. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, Volcik K, Boerwinkle E, Ballantyne CM. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1600-1607.
  186. 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. 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.
  187. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Desvarieux M, Ebrahim S, Fatar M, Hernandez Hernandez R, Kownator S, Prati P, Rundek T, Taylor A, Bornstein N, Csiba L, Vicaut E, Woo KS, Zannad F. Mannheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovasc Dis* 2004;18:346-349.
  188. Zanchetti A, Hennig M, Hollweck R, Bond G, Tang R, Cuspidi C, Parati G, Facchetti R, Mancia G. Baseline values but not treatment-induced changes in carotid intima-media thickness predict incident cardiovascular events in treated hypertensive patients: findings in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *Circulation* 2009;120:1084-1090.
  189. Peters SA, den Ruijter HM, Bots ML, Moons KG. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. *Heart* 2012;98:177-184.
  190. 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.
  191. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, Filipovsky J, Huybrechts S, Mattace-Raso FU, Protogerou AD, Schillaci G, Segers P, Vermeersch S, Weber T. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens* 2012;30:445-448.
  192. 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.
  193. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1318-1327.
  194. 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.
  195. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, Asmar R, Reneman RS, Hoeks AP, Breteler MM, Witteman JC. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006;113:657-663.

196. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2010;121:505-511.
197. 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.
198. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, Folsom AR, Hirsch AT, Dramaix M, deBaker G, Wautrecht JC, Kornitzer M, Newman AB, Cushman M, Sutton-Tyrrell K, Lee AJ, Price JF, d'Agostino RB, Murabito JM, Norman PE, Jamrozik K, Curb JD, Masaki KH, Rodriguez BL, Dekker JM, Bouter LM, Heine RJ, Nijpels G, Stehouwer CD, Ferrucci L, McDermott MM, Stoffers HE, Hooi JD, Knottnerus JA, Ogren M, Hedblad B, Wittteman JC, Breteler MM, Hunink MG, Hofman A, Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Hiatt WR, Hamman R, Resnick HE, Guralnik J. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:197-208.
199. De Buyzere ML, Clement DL. Management of hypertension in peripheral arterial disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2008;50:238-263.
200. Park JB, Schiffrin EL. Small artery remodeling is the most prevalent (earliest?) form of target organ damage in mild essential hypertension. *J Hypertens* 2001;19:921-930.
201. 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.
202. Rizzoni D, Porteri E, Boari GE, De Ciuceis C, Sleiman I, Muijesan ML, Castellano M, Miclini M, Agabiti-Rosei E. Prognostic significance of small-artery structure in hypertension. *Circulation* 2003;108:2230-2235.
203. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, Foster E, Hlatky MA, Hodgson JM, Kushner FG, Lauer MS, Shaw LJ, Smith SC Jr., Taylor AJ, Weintraub WS, Wenger NK, Jacobs AK. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2010;122:e584-e636.
204. Perrone-Filardi P, Achenbach S, Möhlenkamp S, Reiner Z, Sambuceti G, Schuijff JD, Van derWall E, Kaufmann PA, Knuuti J, Schroeder S, Zellweger MJ. Cardiac computed tomography and myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification in asymptomatic individuals without known cardiovascular disease: a position statement of the Working Group on Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2011;32:1986-1993.
205. Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: cardiac events. *Circulation* 2005;111:363-368.
206. Versari D, Daghini E, Viridis A, Ghiadoni L, Taddei S. Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease. *Diabetes Care* 2009;32(Suppl 2):S314-321.
207. 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.
208. 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.
209. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, Emberson JM, Jafar JH, Jee SH, Polkinghorne KR, Skankar A, Smith DH, Tonelli M, Warnock DG, Wen CP, Coresh J, Gansewoort tDG, Emmaljarn BR, Levey AS. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA* 2012;307:1941-1951.
210. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, De Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005;67:2089-2100.
211. Moe S, Drukeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G. Definition, evaluation and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;69:1945-1953.
212. 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.
213. Cullerton BF, Larson MG, WilsonPW, 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.
214. Parving HH. Initiation and progression of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1996;335:1682-1683.
215. Ruilope LM, Rodicio JL. Clinical relevance of proteinuria and microalbuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993;2:962-967.
216. Redon J, Williams B. Microalbuminuria in essential hypertension: redefining the threshold. *J Hypertens* 2002;20:353-355.
217. 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.
218. 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.
219. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Cullerton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, WilsonPW. 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;108:2154-2169.
220. Gerstein HC, Mann JF, YiQ, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, Halle JP, Young J, Rashkow A, Joyce C, Nawaz S, Yusuf S. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001;286:421-426.
221. 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.
222. 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 Vac Biol* 1999;19:617-624.
223. 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.
224. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. Executive summary. *Am J Kid Dis* 2004;43 (Suppl 1):S16-S33.
225. 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.
226. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, Gans RO, Janssen WM, Grobbee DE, de Jong PE. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002;106:1777-1782.
227. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, Patel A, Cass A, Neal B, Poulter N, Mogensen CE, Cooper M, Marre M, Williams B, Hamet P, Mancia G, Woodward M, MacMahon S, Chalmers J. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1813-1821.
228. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375:2073-2081.
229. Zanchetti A, Hansson L, Dahlöf B, Elmfeldt D, Kjeldsen S, Kollock R, Larochelle P, McInnesGT, 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.
230. 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.
231. De Leeuw PW, Thijs L, Birkenhager WH, Voyakis SM, Efstratopoulos AD, Fagard RH, Leonetti G, Nachev C, Petrie JC, Rodicio JL, Rosenfeld JJ, Sarti C, Staessen JA. 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.
232. Segura J, Ruilope LM, Zanchetti A. On the importance of estimating renal function for cardiovascular risk assessment. *J Hypertens* 2004;22:1635-1639.
233. 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. Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;144:172-180.
234. Breslin DJ, Gifford RW Jr., Fairbairn JF 2nd, Kearns TP. Prognostic importance of ophthalmoscopic findings in essential hypertension. *JAMA* 1966;195:335-338.
235. Frant R, Groen J. Prognosis of vascular hypertension; a 9 year follow-up study of 418 cases. *Arch Intern Med (Chic)* 1950;85:727-750.
236. Wong TY, Mitchell P. Hypertensive retinopathy. *N Engl J Med* 2004;351:2310-2317.
237. Sairenchi T, Iso H, Yamagishi K, Irie F, Okubo Y, Gunji J, Muto T, Ota H. Mild retinopathy is a risk factor for cardiovascular mortality in Japanese with and without hypertension: the Ibaraki Prefectural Health Study. *Circulation* 2011;124:2502-2511.
238. Mollentze WF, Stulting AA, Steyn AF. Ophthalmoscopy vs. non-mydriatic fundus photography in the detection of diabetic retinopathy in black patients. *S Afr Med J* 1990;78:248-250.
239. Dimmitt SB, West JN, Eames SM, Gibson JM, Gosling P, LittlerWA. Usefulness of ophthalmoscopy in mild to moderate hypertension. *Lancet* 1989;1:1103-1106.
240. van den Born BJ, Hulsman CA, Hoekstra JB, Schlingemann RO, van Montfrans GA. Value of routine funduscopy in patients with hypertension: systematic review. *BMJ* 2005;331:73.
241. McGeechan K, Liew G, Macaskill P, Irwig L, Klein R, Klein BE, Wang JJ, Mitchell P, Vingerling JR, de Jong PT, Wittteman JC, Breteler MM, Shaw J, Zimmet P, WongTY. Prediction of incident stroke events based on retinal vessel caliber: a systematic review and individual-participant meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2009;170:1323-1332.
242. 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.

243. 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.
244. Cuspidi C, Meani S, Salerno M, Fusi V, Severgnini B, Valerio C, Catini E, Esposito A, Magrini F, Zanchetti A. Retinal microvascular changes and target organ damage in untreated essential hypertensives. *J Hypertens* 2004;22:2095-2102.
245. Hubbard LD, Brothers RJ, King WN, Clegg LX, Klein R, Cooper LS, Sharrett AR, Davis MD, Cai J. Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ophthalmology* 1999;106:2269-2280.
246. Ikram MK, de Jong FJ, Vingerling JR, Witteman JC, Hofman A, Breteler MM, de Jong PT. Aretinal arteriolar venular diameters associated with markers for cardiovascular disorders? The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45: 2129-2134.
247. Wong TY, Knudtson MD, Klein R, Klein BE, Meuer SM, Hubbard LD. Computer-assisted measurement of retinal vessel diameters in the Beaver Dam Eye Study: methodology, correlation between eyes and effect of refractive errors. *Ophthalmology* 2004;111:1183-1190.
248. Sun C, Liew G, Wang JJ, Mitchell P, Saw SM, Aung T, Tai ES, Wong TY. Retinal vascular caliber, blood pressure and cardiovascular risk factors in an Asian population: the Singapore Malay Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:1784-1790.
249. Lehmann MV, Schmieder RE. Remodeling of retinal small arteries in hypertension. *Am J Hypertens* 2011;24:1267-1273.
250. 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.
251. de Leeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M, Witteman JC, Hofman A, van Gijn J, Breteler MM. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain* 2002;125:765-772.
252. Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurology* 2007;6:611-619.
253. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Couper DJ, Klein BE, Liao DP, Hubbard LD, Mosley TH. Cerebral white matter lesions, retinopathy and incident clinical stroke. *JAMA* 2002;288:67-74.
254. Buyck JF, Dufouil C, Mazoyer B, Maillard P, Ducimetiere P, Alperovitch A, Bousser MG, Kurth T, Tzourio C. Cerebral white matter lesions are associated with the risk of stroke but not with other vascular events: the 3-City Dijon Study. *Stroke* 2009;40:2327-2331.
255. Kearney-Schwartz A, Rossignol P, Bracard S, Felblinger J, Fay R, Boivin JM, Lecompte T, Lacollet P, Benetos A, Zannad F. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints. *Stroke* 2009;40: 1229-1236.
256. Henskens LH, van Oostenbrugge RJ, Kroon AA, Hofman PA, Lodder J, de Leeuw PW. Detection of silent cerebrovascular disease refines risk stratification of hypertensive patients. *J Hypertens* 2009;27:846-853.
257. Stewart R, Xue QL, Masaki K, Petrovitch H, Ross GW, White LR, Launer LJ. Change in blood pressure and incident dementia: a 32-year prospective study. *Hypertension* 2009;54:233-240.
258. 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.
259. 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.
260. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994; 50:272-298.
261. Devereux RB, Wachtell K, Gerds 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.
262. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlof B, Devereux RB, de Faire U, Fyhrquist J, 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.
263. Sytkowski PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Secular trends in long-term sustained hypertension, long-term treatment and cardiovascular mortality. The Framingham Heart Study 1950 to 1990. *Circulation* 1996;93:697-703.
264. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Rocella EJ. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-1252.
265. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical re-appraisal. *J Hypertens* 2009;27:923-934.
266. Medical Research Council Working Party. MRC trial on treatment of mild hypertension: principal results. *Br Med J* 1985;291:97-104.
267. Management Committee. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. *Lancet* 1980;1:1261-1267.
268. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. 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.
269. Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005;23:2157-2172.
270. Zhang Y, Zhang X, Liu L, Zanchetti A. Is a systolic blood pressure target 140 mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized FEVER trial. *Eur Heart J* 2011;32:1500-1508.
271. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension (CG127): clinical management of primary hypertension in adults. <http://www.nice.org.uk/guidance/CG127>.
272. Zanchetti A. Bottom blood pressure or bottom cardiovascular risk? How far can cardiovascular risk be reduced? *J Hypertens* 2009;27:1509-1520.
273. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, Artinian NT, Bakris G, Brown AS, Ferdinand KC, Ann Forciea M, Frishman WH, Jaigobin C, Kostis JB, Mancia G, Oparil S, Ortiz E, Reisin E, Rich MW, Schocken DD, Weber MA, Wesley DJ. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists and European Society of Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2037-2114.
274. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002;61:1086-1097.
275. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE sub-study. *Lancet* 2000;355: 253-259.
276. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370:829-840.
277. DREAM Trial Investigators. Effects of ramipril and rosiglitazone on cardiovascular and renal outcomes in people with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: results of the Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication (DREAM) trial. *Diabetes Care* 2008;31:1007-1014.
278. The NAVIGATOR study Group. Effect of Valsartan on the Incidence of Diabetes and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2010;362:1477-1490.
279. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)* 1995;108:710-717.
280. Arima H, Chalmers J, Woodward M, Anderson C, Rodgers A, Davis S, MacMahon S, Neal B. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens* 2006;24:1201-1208.
281. Czernichow S, Zanchetti A, Turnbull F, Barzi F, Ninomiya T, Kengne AP, Lambers Heerspink HJ, Perkovic V, Huxley R, Arima H, Patel A, Chalmers J, Woodward M, MacMahon S, Neal B. The effects of blood pressure reduction and of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events according to baseline blood pressure: meta-analysis of randomized trials. *J Hypertens* 2011;29:4-16.
282. Thompson AM, Hu T, Eshelbrenner CL, Reynolds K, He J, Bazzano LA. Antihypertensive treatment and secondary prevention of cardiovascular disease events among persons without hypertension: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305:913-922.
283. Sipahi I, Swaminathan A, Natesan V, Debanne SM, Simon DI, Fang JC. Effect of antihypertensive therapy on incident stroke in cohorts with prehypertensive blood pressure levels: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2012;43: 432-440.
284. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:b1665.
285. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, Weber MA, Michelson EL, Karioti N, Black HR, Grimm RHJ, Messerli EH, Oparil S, Schork MA. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin receptor blocker. *N Engl J Med* 2006;354:1685-1697.
286. Luders S, Schrader J, Berger J, Unger T, Zidek W, Bohn M, Middeke M, Motz W, Lubcke C, Gansz A, Brokamp L, Schmieder RE, Trenkwalder P, Haller H, Dominiak P. The PHARAO Study: prevention of hypertension with the angiotensin converting enzyme inhibitor ramipril in patients with high normal blood pressure: a prospective, randomized, controlled prevention trial of the German Hypertension League. *J Hypertens* 2008;26:1487-1496.
287. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-1898.
288. JATOS Study Group. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertens Res* 2008;31: 2115-2127.
289. Oghihara T, Saruta T, Rakugi H, Matsuoka H, Shimamoto K, Shimada K, Imai Y, Kikuchi K, Ito S, Eto T, Kimura G, Imaizumi T, Takishita S, Ueshima H. Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension Study. *Hypertension* 2010;56: 196-202.
290. 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. *HOT Study Group. Lancet* 1998;351:1755-1762.
291. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H, Camel G, Davis BR, Frost PH, Gonzalez N, Guthrie G, Oberman A, Rutan GH, Stamler J. Effect of

- diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Co-operative Research Group. *JAMA* 1996;276:1886-1892.
292. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, Fletcher AE, Forette F, Goldhaber A, Palatini P, Sarti C, Fagard R. Effects of calciumchannel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999;340:677-684.
  293. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 1998;317:703-713.
  294. Reboldi G, Gentile G, Angeli F, Ambrosio G, Mancina G, Verdecchia P. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73,913 patients. *J Hypertens* 2011;29:1253-1269.
  295. The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-1585.
  296. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-1041.
  297. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P, Bornstein N, Chan BP, Chen ST, Cunha L, Dahlof B, De Keyser J, Donnan GA, Estol C, Gorelick P, Gu V, Hermansson K, Hilbrich L, Kaste M, Lu C, Machnig T, Pais P, Roberts R, Skvortsova V, Teal P, Toni D, VanderMaelen C, Voigt T, Weber M, YoonBW. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008;359:1225-1237.
  298. The European Trial 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.
  299. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, Berman L, Shi H, Buebendorf E, Topol EJ. 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.
  300. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GB, Miller ME, Riley W. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation* 2000;102:1503-1510.
  301. 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. 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.
  302. The PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;351:2058-2068.
  303. Lewis JB. Blood pressure control in chronic kidney disease: is less really more? *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1086-1092.
  304. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggliola AW, Hunsicker L, Kusek JW, Striker G. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994;330:877-884.
  305. 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. 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.
  306. Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, Ganeva M, Ene-Iordache B, Turturro M, Lesti M, Perticucci E, Chakarski IN, Leonardi D, Garini G, Sessa A, Basile C, Alpa M, Scanziani R, Sorba G, Zoccali C, Remuzzi G. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (RELIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:939-946.
  307. Sarnak MJ, Greene T, Wang X, Beck G, Kusek JW, Collins AJ, Levey AS. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 2005;142:342-351.
  308. Appel LJ, Wright JT Jr, Greene T, Agodoa LY, Astor BC, Bakris GL, Cleveland WH, Charleston J, Contreras G, Faulkner ML, Gabbai FB, Gassman JJ, Hebert LA, Jamerson KA, Kopple JD, Kusek JW, Lash JP, Lea JP, Lewis JB, Lipkowitz MS, Massry SG, Miller ER, Norris K, Phillips RA, Pogue VA, Randall OS, Rostand SG, Smogorzewski MJ, Toto RD, Wang X. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010;363:918-929. 309. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I. 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.
  310. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-869.
  311. The ESCAPE Trial Group. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med* 2009;361:1639-1650.
  312. Arguedas JA, Perez MI, Wright JM. Treatment blood pressure targets for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD004349.
  313. Upadhyay A, Earley A, Haynes SM, Uhlig K. Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Ann Intern Med* 2011;154:541-548.
  314. Zanchetti A. Blood pressure targets of antihypertensive treatment: up and down the J-shaped curve. *Eur Heart J* 2010;31:2837-2840.
  315. 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. *BMJ* 2000;321:412-419.
  316. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau JL, Drury PL, Esatjies E, Hricik D, Pohl M, Raz I, Vanhille P, Wiegmann TB, Wolfe BM, Locatelli F, Goldhaber SZ, Lewis EJ. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2170-2179.
  317. Messerli FH, Mancina 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.
  318. Sleight P, Redon J, Verdecchia P, Mancina G, Gao P, Fagard R, Schumacher H, Weber M, Bohm M, Williams B, Pogue J, Koon T, Yusuf S. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J Hypertens* 2009;27:1360-1369.
  319. Okin PM, Hille DA, Kjeldsen SE, Dahlof B, Devereux RB. Impact of lower achieved blood pressure on outcomes in hypertensive patients. *J Hypertens* 2012;30: 802-810.
  320. Boutitie F, Gueyffier F, Pocock S, Fagard R, Boissel JP. 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.
  321. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Celis H, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Leonetti G, Tuomilehto J, Yodfat Y. On-treatment diastolic blood pressure and prognosis in systolic hypertension. *Arch Intern Med* 2007;167:1884-1891.
  322. Bangalore S, Messerli FH, Wun C, Zuckerman AL, DeMicco D, Kostis JB, LaRosa JC, Treating to New Targets Steering Committee and Investigators. J-Curve revisited: an analysis of the Treating to New Targets (TNT) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53: A217.
  323. Bangalore S, Qin J, Sloan S, Murphy SA, Cannon CP. What is the optimal blood pressure in patients after acute coronary syndromes?: Relationship of blood pressure and cardiovascular events in the PRavastatinOR atorVastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI) 22 trial. *Circulation* 2010;122:2142-2151.
  324. Mancina G, Schumacher H, Redon J, Verdecchia P, Schmieder R, Jennings G, Yusuf K, Ryden L, Liu GL, Teo K, Sleight P, Yusuf S. Blood pressure targets recommended by guidelines and incidence of cardiovascular and renal events in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET). *Circulation* 2011;124:1727-1736.
  325. Ovbagele B, Diener HC, Yusuf S, Martin RH, Cotton D, Vinisko R, Donnan GA, Bath PM. Level of systolic blood pressure within the normal range and risk of recurrent stroke. *JAMA* 2011;306:2137-2144.
  326. Redon J, Mancina G, Sleight P, Schumacher H, Gao P, Pogue J, Fagard R, Verdecchia P, Weber M, Bohm M, Williams B, Yusuf K, Teo K, Yusuf S. Safety and efficacy of low blood pressures among patients with diabetes: subgroup analyses from the ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial). *J Am Coll Cardiol* 2012;59:74-83.
  327. Bangalore S, Kumar S, Lobbach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation* 2011;123:2799-2810.
  328. Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F, de Simone G, Achilli A, Ganau A, Mureddu G, Pede S, Maggioni AP, Lucci D, Reboldi G. Usual vs. tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial. *Lancet* 2009;374:525-533.
  329. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr., Januszewicz A, Katayama S, Menne J, Mimran A, Rabelink TJ, Ritz E, Ruilope LM, Rump LC, Viberti G. ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011;364:907-917.
  330. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, Snapinn S, Harris KE, Aurup P, Edelman JM, Dahlof B. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan vs. atenolol: The Losartan Intervention for Endpoint reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Circulation* 2003;108: 684-690.
  331. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, Wang X, Maggioni A, Budaj A, Chaitiraphan S, Dickstein K, Keltai M, Metsarinen K, Oto A, Parkhomenko A, Piegas LS, Svendsen TL, Teo KK, Yusuf S. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008;372: 547-553.
  332. Zanchetti A, Mancina G. Longing for clinical excellence: a critical outlook into the NICE recommendations on hypertension management: is nice always good? *J Hypertens* 2012;30:660-668.
  333. Mancina G, Parati G, Bilo G, Gao P, Fagard R, Redon J, Czuriga I, Polak M, Ribeiro JM, Sanchez R, Trimarco B, Verdecchia P, van Mieghem W, Teo K, Sleight P, Yusuf S. Ambulatory Blood Pressure Values in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET). *Hypertension* 2012;60: 1400-1406.
  334. Staessen JA, Byttebier G, Buntinx F, Celis H, O'Brien ET, Fagard R. Antihypertensive treatment based on conventional or ambulatory blood pressure measurement. A randomized controlled trial. *Ambulatory Blood Pressure Monitoring and Treatment of Hypertension Investigators. JAMA* 1997;278:1065-1072.



335. Staessen JA, Den Hond E, Celis H, Fagard R, Keary L, Vandenhoven G, O'Brien ET. Antihypertensive treatment based on blood pressure measurement at home or in the physician's office: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:955-964.
336. Verberk WJ, Kroon AA, Lenders JW, Kessels AG, van Montfrans GA, Smit AJ, van der Kuy PH, Nelemans PJ, Rennenberg RJ, Grobbee DE, Beltman FW, Joore MA, Brunenberg DE, Dirksen C, Thien T, de Leeuw PW. Self-measurement of blood pressure at home reduces the need for antihypertensive drugs: a randomized, controlled trial. *Hypertension* 2007;50:1019-1025.
337. Elmer PJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Simons-Morton D, Stevens VJ, Young DR, Lin PH, Champagne C, Harsha DW, Svetkey LP, Ard J, Brantley PJ, Proschan MA, Erlinger TP, Appel LJ. Effects of comprehensive lifestyle modification on diet, weight, physical fitness and blood pressure control: 18-month results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;144:485-495.
338. Frisoli TM, Schmieder RE, Grodzicki T, Messerli FH. Beyond salt: lifestyle modifications and blood pressure. *Eur Heart J* 2011;32:3081-3087.
339. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook JV, Williams B, Ford GA. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2006;24:215-233.
340. Groppelli A, Omboni S, Parati G, Mancia G. Blood pressure and heart rate response to repeated smoking before and after beta-blockade and selective alpha 1 inhibition. *J Hypertens* 1990;8(Suppl 5):S35-40.
341. Groppelli A, Giorgi DM, Omboni S, Parati G, Mancia G. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *J Hypertens* 1992;10:495-499.
342. 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.
343. Guild SJ, McBryde FD, Malpas SC, Barrett CJ. High dietary salt and angiotensin II chronically increase renal sympathetic nerve activity: a direct telemetric study. *Hypertension* 2012;59:614-620.
344. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, Aban I, Husain S, Dell'Italia LJ, Calhoun DA. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension* 2009;54:475-481.
345. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G. Effects of low-sodium diet vs. high-sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol and triglyceride (Cochrane Review). *Am J Hypertens* 2012;25:1-15.
346. He FJ, MacGregor GA. How far should salt intake be reduced? *Hypertension* 2003; 42:1093-1099.
347. Bibbins-Domingo K, Chertoff GM, Coxson PG, Moran A, Lightwood JM, Pletcher MJ, Goldman L. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2010;362:590-599.
348. He FJ, MacGregor GA. Salt reduction lowers cardiovascular risk: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2011;378:380-382.
349. Taylor RS, Ashton KE, Moxham T, Hooper L, Ebrahim S. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials (Cochrane review). *Am J Hypertens* 2011;24:843-853.
350. He FJ, Burnier M, Macgregor GA. Nutrition in cardiovascular disease: salt in hypertension and heart failure. *Eur Heart J* 2011;32:3073-3080.
351. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, Buring JE, Rexrode KM, Kumanyika SK, Appel LJ, Whelton PK. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ* 2007;334:885-888.
352. O'Donnell MJ, Mente A, Smyth A, Yusuf S. Salt intake and cardiovascular disease: why are the data inconsistent? *Eur Heart J* 2013;34:1034-1040.
353. Cobiac LJ, Vos T, Veerman JL. Cost-effectiveness of interventions to reduce dietary salt intake. *Heart* 2010;96:1920-1925.
354. 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.
355. Cushman WC, Cutler JA, Hanna E, Bingham SF, Follmann D, Harford T, Dubbert P, Allender PS, Dufour M, Collins JF, Walsh SM, Kirk GF, Burg M, Felicetta JV, Hamilton BP, Katz LA, Perry HM Jr., Willenbring ML, Lakshman R, Hamburger RJ. Prevention and Treatment of Hypertension Study (PATHS): effects of an alcohol treatment program on blood pressure. *Arch Intern Med* 1998;158: 1197-1207.
356. Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2009;169:659-669.
357. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010;92:1189-1196.
358. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventós RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Martínez-González MA; the PREDIMED Study Investigators. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279-1290.
359. Rivas M, Garay RP, Escanero JF, Cia P Jr., Cia P, Alda JO. Soy milk lowers blood pressure in men and women with mild to moderate essential hypertension. *J Nutr* 2002; 132:1900-1902.
360. Blumenthal JA, Babyak MA, Hinderliter A, Watkins LL, Craighead L, Lin PH, Caccia C, Johnson J, Waugh R, Sherwood A. Effects of the DASH diet alone and in combination with exercise and weight loss on blood pressure and cardiovascular biomarkers in men and women with high blood pressure: the ENCORE study. *Arch Intern Med* 2010;170:126-135.
361. Stessen M, Kühle C, Hensrad D, Erwin PJ, MuradMH. The effect of coffee consumption on blood pressure and the development of hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2012;30:2245-2254.
362. Romero R, Bonet J, de la Sierra A, Aguilera MT. Undiagnosed obesity in hypertension: clinical and therapeutic implications. *Blood Press* 2007;16:347-353.
363. 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.
364. Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; 373:1083-1096.
365. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013;309:71-82.
366. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD003817.
367. Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Schmid CH, Lau J. Long-term nonpharmacological weight loss interventions for adults with pre-diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD005270.
368. Jordan J, Yumuk V, Schlaich M, Nilsson PM, Zahorska-Markiewicz B, Grassi G, Schmieder RE, Engeli S, Finer N. Joint statement of the European Association for the Study of Obesity and the European Society of Hypertension: obesity and difficult to treat arterial hypertension. *J Hypertens* 2012;30:1047-1055.
369. Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms and cardiovascular risk factors. *Hypertension* 2005; 46:667-675.
370. Leitzmann MF, Park Y, Blair A, Ballard-Barbash R, Mouw T, Hollenbeck AR, Schatzkin A. Physical activity recommendations and decreased risk of mortality. *Arch Intern Med* 2007;167:2453-2460.
371. Rossi A, Dikareva A, Bacon SL, Daskalopoulou SS. The impact of physical activity on mortality in patients with high blood pressure: a systematic review. *J Hypertens* 2012;30:1277-1288.
372. Fagard RH. Physical activity, fitness, mortality. *J Hypertens* 2012;30:1310-1312.
373. Fagard RH. Exercise therapy in hypertensive cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2011;53:404-411.
374. Molmen-Hansen HE, Stolen T, Tjonna AE, Aamot IL, Ekeberg IS, Tyldum GA, Wisloff U, Ingul CB, Stoylen A. Aerobic interval training reduces blood pressure and improves myocardial function in hypertensive patients. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:151-160.
375. Cornelissen VA, Fagard RH, Coeckelberghs E, Vanhees L. Impact of resistance training on blood pressure and other cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension* 2011;58:950-958.
376. Vanhees L, Geladas N, Hansen D, Koudi E, Niebauer J, Reiner Z, Cornelissen V, Adamopoulos S, Prescott E, Börjesson M, Bjarnason-Wehrens B, Björnstad HH, Cohen-Solal A, Conraads V, Corrado D, De Sutter J, Doherty P, Doyle F, Dugmore D, Ellingsen Ø, Fagard R, Giada F, Gielen S, Hager A, Halle M, Heidbüchel H, Jegier A, Mazic S, McGee H, Mellwig KP, Mendes M, Mezzani A, Pattyn N, Pelliccia A, Piepoli M, Rauch B, Schmidt-Trucksäss A, Takken T, van Buuren F, Vanuzzo D. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular risk factors: recommendations from the EACPR. Part II. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:1005-1033.
377. Huisman M, Kunst AE, Mackenbach JP. Inequalities in the prevalence of smoking in the European Union: comparing education and income. *Prev Med* 2005;40: 756-764.
378. Yarlioglus M, Kaya MG, Ardic I, Calapkorur B, Dogdu O, Akpek M, Ozdogru M, Mazic S, McGee H, Mellwig KP, Mendes M, Mezzani A, Pattyn N, Pelliccia A, Piepoli M, Rauch B, Schmidt-Trucksäss A, Takken T, van Buuren F, Vanuzzo D. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular risk factors: recommendations from the EACPR. Part II. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:1005-1033.
379. 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.
380. 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.
381. Mancia G, Groppelli A, Di Rienzo M, Castiglioni P, Parati G. Smoking impairs baroreflex sensitivity in humans. *Am J Physiol* 1997;273:H1555-1560.
382. 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.
383. 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.
384. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1994;309:901-911.
385. 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.
386. 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.
387. Lancaster T, Stead L. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD000165.
388. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD006103.
389. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD000031.
390. Hajek P, Stead LF, West R, Jarvis M, Lancaster T. Relapse prevention interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD003999.
391. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, Weiss NS. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003;289:2534-2544.

392. Costanzo P, Perrone-Filardi P, Petretta M, Marciano C, Vassallo E, Gargiulo P, Paolillo S, Petretta A, Chiariello M. Calcium channel blockers and cardiovascular outcomes: a meta-analysis of 175,634 patients. *J Hypertens* 2009;27:1136-1151.
393. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, Brugts JJ, Fox K, Mourad JJ, Boersma E. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. *Eur Heart J* 2012;33:2088-2097.
394. 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.
395. 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.
396. Wiyongse CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Mbenin A, Opie LH. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Nov 14;11:CD002003.doi
397. Bradley HA, Wiyongse CS, Volmink VA, Mayosi BM, Opie LH. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first line therapy for hypertension? *J Hypertens* 2006;24:2131-2141.
398. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, Hughes AD, Thurston H, O'Rourke M. 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.
399. Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, Laurent S. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. *Hypertension* 2010;55: 1314-1322.
400. Silvestri A, Galetta P, Cerquetani E, Marazzi G, Patrizi R, Fini M, Rosano GM. Report of erectile dysfunction after therapy with beta-blockers is related to patient knowledge of side-effects and is reversed by placebo. *Eur Heart J* 2003;24:1928-1932.
401. Sharma AM, Pischon T, Hardt S, Kruz I, Luft FC. Hypothesis: Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: A systematic analysis. *Hypertension* 2001;37:250-254.
402. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007;369:201-207.
403. Zanchetti A, Hennig M, Baurecht H, Tang R, Cuspidi C, Carugo S, Mancina G. Prevalence and incidence of the metabolic syndrome in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) and its relation with carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 2007;25:2463-2470.
404. Boutouyrie P, Bussy C, Hayoz D, Hengstler J, Dartois N, Laloux B, Brunner H, Laurent S. Local pulse pressure and regression of arterial wall hypertrophy during long-term antihypertensive treatment. *Circulation* 2000;101:2601-2606.
405. Dhakam Z, Yasmin, McEniery CM, Burton T, Brown MJ, Wilkinson JB. A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2008;26: 351-356.
406. Kampus P, Serg M, Kals J, Zagura M, Muda P, Karu K, Zilmer M, Eha J. Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness. *Hypertension* 2011;57:1122-1128.
407. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messeri FH, Phillips RA, Raskin P, Wright JT Jr, Oakes R, Lukas MA, Anderson KM, Bell DS. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2227-2236.
408. Celik T, Ilyisoy A, Kursaklioglu H, Kardesoglu E, Kilic S, Turhan H, Yilmaz MI, Ozcan O, Yaman H, Isik E, Fici F. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. *J Hypertens* 2006;24:591-596.
409. Stears AJ, Woods SH, Watts MM, Burton TJ, Graggaber J, Mir FA, Brown MJ. A double-blind, placebo-controlled, crossover trial comparing the effects of amiloride and hydrochlorothiazide on glucose tolerance in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2012;59:934-942.
410. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kober L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwitzer J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A, ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33:1787-1847.
411. Rutten FH, Zuithoff NP, Halk F, Grobbee DE, Hoes AW. Beta-Blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2010;170:880-887.
412. Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. A co-operative study. *JAMA* 1977;237:255-261.
413. Arterial hypertension. Report of a WHO expert committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1978;7:56.
414. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupta J, Gattlin M, Velazquez EJ. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417-2428.
415. Zanchetti A. Hypertension meta-analyses: first rank evidence or second hand information? *Nat Rev Cardiol* 2011;7:249-251.
416. Messeri FH, Makani H, Benjo A, Romero J, Alviar C, Bangalore S. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring. A meta-analysed of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:590-600.
417. Roush GC, Halford TR, Guddati AK. Chlorthalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: systematic review and network meta-analyses. *Hypertension* 2012;59:1110-1117.
418. Dorsch MP, Gillespie BW, Erickson SR, Bleske BE, Weder AB. Chlorthalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: a retrospective cohort analysis. *Hypertension* 2011;57:689-694.
419. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-717.
420. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11-21.
421. 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.
422. Zanchetti A. Calcium channel blockers in hypertension. In Black HR, Elliott WJ (eds). *Hypertension, a companion to Braunwald Heart Disease*. Elsevier 2012, chap 22:204-218.
423. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Aulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Neminen M, O'Brien E, Ostergren J. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required vs. atenolol adding bendroflumethiazide as required in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial- Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:895-906.
424. Strauss MH, Hall AS. Do angiotensin receptor blockers increase the risk of myocardial infarction? Angiotensin Receptor Blockers May increase risk of Myocardial Infarction: Unraveling the ARB-MI Paradox. *Circulation* 2006;114:838-854.
425. Sipahi I, DeBanne SM, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet Oncology* 2010;11:627-636.
426. ARB Trialists collaboration. Effects of telmisartan, irbesartan, valsartan, candesartan and losartan on cancers in 15 trials enrolling 138,769 individuals. *J Hypertens* 2011;29:623-635.
427. Volpe M, Azizi M, Danser AH, Nguyen G, Ruilope LM. Twisting arms to angiotensin receptor blockers/antagonists: the turn of cancer. *Eur Heart J* 2011;32:19-22.
428. 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.
429. 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.
430. Littlejohn TW 3rd, Trenkwalder P, Hollanders G, Zhao Y, Liao W. Long-term safety, tolerability and efficacy of combination therapy with aliskiren and amlodipine in patients with hypertension. *Curr Med Res Opin* 2009;25:951-959.
431. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008;358:2433-2446.
432. Seed A, Gardner R, McMurray J, Hillier C, Murdoch D, MacFadyen R, Bobillier A, Mann J, McDonagh T. Neurohumoral effects of the new orally active renin inhibitor, aliskiren, in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007;9:1120-1127.
433. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJV, de Zeeuw D, Haffer SM, Solomon SD. Cardiorenal endpoints in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2204-2213.
434. Gheorghiadu M, Böhm M, Greene SJ, Fonarow GC, Lewis EF, Zannad F, Solomon SD, Baschiera F, Botha J, Hua TA, Gimpelewicz CR, Jaumon X, Lesogor A, Maggioni AP for the ASTRONAUT Investigators and Co-ordinators. Effect of Aliskiren on Postdischarge Mortality and Heart Failure Readmissions Among Patients Hospitalized for Heart Failure. The ASTRONAUT Randomized Trial. *JAMA* 2013;309:1125-1135.
435. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure and episodic hypertension. *Lancet* 2010;375:895-905.
436. Mancina G, Messeri F, Bakris G, Zhou Q, Champion A, Pepine CJ. Blood pressure control and improved cardiovascular outcomes in the International Verapamil SR-Trandolapril Study. *Hypertension* 2007;50:299-305.
437. Mancina G, Facchetti R, Parati G, Zanchetti A. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability, Carotid Atherosclerosis and Cardiovascular Events in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. *Circulation* 2012;126:569-578.
438. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, Poulter NR, Sever PS. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurology* 2010;9:469-480.
439. Webb AJ, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on inter-individual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:906-915.
440. Webb AJ, Rothwell PM. Effect of dose and combination of antihypertensives on inter-individual blood pressure variability: a systematic review. *Stroke* 2011;42: 2860-2865.
441. Mancina G, Facchetti R, Parati G, Zanchetti A. Visit-to-visit blood pressure variability in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis: methodological

- aspects and effects of antihypertensive treatment. *J Hypertens* 2012;30:1241-1251.
442. Zanchetti A. Wars, war games and dead bodies on the battlefield: variations on the theme of blood pressure variability. *Stroke* 2011;42:2722-2724.
  443. Mancia G, Zanchetti A. Choice of antihypertensive drugs in the European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines: specific indications rather than ranking for general usage. *J Hypertens* 2008;26:164-168.
  444. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2008;336:1121-1123.
  445. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Eur Heart J* 2008;29:2669-2680.
  446. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy vs. monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009;122:290-300.
  447. Corrao G, Parodi A, Zamboni A, Heiman F, Filippi A, Cricelli C, Merlino L, Mancia G. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens* 2010;28:1584-1590.
  448. ALLHAT officers and co-ordinators 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.
  449. SHEP Co-operative 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.
  450. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, Trenkwalder P, Zanchetti A. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003;21: 875-886.
  451. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollery CT, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuomilehto J, Zanchetti A. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997;350:757-764.
  452. Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *J Hypertens* 1998;16: 1823-1829.
  453. Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *BMJ* 1986;293:1145-1151.
  454. Dahlöf 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.
  455. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, Luomanmaki K, Dahlöf B, de Faire U, Morlin C, Karlberg BE, Wester PO, Björck 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.
  456. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh J, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schrok 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.
  457. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrius F, Ibsen H, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oprial 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.
  458. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB, Neaton JD, Grimm RH Jr, Hansson L, Lacourcière Y, Muller J, Sleight P, Weber MA, Williams G, Wittes J, Zanchetti A, Anders RJ. CONVINCE Trial group. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003;289:2073-2082.
  459. 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.
  460. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf 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.
  461. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Sylversten JO, Lanke J, de Faire U, Dahlöf 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.
  462. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006;24:3-10.
  463. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-1559.
  464. Matsui Y, Eguchi K, O'Rourke MF, Ishikawa J, Miyashita H, Shimada K, Kario K. Differential effects between a calcium channel blocker and a diuretic when used in combination with angiotensin II receptor blocker on central aortic pressure in hypertensive patients. *Hypertension* 2009;54:716-723.
  465. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010;55:399-407.
  466. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the association between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001;23:1296-1310.
  467. Indian Polycap Study (TIPS). Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double blind, randomised trial. *Lancet* 2009;373:1341-1351.
  468. 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 therapy in older patients with sustained and nonsustained systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Circulation* 2000;102:1139-1144.
  469. Björklund K, Lind L, Zethelius B, Andren B, Lithell H. Isolated ambulatory hypertension predicts cardiovascular morbidity in elderly men. *Circulation* 2003;107: 1297-1302.
  470. Amery A, Birkenhager W, Brixko P, Bulpitt C, Clement D, Deruyttere M, De Schaepe-dryver A, Dollery C, Fagard R, Forette F, Handy R, Joossens JV, Lund-Johansen P, Petrie J, Tuomilehto J. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet* 1985;1: 1349-1354.
  471. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party. *BMJ* 1992;304:405-412.
  472. Sundstrom J, Neovius M, Tynelius P, Rasmussen F. Association of blood pressure in late adolescence with subsequent mortality: cohort study of Swedish male conscripts. *BMJ* 2011;342:d643473.
  473. Melloni C, Berger JS, Wang TY, Gunes F, Stebbins A, Pieper KS, Dolor RJ, Douglas PS, Mark DB, Newby LK. Representation of women in randomized clinical trials of cardiovascular disease prevention. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes* 2010;3:135-142.
  474. Blauwet LA, Hayes SN, McManus D, Redberg RF, Walsh MN. Low rate of sex-specific result reporting in cardiovascular trials. *Mayo Clin Proc* 2007;82:166-170.
  475. Gueyffier F, Bouittie F, Boissel JP, Pocock S, Coope J, Cutler J, Ekblom T, Fagard R, Friedman L, Perry M, Prineas R, Schron E. Effect of antihypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men. A meta-analysis of individual patient data from randomized, controlled trials. The INDANA Investigators. *Ann Intern Med* 1997;126:761-767.
  476. 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.
  477. Chasan-Taber L, Willett WC, Manson JE, 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.
  478. Athobari J, Gansevoort RT, Visser ST, de Jong PE, de Jong-van den Berg LT. The impact of hormonal contraceptives on blood pressure, urinary albumin excretion and glomerular filtration rate. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63:224-231.
  479. Oelkers WH. Drospirenone in combination with estrogens: for contraception and hormone replacement therapy. *Climacteric* 2005;8(Suppl 3):19-27.
  480. Martinez F, Ramirez I, Perez-Campos E, Latorre K, Lete I. Venous and pulmonary thromboembolism and combined hormonal contraceptives. Systematic review and meta-analysis. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2012;17:7-29.
  481. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of moderate alcohol consumption and the risk of coronary disease and stroke in women. *N Engl J Med* 1988;319:267-273.
  482. Dunn N, Thorogood M, Faragher B, de Caestecker L, MacDonald TM, McCollum C, Thomas S, Mann R. Oral contraceptives and myocardial infarction: results of the MICA case-control study. *BMJ* 1999;318:1579-1583.
  483. Tanis BC, van den Bosch MA, Kemmeren JM, Cats VM, Helmerhorst FM, Algra A, van der Graaf Y, Rosendaal FR. Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;345:1787-1793.
  484. Margolis KL, Adami HO, Luo J, Ye W, Weidert E. A prospective study of oral contraceptive use and risk of myocardial infarction among Swedish women. *Fertility and Sterility* 2007;88:310-316.
  485. Chakhtoura Z, Canonic M, Gompel A, Scarabin PY, Plu-Bureau G. Progestogen-only contraceptives and the risk of acute myocardial infarction: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1169-1174.
  486. Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: A meta-analysis. *JAMA* 2000;284:72-78.
  487. Chan WS, 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.
  488. Baillargeon JP, McClish DK, Essah PA, Nestler JE. Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3863-3870.
  489. Gronich N, Lavi I, Rennett G. Higher risk of venous thrombosis associated with drospirenone-containing oral contraceptives: a population-based cohort study. *CMAJ* 2011;183:e1319-e1325.
  490. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Lokkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *BMJ* 2012;344:e2990. doi:10.1136/bmj.
  491. Shufelt CL, Bairey Merz CN. Contraceptive hormone use and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:221-231.

492. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 3.<sup>a</sup> ed. Ginebra: World Health Organization; 2004.
493. Lubianca JN, Moreira LB, Gus M, Fuchs FD. Stopping oral contraceptives: an effective blood pressure-lowering intervention in women with hypertension. *J Hum Hypertens* 2005;19:451-455.
494. ACOG Committee on practice bulletin - Gynecology ACOG practice bulletin. No. 73: Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *Obstet Gynecol* 2006;107:1453-1472.
495. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, Newby LK, Pina IL, Roger VL, Shaw LJ, Zhao D, Beckie TM, Bushnell C, D'Armiento J, Kris-Etherton PM, Fang J, Ganiats TG, Gomes AS, Gracia CR, Haan CK, Jackson EA, Judelson DR, Kelepouris E, Lavie CJ, Moore A, Nussmeier NA, Ofili E, Oparil S, Ouyang P, Pinn VW, Sherif K, Smith SC Jr., Sopko G, Chandra-Strobus N, Urbina EM, Vaccarino V, Wenger NK. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women: 2011 update: a guideline from the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 2011;57: 1404-1423.
496. Collins P, Rosano G, Casey C, Daly C, Gambacciani M, Hadji P, Kaaja R, Mikkola T, Palacios S, Preston R, Simon T, Stevenson J, Stramba-Badiale M. Management of cardiovascular risk in the peri-menopausal woman: a consensus statement of European cardiologists and gynaecologists. *Eur Heart J* 2007;28:2028-2040.
497. MueckAO, Seeger H. Effect of hormone therapy on BP in normotensive and hypertensive postmenopausal women. *Maturitas* 2004;49: 189-203.
498. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM, Gibbs JS, Gohlke-Baerwolf C, Gorenek B, Iung B, Kirby M, Maas AH, Morais J, Nihoyannopoulos P, Pieper PG, Presbitero P, Roos-Hesslink JW, Schaufelberger M, Seeland U, Torracca L, Bax J, Auricchio A, Baumgartner H, ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:3147-3197.
499. Hypertension in pregnancy. The management of hypertensive disorders during pregnancy. NICE Clinical Guidelines. No. 107. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). London: RCOG Press, August 2010.
500. Abalos E, Duley L, SteynDW, Henderson-Smart DJ. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD002252.
501. Kuklina EV, Tong X, Bansil P, George MG, CallaghanWM. Trends in pregnancy hospitalizations that included a stroke in the United States from 1994 to 2007: reasons for concern? *Stroke* 2011;42:2564-2570.
502. Martin JN Jr., Thigpen BD, Moore RC, Rose CH, Cushman J, May W. Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure. *Obstet Gynecol* 2005;105:246-254.
503. Duley L, Henderson-Smart D, Knight M, King J. Antiplatelet drugs for prevention of pre-eclampsia and its consequences: systematic review. *BMJ* 2001;322:329-333.
504. RossiAC, Mullin PM. Prevention of pre-eclampsia with low-dose aspirin or vitamins C and E in women at high or low risk: a systematic review with meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;158:9-16.
505. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, Forest JC, Giguere Y. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116: 402-414.
506. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;335:974.
507. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devereaux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. *Am Heart J* 2008;156:918-930.
508. Beulens JW, Patel A, Vingerling JR, Cruickshank JK, Hughes AD, Stanton A, Lu J, McG Thom SA, Grobbee DE, Stolk RP. Effects of blood pressure lowering and intensive glucose control on the incidence and progression of retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009;52: 2027-2036.
509. Chaturvedi N, Porta M, Klein R, Orchard T, Fuller J, Parving HH, Bilous R, Sjolie AK. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebocontrolled trials. *Lancet* 2008;372:1394-1402.
510. Watkins PJ, Edmonds ME. Diabetic autonomic failure: Oxford: University Press; 1999.
511. Cederholm J, Gudbjornsdottir S, Eliasson B, Zethelius B, Eeg-Olofsson K, Nilsson PM. Blood pressure and risk of cardiovascular disease in type 2 diabetes: further findings from the Swedish National Diabetes Register (NDR-BP-II). *J Hypertens* 2012;30:2020-2030.
512. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, Bavry AA, Denardo SJ, Bakris GL, Pepine CJ. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA* 2010; 304:61-68.
513. Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BM. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet* 2007;369:1208-1219.
514. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120: 1640-1645.
515. Benetos A, Thomas F, Pannier B, Bean K, Jengo B, Guize L. All-cause and cardiovascular mortality using the different definitions of metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2008;102:188-191.
516. Nilsson PM, Engstrom G, Hedblad B. The metabolic syndrome and incidence of cardiovascular disease in non-diabetic subjects: a population-based study comparing three different definitions. *Diabet Med* 2007;24:464-472.
517. 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.
518. Shafi T, Appel LJ, Miller ER 3rd, Klag MJ, Parekh RS. Changes in serum potassium mediate thiazide-induced diabetes. *Hypertension* 2008;52:1022-1029.
519. 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. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-1350.
520. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
521. Parati G, Lombardi C, Hedner J, Bonsignore MR, Grote L, Tkacova R, Levy P, Riha R, Bassetti C, Narkiewicz K, Mancia G, McNicholas WT. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (Co-operation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea. *J Hypertens* 2012;30:633-646.
522. Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension* 2007; 50:417-423.
523. Alajimi M, Mulgrew AT, Fox J, Davidson W, Schulzer M, Mak E, Ryan CF, Fleetham J, Choi P, Ayas NT. Impact of continuous positive airway pressure therapy on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lung* 2007;185:67-72.
524. Mo L, He QY. [Effect of long-term continuous positive airway pressure ventilation on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome: a meta-analysis of clinical trials]. *Zhonghua yi xue za zhi* 2007;87:1177-1180.
525. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, DeWeerd S, Poppe K, Dupont A, Velkeniers B. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Intern Med* 2007;167:757-764.
526. Kasiakogias A, Tsoufis C, Thomopoulos C, Aragiannis D, Alchanatis M, Tousoulis D, Papademetriou V, Floras JS, Stefanadis C. Effects of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with obstructive sleep apnea: a 3-year follow-up. *J Hypertens* 2013;31:352-360.
527. Barbe F, Duran-Cantolla J, Sanchez-de-la-Torre M, Martinez-Alonso M, Carmona C, Barcelo A, Chiner E, Masa JF, Gonzalez M, Marin JM, Garcia-Rio F, Diaz de Atauri J, Teran J, Mayos M, de la Pena M, Monasterio C, del Campo F, Montserrat JM. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:2161-2168.
528. Marin JM, Agustí A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, Barbe F, Vicente E, Wei Y, Nieto FJ, Jelic S. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA* 2012;307:2169-2176.
529. Zanchetti A. What should be learnt about the management of obstructive sleep apnea in hypertension? *J Hypertens* 2012;30:669-670.
530. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Stamler J. End-stage renal disease in African-American and white men. 16-year MRFIT findings. *JAMA* 1997; 277:1293-1298.
531. Yano Y, Fujimoto S, Sato Y, Konta T, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T. Association between prehypertension and chronic kidney disease in the Japanese general population. *Kidney Int* 2012;81:293-299.
532. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, de Zeeuw D, Shahinfar S, Toto R, Levey AS. 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.
533. Heerspink HJ, Ninomiya T, Zoungas S, de Zeeuw D, Grobbee DE, Jardine MJ, Gallagher M, Roberts MA, Cass A, Neal B, Perkovic V. Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009;373: 1009-1015.
534. Lea J, Greene T, Hebert L, Lipkowitz M, Massry S, Middleton J, Rostand SG, Miller E, Smith W, Bakris GL. The relationship between magnitude of proteinuria reduction and risk of end-stage renal disease: results of the African American study of kidney disease and hypertension. *Arch Intern Med* 2005;165:947-953.
535. 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.
536. Schmieder RE, Mann JF, Schumacher H, Gao P, Mancia G, Weber MA, McQueen M, Koon T, Yusuf S. Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1353-1364.
537. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008;148:30-48.

538. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Iliev IP, Chirchichiu C, Rubis N, Gherardi G, Ene-Iordache B, Gaspari F, Perna A, Cravedi P, Bossi A, Trevisan R, Motterlini N, Remuzzi G. Effects of verapamil added-on trandolapril therapy in hypertensive type 2 diabetes patients with microalbuminuria: the BENEDICT-B randomized trial. *J Hypertens* 2011;29:207-216.
539. Bakris GL, Serafidis PA, Weir MR, Dalhof B, Pitt B, Jamerson K, Velazquez EJ, Staikos-Byrne L, Kelly RY, Shi V, Chiang YT, Weber MA; ACCOMPLISH Trial Investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375: 1173-1181.
540. Pisoni R, Acelajado MC, Cartmill FR, Dudenbostel T, Dell'Italia LJ, Cofield SS, Oparil S, Calhoun DA. Long-term effects of aldosterone blockade in resistant hypertension associated with chronic kidney disease. *J Hum Hypertens* 2012;26: 502-506.
541. Levin NW, Kotanko P, Eckardt KU, Kasiske BL, Chazot C, Cheung AK, Redon J, Wheeler DC, Zoccali C, London GM. Blood pressure in chronic kidney disease stage 5D-report from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes controversies conference. *Kidney Int* 2010;77:273-284.
542. Potter JF, Robinson TG, Ford GA, Mistri A, James M, Chernova J, Jagger C. Controlling hypertension and hypotension immediately post-stroke (CHHIPS): a randomised, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Lancet Neurology* 2009;8:48-56.
543. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Berger J, Zidek W, Treib J, Einhaupl K, Diener HC, Dominiak P. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003;34:1699-1703.
544. Sandset EC, Bath PM, Boysen G, Jatuzis D, Korv J, Luders S, Murray GD, Richter PS, Roine RO, Terent A, Thijs V, Berge E. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet* 2011;377:741-750.
545. Fuentes Patarroyo SX, Anderson C. Blood Pressure Lowering in Acute Phase of Stroke. Latest Evidence and Clinical Implication. *Ther Adv Chronic Dis* 2012;3: 163-171.
546. Gueyffier F, Boissel JP, Boutitie F, Pocock S, Coope J, Cutler J, Ekblom T, Fagard R, Friedman L, Kerlikowski K, Perry M, Prineas R, Schron E. Effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke. Gathering the evidence. The INDANA (INdividual Data ANalysis of Antihypertensive intervention trials) Project Collaborators. *Stroke* 2007;28:2557-2562.
547. 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 nifedipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005;36: 1218-1226.
548. Reboldi G, Angeli F, Cavallini C, Gentile G, Mancia G, Verdecchia P. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. *J Hypertens* 2008; 26:1282-1289.
549. Ninomiya T, Ohara T, Hirakawa Y, Yoshida D, Doi Y, Hata J, Kanba S, Iwaki T, Kiyohara Y. Midlife and late-life blood pressure and dementia in Japanese elderly: the Hisayama study. *Hypertension* 2011;58:22-28.
550. Peters R, Beckett N, Forette F, Tuomilehto J, Clarke R, Ritchie C, Waldman A, Walton I, Poulter R, MaS, Comsa M, Burch L, Fletcher A, Bulpitt C. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurology* 2008;7:683-689.
551. Dufouil C, Godin O, Chalmers J, Coskun O, McMahon S, Tzourio-Mazoyer N, Bousser MG, Anderson C, Mazoyer B, Tzourio C. Severe cerebral white matter hypersensitivities predict severe cognitive decline in patients with cerebrovascular disease history. *Stroke* 2009;40:2219-2221.
552. Godin O, Tzourio C, Maillard P, Mazoyer B, Dufouil C. Antihypertensive treatment and change in blood pressure are associated with the progression of white matter lesion volumes: the Three-City (3C)-Dijon Magnetic Resonance Imaging Study. *Circulation* 2011;123:266-273.
553. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Liu L. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-952.
554. Prospective Study Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009;373: 1083-1096.
555. Borghi C, Bacchelli S, Degli Esposti D, Bignamini A, Magnani B, Ambrosioni E. Effects of the administration of an angiotensin converting enzyme inhibitor during the acute phase of myocardial infarction in patients with arterial hypertension. SMILE Study Investigators. *Survival of Myocardial Infarction Long Term Evaluation*. *Am J Hypertens* 1999;12:665-672.
556. Gustafsson F, Kober L, Torp-Pedersen C, Hildebrand P, Ottosen MM, Sonne B, Carlsen J. Long-term prognosis after acute myocardial infarction in patients with a history of arterial hypertension. *Eur Heart J* 1998;4:588-594.
557. Tocci G, Sciarretta S, Volpe M. Development of heart failure in recent hypertension trials. *J Hypertens* 2008;26:1477-1486.
558. Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:1174-1183.
559. Raphael CE, Whinnett ZI, Davies JE, Fontana M, Ferenczi EA, Manisty CH, Mayet J, Francis DP. Quantifying the paradoxical effect of higher systolic blood pressure on mortality in chronic heart failure. *Heart* 2009;95:56-62.
560. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Anderson S, Donovan M, Iverson E, Staiger C, Ptaszynska A. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008;359:2456-2467.
561. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorennek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31: 2369-2429.
562. Grundvold I, Skretteberg PT, Liestol K, Erikssen G, Kjeldsen SE, Arnesen H, Erikssen J, Bodegard J. Upper normal blood pressures predict incident atrial fibrillation in healthy middle-aged men: a 35-year follow-up study. *Hypertension* 2012;59: 198-204.
563. Manolis AJ, Rosei EA, Coca A, Cifkova R, Erdine SE, Kjeldsen S, Lip GY, Narkiewicz K, Parati G, Redon J, Schmieder R, Tsioufis C, Mancia G. Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention and treatment. Position paper of the Working Group 'Hypertension Arrhythmias and Thrombosis' of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2012;30:239-252.
564. Hart RG, Pearce LA, Aquilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146: 857-867.
565. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012;33:2719-274.
566. Arima H, Anderson C, Omae T, Woodward M, MacMahon S, Mancia G, Bousser MG, Tzourio C, Rodgers A, Neal B, Chalmers J. Effects of blood pressure lowering on intracranial and extracranial bleeding in patients on antithrombotic therapy: the PROGRESS trial. *Stroke* 2012;43:1675-1677.
567. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, Olsen MH, Hornestam B, Dahlöf 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 with atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:712-719.
568. Schmieder RE, Kjeldsen SE, Julius S, McInnes GT, Zanchetti A, Hua TA. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial. *J Hypertens* 2008;26:403-411.
569. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667-1675.
570. 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.
571. 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. 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.
572. The Active I Investigators. Irbesartan in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:928-938.
573. Tveit A, Grundvold I, Olufsen M, Seljeflot I, Abdelnoor M, Arnesen H, Smith P, Candesartan in the prevention of relapsing atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2007;120: 85-91.
574. The GISSI-AF Investigators. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:1606-1617.
575. Goette A, Schon N, Kirchhof P, Breithardt G, Fetsch T, Hausler KG, Klein HU, Steinbeck G, Wegscheider K, Meinertz T. Angiotensin II-antagonist in paroxysmal atrial fibrillation (ANTIPAF) trial. *Circulation Arrhythmia and Electrophysiology* 2012;5: 43-51.
576. Schneider MP, Hua TA, Bohm M, Wachtell K, Kjeldsen SE, Schmieder RE. Prevention of atrial fibrillation by renin-angiotensin system inhibition: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2299-2307.
577. Nasr IA, Bouzamondo A, Hulot JS, Dubourg O, Le Heuzey JY, Lechat P. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2007;28:457-462.
578. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Shi H, Vincent J, Pitt B. EMPHASIS-HF Study Investigators. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59: 1598-1603.
579. Schaefer BA, Schneider C, Jick SS, Conen D, Osswald S, Meier CR. Risk for incident atrial fibrillation in patients who receive antihypertensive drugs: a nested casecontrol study. *Ann Intern Med* 2010;152:78-84.
580. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies. *Hypertension* 2009;54:1084-1091.
581. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, Gallus G, Veglia F, Mancia G, Ventura A, Baggio G, Sampieri L, Lubba P, Sperti G, Magni A. 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.
582. OngKT, Delorme S, Pannier B, Safar ME, Benetos A, Laurent S, Boutouyrie P. Aortic stiffness is reduced beyond blood pressure lowering by short-term and long-term antihypertensive treatment: a meta-analysis of individual data in 294 patients. *J Hypertens* 2011;29:1034-1042.

583. Shahin Y, Khan JA, Chetter I. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on arterial stiffness and wave reflections: a meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *Atherosclerosis* 2012;221:18–33.
584. Karalliedde J, Smith A, DeAngelis L, Mirenda V, Kandra A, Botha J, Ferber P, Viberti G. Valsartan improves arterial stiffness in type 2 diabetes independently of blood pressure lowering. *Hypertension* 2008;51:1617–1623.
585. Ait Oufella H, Collin C, Bozec E, Ong KT, Laloux B, Boutouyrie P, Laurent S. Longterm reduction in aortic stiffness: a 5.3 year follow-up in routine clinical practice. *J Hypertens* 2010;28:2336–2340.
586. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001;103:987–992.
587. Singer DR, Kite A. Management of hypertension in peripheral arterial disease: does the choice of drugs matter? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;35:701–708.
588. 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.
589. Paravastu SC, Mendonca DA, da Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38:66–70.
590. Radack K, Deck C. Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1991;151:1769–1776.
591. Dong JY, Zhang YH, Qin LQ. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease: meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1378–1385.
592. Gupta BP, Murad MH, Clifton MM, Prokop L, Nehra A, Kopecky SL. The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2011;171:1797–1803.
593. Manolis A, Doumas M. Sexual dysfunction: the 'prima ballerina' of hypertension-related quality-of-life complications. *J Hypertens* 2008;26:2074–2084.
594. Pickering TG, Shepherd AM, Puddey I, Glasser DB, Orazem J, Sherman N, Mancina G. Sildenafil citrate for erectile dysfunction in men receiving multiple antihypertensive agents: a randomized controlled trial. *Am J Hypertens* 2004;17:1135–1142.
595. Scranton RE, Lawler E, Botteman M, Chittamooru S, Gagnon D, Lew R, Harnett J, Gaziano JM. Effect of treating erectile dysfunction on management of systolic hypertension. *Am J Cardiol* 2007;100:459–463.
596. Ma R, Yu J, Xu D, Yang L, Lin X, Zhao F, Bai F. Effect of felodipine with irbesartan or metoprolol on sexual function and oxidative stress in women with essential hypertension. *J Hypertens* 2012;30:210–216.
597. Fagard RH. Resistant hypertension. *Heart* 2012;98:254–261.
598. Dela Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P, Oliveras A, Ruilope LM. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2011;57:171–174.
599. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Maragolis KL, O'Connor PJ, Selby JV, Ho PM. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation* 2012;125:1635–1642.
600. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003–2008. *Hypertension* 2011;57:1076–1080.
601. Mantero F, Mattarello MJ, Albiger NM. Detecting and treating primary aldosteronism: primary aldosteronism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007;115:171–174.
602. 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.
603. Yakovlevitch M, Black HR. Resistant hypertension in a tertiary care clinic. *Arch Intern Med* 1991;151:1786–1792.
604. Zannad F. Aldosterone antagonist therapy in resistant hypertension. *J Hypertens* 2007;25:747–750.
605. Lane DA, Shah S, Beevers DG. Low-dose spironolactone in the management of resistant hypertension: a surveillance study. *J Hypertens* 2007;25:891–894.
606. Vaclavik J, Sedlak R, Plachy M, Navratil K, Plasek J, Jarkovsky J, Vaclavik T, Husar R, Kocianova E, Taborsky M. Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertension* 2011;57:1069–1075.
607. Chapman N, Chang CL, Dahlof B, Sever PS, Wedel H, Poulter NR. Effect of doxazosin gastrointestinal therapeutic system as third-line antihypertensive therapy on blood pressure and lipids in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Circulation* 2008;118:42–48.
608. Bobrie G, Frank M, Azizi M, Peyrard S, Boutouyrie P, Chatellier G, Laurent S, Menard J, Plouin PF. Sequential nephron blockade vs. sequential renin-angiotensin system blockade in resistant hypertension: a prospective, randomized, open blinded endpoint study. *J Hypertens* 2012;30:1656–1664.
609. Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN, Pimenta E, Aban I, Oparil S, Calhoun DA. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone and persistent intravascular volume expansion. *Arch Intern Med* 2008;168:1159–1164.
610. Lijnen P, Staessen J, Fagard R, Amery A. Increase in plasma aldosterone during prolonged captopril treatment. *Am J Cardiol* 1982;49:1561–1563.
611. Weber MA, Black H, Bakris G, Krum H, Linas S, Weiss R, Linseman JV, Wiens BL, Warren MS, Lindholm LH. A selective endothelin-receptor antagonist to reduce blood pressure in patients with treatment-resistant hypertension: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;374:1423–1431.
612. Bakris GL, Lindholm LH, Black HR, Krum H, Linas S, Linseman JV, Arterburn S, Sager P, Weber M. Divergent results using clinic and ambulatory blood pressures: report of a darusentan-resistant hypertension trial. *Hypertension* 2010;56:824–830.
613. Laurent S, Schlaich M, Esler M. New drugs procedures and devices for hypertension. *Lancet* 2012;380:591–600.
614. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, Sanchez L, Kroon AA, Schafer J, de Leeuw PW, Sica DA. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled rheos pivotal trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:765–773.
615. Bakris GL, Nadim MK, Haller H, Lovett EG, Schafer JE, Bisognano JD. Baroreflex activation therapy provides durable benefit in patients with resistant hypertension: results of long-term follow-up in the Rheos Pivotal Trial. *J Am Soc Hypertens* 2012;6:152–158.
616. Hoppe UC, Brandt MC, Wachter R, Beige J, Rump LC, Kroon AA, Cates AW, Lovett EG, Haller H. Minimally invasive system for baroreflex activation therapy chronically lowers blood pressure with pacemaker-like safety profile: results from the Barostim Neo trial. *J Am Soc Hypertens* 2012;6:270–276.
617. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, Kapelak B, Walton A, Sievert H, Thambar S, Abraham WT, Esler M. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009;373:1275–1281.
618. Simplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011;57:911–917.
619. Simplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Simplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:1903–1909.
620. Krum H, Barman N, Schlaich M, Sobotka P, Esler M, Mahfoud F, Böhm M, Dunlap M, Sadowski J, Bartus K, Kapelak B, Rocha-Singh KJ, Katholi RE, Witkowski A, Kadziela J, Januszewicz A, Prejbisz A, Walton AS, Sievert H, Id D, Wunderlich N, Whitbourn R, Rump LC, Vonend O, Saleh A, Thambar S, Nanra R, Zeller T, Erglis A, Sagic D, Boskovic S, Brachmann J, Schmidt M, Wenzel UO, Bart BA, Schmieder RE, Scheiner D, Borgel J, Straley C. Long-term follow up of catheterbased renal sympathetic denervation for resistant hypertension confirms durable blood pressure reduction. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(13s1):E1704–E1704. doi: 10.1016/S0735-1097(12)61705-7.
621. Geisler BP, Egan BM, Cohen JT, Garner AM, Akehurst RL, Esler MD, Pietsch JB. Cost-effectiveness and clinical effectiveness of catheter-based renal denervation for resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1271–1277.
622. Esler M, Lambert G, Jennings G. Regional norepinephrine turnover in human hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1989;11(Suppl 1):75–89.
623. Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Lanfranchi A, Mancina G. Baroreflex Control of sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension. *Hypertension* 1998;31:68–72.
624. Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R, Turri C, Bolla GB, Mancina G. Adrenergic and reflex abnormalities in obesity-related hypertension. *Hypertension* 2000;36:538–542.
625. Stella A, Zanchetti A. Functional role of renal afferents. *Physiol Rev* 1991;71:659–682.
626. DiBona GF, Kopp UC. Neural control of the renal function. *Physiol Rev* 1997;77:75–197.
627. Doumas M, Anyfanti P, Bakris G. Should ambulatory blood pressure monitoring be mandatory for future studies in resistant hypertension: a perspective. *Hypertension* 2012;30:874–876.
628. Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, Schirmer SH, Erdmann E, Böhm M, Hoppe UC. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:901–909.
629. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, Ukena C, Cremers B, Brandt MC, Hoppe UC, Vonend O, Rump LC, Sobotka PA, Krum H, Esler M, Böhm M. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Circulation* 2011;123:1940–1946.
630. Mahfoud F, Cremers B, Janker J, Link B, Vonend O, Ukena C, Linz D, Schmieder R, Rump LC, Kindermann I, Sobotka PA, Krum H, Scheller B, Schlaich M, Laufs U, Böhm M. Renal haemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension* 2012;60:419–424.
631. Schmieder RE, Redon J, Grassi G, Kjeldsen SE, Mancina G, Narkiewicz K, Parati G, Ruilope L, van de Borne P, Tsioufis C. ESH position paper: renal denervation: an interventional therapy of resistant hypertension. *J Hypertens* 2012;30:837–841.
632. Frank H, Heusser K, Geiger H, Fahlbusch R, Naraghi R, Schobel HP. Temporary reduction of blood pressure and sympathetic nerve activity in hypertensive patients after microvascular decompression. *Stroke* 2009;40:47–51.
633. Zhang Y, Zhang X, Liu L, Wang Y, Tang X, Zanchetti A. FEVER Study Group. Higher cardiovascular risk and impaired benefit of antihypertensive treatment in hypertensive patients requiring additional drugs on top of randomized therapy: is adding drugs always beneficial? *J Hypertens* 2012;30:2202–2212.
634. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, Jia Y, Brunner HR, Zappe DH, Hua TA, McInnes GT, Schork A, Mancina G, Zanchetti A. Cardiovascular outcomes in hypertensive patients: comparing single-agent therapy with combination therapy. *J Hypertens* 2012;30:2213–2222.
635. Lane DA, Lip GY, Beevers DG. Improving survival of malignant hypertension patients over 40 years. *Am J Hypertens* 2009;22:1199–1204.
636. Gosse P, Coulon P, Papaioannou G, Litalien J, Lemetayer P. Impact of malignant arterial hypertension on the heart. *J Hypertens* 2011;29:798–802.

637. Gonzalez R, Morales E, Segura J, Ruilope LM, Praga M. Long-term renal survival in malignant hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3266–3272.
638. Casadei B, Abuzeid H. Is there a strong rationale for deferring elective surgery in patients with poorly controlled hypertension? *J Hypertens* 2005;23:19–22.
639. Manolis AJ, Erdine S, Borghi C, Tsioufisk. Perioperative screening and management of hypertensive patients. *European Society of Hypertension Scientific Newsletter* 2010; 11:2.
640. Pearce JD, Craven BL, Craven TE, Piercy KT, Stafford JM, Edwards MS, Hansen KJ. Progression of atherosclerotic renovascular disease: A prospective population based study. *J Vasc Surg* 2006;44:955–962.
641. Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001;344:431–442.
642. Gray BH, Olin JW, Childs MB, Sullivan TM, Bacharach JM. Clinical benefit of renal artery angioplasty with stenting for the control of recurrent and refractory congestive heart failure. *Vasc Med* 2002;7:275–279.
643. Wheatley K, Ives N, Gray R, Kalra PA, Moss JG, Baigent C, Carr S, Chalmers N, Eadington D, Hamilton G, Lipkin G, Nicholson A, Scoble J. Revascularization vs. medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2009;361:1953–1962.
644. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, Young WF Jr., Montori VM. Case detection, diagnosis and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3266–3281.
645. Sawka AM, Young WF, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, Leibson C, van Heerden JA. Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery. *Ann Intern Med* 2001;135:258–261.
646. Rossi GP, Bolognesi M, Rizzoni D, Seccia TM, Piva A, Porteri E, Tiberio GA, Giulini SM, Agabiti-Rosei E, Pessina AC. Vascular remodeling and duration of hypertension predict outcome of adrenalectomy in primary aldosteronism patients. *Hypertension* 2008;51:1366–1371.
647. Parthasarathy HK, Menard J, White WB, Young WF Jr., Williams GH, Williams B, Ruilope LM, McInnesGT, Connell JM, MacDonald TM. A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism. *J Hypertens* 2011;29:980–990.
648. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, Descamps OS, Fisher E, Kovanev P, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Nordestgaard BG, Ray KK, Reiner Z, Taskinen M-R, Tokgözoğlu L, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF and for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management *Eur Heart J* 2011;32:1345–1361.
649. 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. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149–1158.
650. ALLHATofficers and co-ordinators for the ALLHAT collaborative research group. The antihypertensive and lipid lowering treatment to prevent heart attack trial. 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.
651. Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, Wedel H. ASCOT Investigators. Antihypertensive therapy and the benefits of atorvastatin in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: lipid-lowering arm extension. *J Hypertens* 2009;27:947–954.
652. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr., Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ. JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195–2207.
653. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen M-R, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman J, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Perrone Filardi P, Riccardi G, Storey RF, Wood D. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) *Eur Heart J* 2011;32:1769–1818.
654. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670–1681.
655. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Sillesen H, Simonovic 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.
656. Taylor F, Ward K, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Casas JP, Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Jan 19:CD004816.
657. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglionni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373:1849–1860.
658. Jardine MJ, Ninomiya T, Perkovic V, Cass A, Turnbull F, Gallagher MP, Zoungas S, Lambers Heerspink HJ, Chalmers J, Zanchetti A. Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease: a post-hoc subgroup analysis of a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:956–965.
659. Rothwell PM, Price JF, Fowkes FG, Zanchetti A, Roncaglionni MC, Tognoni G, Lee R, Belch JF, Wilson M, Mehta Z, Meade TW. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *Lancet* 2012;379: 1602–1612.
660. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643–2653.
661. Polak JF, Backlund JY, Cleary PA, Harrington AP, O'Leary DH, Lachin JM, Nathan DM. DCCT/EDIC Research Group. Progression of carotid artery intima-media thickness during 12 years in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) study. *Diabetes* 2011;60:607–613.
662. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group Intensive blood-glucose control with sulphphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352: 837–853.
663. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854–865.
664. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560–2572.
665. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Ismail-Beigi F, Buse JB, Goff DC Jr., Probstfield JL, Cushman WC, Ginsberg HN, Bigger JT, Grimm RH Jr., Byington RP, Rosenberg YD, Friedewald WT. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011;364:818–828.
666. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129–139.
667. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, Erqou S, Sattar N. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009;373:1765–1772.
668. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, Evans GW, Gerstein HC, Holman RR, Moritz TE, Neal BC, Ninomiya T, Patel AA, Paul SK, Travert F, Woodward M. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:2288–2298.
669. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen C, Wetterslev J. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2011;343:d6898.
670. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centred approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012;55:1577–1596.
671. Ferrannini E, Solini A. SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects. *Nature Rev Endocrinol* 2012;8:495–502.
672. ESC/EASD Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases, *Eur Heart J* 2013; doi:10.1093/eurheartj/ehf108.
673. Birtwhistle R, Godwin MS, Delva MD, Casson RI, Lam M, MacDonald SE, Seguin R, Ruhland L. Randomised equivalence trial comparing three month and six month follow up of patients with hypertension by family practitioners. *BMJ* 2004;328:204.
674. Clark CE, Smith LF, Taylor RS, Campbell JL. Nurse led interventions to improve control of blood pressure in people with hypertension: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3995.
675. Niiranen TJ, Hanninen MR, Johansson J, Reunanen A, Jula AM. Home-measured blood pressure is a stronger predictor of cardiovascular risk than office blood pressure: the Finn-Home study. *Hypertension* 2010;55:1346–1351.
676. Bray EP, Holder R, Mant J, McManus RJ. Does self-monitoring reduce blood pressure? Meta-analysis with meta-regression of randomized controlled trials. *Ann Med* 2010;42:371–386.
677. McManus RJ, Mant J, Bray EP, Holder R, Jones MI, Greenfield S, Kaambwa B, Banting M, Bryan S, Little P, Williams B, Hobbs FD. Telemonitoring and selfmanagement in the control of hypertension (TASMINH2): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:163–172.
678. Gupta AK, McGlone M, Greenway FL, Johnson WD. Prehypertension in disease-free adults: a marker for an adverse cardiometabolic risk profile. *Hypertens Res* 2010;33:905–910.
679. Thompson AM, Hu T, Eshelbrenner CL, Reynolds K, He J, Bazzano LA. Antihypertensive treatment and secondary prevention of cardiovascular disease events among persons without hypertension: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305:913–922.
680. 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. 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.
681. Viera AJ, Bangura F, Mitchell CM, Cerna A, Sloane P. Do physicians tell patients they have prehypertension? *J Am Board Family Med* 2011;24:117–118.
682. Faria C, Wenzel M, Lee KW, Corderre K, Nichols J, Belletti DA. An narrative review of clinical inertia: focus on hypertension. *J Am Soc Hypert* 2009;3:267–276.
683. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2004;22:11–19.
684. Muesan ML, Salvetti M, Pains A, Monteduro C, Galbassini G, Bonzi B, Poisa P, Belotti E, Agabiti Rosei C, Rizzoni D, Castellano M, Agabiti Rosei E. Inappropriate

- left ventricular mass changes during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension* 2007;49:1077-1083.
685. Okin PM, Oikarinen L, Viitasalo M, Toivonen L, Kjeldsen SE, Nieminen MS, Edelman JM, Dahlöf B, Devereux RB. Serial assessment of the electrocardiographic strain pattern for prediction of new-onset heart failure during antihypertensive treatment: the LIFE study. *Eur J Heart Fail* 2011;13:384-391.
686. 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.
687. Olsen MH, Wachtell K, Ibsen H, Lindholm LH, Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Oikarinen L, Okin PM. Reductions in albuminuria and in electrocardiographic left ventricular hypertrophy independently improve prognosis in hypertension: the LIFE study. *J Hypertens* 2006;24:775-781.
688. 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.
689. Costanzo P, Perrone-Filardi P, Vassallo E, Paolillo S, Cesarano P, Brevetti G, Chiariello M. Does carotid intima-media thickness regression predict reduction of cardiovascular events? A meta-analysis of 41 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:2006-2020.
690. Goldberg ZD, Valle JA, Dandekar VK, Chan PS, Ko DT, Nallamothu BK. Are changes in carotid intima-media thickness related to risk of nonfatal myocardial infarction? A critical review and meta-regression analysis. *Am Heart J* 2010;160: 701-714.
691. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Voelzke H, Tuomainen TP, Sander D, Plichart, Catapano AL, Robertson CM, Kiechi S, Rundek T, Desvarieux M, Lind L, Schmid C, DasMahapatra P, Gao L, Wiegelbauer K, Bots ML, Thompson SG; PROG-IMT Study Group. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet*;379:2053-2062.
692. Bots ML, Taylor AJ, Kastelein JJ, Peters SA, den Ruijter HM, Tegeler CH, Baldassarre D, Stein JH, O'Leary DH, Revkun JH, Grobbee DE. Rate of exchange in carotid intima-media thickness and vascular events: meta-analyses can not solve all the issues. A point of view. *J Hypertens* 2012;30:1690-1696.
693. 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.
694. Reiner Z, Sonicki Z, Tedeschi-Reiner E. Physicians' perception, knowledge and awareness of cardiovascular risk factors and adherence to prevention guidelines: the PERCRO-DOC survey. *Atherosclerosis* 2010; 213:598-603.
695. 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.
696. 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.
697. Benetos A, Thomas F, Bean KE, Guize L. Why cardiovascular mortality is higher in treated hypertensives vs. subjects of the same age, in the general population. *J Hypertens* 2003;21:1635-1640.
698. Redon J, Cea-Calvo L, Lozano JV, Marti-Canales JC, Llisterri JL, Aznar J, Gonzalez-Esteban J. Differences in blood pressure control and stroke mortality across Spain: the Prevencion de Riesgo de Ictus (PREV-ICTUS) study. *Hypertension* 2007;49:799-805.
699. Kotseva K, Wood D, DeBacker G, DeBacquer D, Pyorala K, Keil U. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II and III surveys in eight European countries. *Lancet* 2009;373:929-940.
700. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, Goto S, Liao CS, Richard AJ, Rother J, Wilson PW. International prevalence, recognition and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006;295:180-189.
701. Cooper-DeHoff RM, Handberg EM, Mancia G, Zhou Q, Champion A, Legler UF, Pepine CJ. INVEST revisited: review of findings from the International Verapamil SR-Trandolapril Study. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009;7:1329-1340.
702. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002;360:1347-1360.
703. Banegas JR, Segura J, Ruilope LM, Luque M, Garcia-Robles R, Campo C, Rodriguez-Artalejo F, Tamargo J. Blood pressure control and physician management of hypertension in hospital hypertension units in Spain. *Hypertension* 2004; 43:1338-1344.
704. Corrao G, Zambon A, Parodi A, Poluzzi E, Baldi I, Merlino L, Cesana G, Mancia G. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly treated patients: a population-based study in Italy. *J Hypertens* 2008;26:819-824.
705. Lee JK, Grace KA, Taylor AJ. Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure and low-density lipoprotein cholesterol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:2563-2571.
706. Gale NK, Greenfield S, Gill P, Gutridge K, Marshall T. Patient and general practitioner attitudes to taking medication to prevent cardiovascular disease after receiving detailed information on risks and benefits of treatment: a qualitative study. *BMC Family Practice* 2011;12:59.
707. Shanti M, Maribel S. *Hypertension* World Health Organization; 2003. p. 98-104.
708. Krousel-Wood M, Joyce C, Holt E, Muntner P, Webber LS, Morisky DE, Frohlich ED, Re RN. Predictors of decline in medication adherence: results from the cohort study of medication adherence among older adults. *Hypertension* 2011;58:804-810.
709. Corrao G, Parodi A, Nicotra F, Zambon A, Merlino L, Cesana G, Mancia G. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J Hypertens* 2011;29:610-618.
710. Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, Filippi A, Sessa E, Immordino V, Borghi C, Brignoli O, Caputi AP, Cricelli C, Mantovani LG. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation* 2009;120:1598-1605.
711. Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, Urquhart J, Burnier M. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ* 2008;336:1114-1117.
712. Redon J, Coca A, Lazaro P, Aguilar MD, Cabanas M, Gil N, Sanchez-Zamorano MA, Aranda P. Factors associated with therapeutic inertia in hypertension: validation of a predictive model. *J Hypertens* 2010;28:1770-1777.
713. Luders S, Schrader J, Schmieder RE, Smolka W, Wegscheider K, Bestehorn K. Improvement of hypertension management by structured physician education and feedback system: cluster randomized trial. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17: 271-279.
714. De Rivas B, Barrios V, Redon J, Calderon A. Effectiveness of an Interventional Program to Improve Blood Pressure Control in Hypertensive Patients at High Risk for Developing Heart Failure: HEROIC study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2010;12:335-344.
715. Guthrie B, Inkster M, Fahey T. Tackling therapeutic inertia: role of treatment data in quality indicators. *BMJ* 2007;335:542-544.
716. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001;23:1296-1310.
717. Ashworth M, Medina J, Morgan M. Effect of social deprivation on blood pressure monitoring and control in England: a survey of data from the quality and outcomes framework. *BMJ* 2008;337:a2030.
718. Serumaga B, Ross-Degnan D, Avery AJ, Elliott RA, Majumdar SR, Zhang F, Soumerai SB. Effect of pay for performance on the management and outcomes of hypertension in the United Kingdom: interrupted time series study. *BMJ* 2011; 342:d108.
719. Campbell SM, Reeves D, Kontopantelis E, Sibbald B, Roland M. Effects of pay for performance on the quality of primary care in England. *N Engl J Med* 2009;361: 368-378.
720. Fahey T, Schroeder K, Ebrahim S. Educational and organisational interventions used to improve the management of hypertension in primary care: a systematic review. *Br J Gen Pract* 2005;55:875-882.
721. Weingarten SR, Henning JM, Badamgarav E, Knight K, Hasselblad V, Gano A Jr, Ofman JJ. Interventions used in disease management programs for patients with chronic illness-which ones work? Meta-analysis of published reports. *BMJ* 2002;325:925.
722. Carter BL, Bosworth HB, Green BB. The hypertension team: the role of the pharmacist, nurse and teamwork in hypertension therapy. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012;14:51-65.
723. Chodosh J, Morton SC, Mojica W, Maglione M, Suttrop MJ, Hilton L, Rhodes S, Shekelle P. Meta-analysis: chronic disease self-management programs for older adults. *Ann Intern Med* 2005;143:427-438.
724. Carter BL, Rogers M, Daly J, Zheng S, James PA. The potency of team-based care interventions for hypertension: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009;169: 1748-1755.
725. Walsh JM, McDonald KM, Shojania KG, Sundaram V, Nayak S, Lewis R, Owens DK, Goldstein MK. Quality improvement strategies for hypertension management: a systematic review. *Med Care* 2006;44:646-657.
726. Glynn LG, Murphy AW, Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Interventions used to improve control of blood pressure in patients with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD005182.
727. Machado M, Bajcar J, Guzzo GC, Einarson TR. Sensitivity of patient outcomes to pharmacist interventions. Part II: Systematic review and meta-analysis in hypertension management. *Ann Pharmacother* 2007;41:1770-1781.
728. Morak J, Kumpusch H, Hayn D, Modre-Osprian R, Schreier G. Design and evaluation of a telemonitoring concept based on NFC-enabled mobile phones and sensor devices. *IEEE transactions on information technology in biomedicine: a publication of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* 2012;16:17-23.
729. Canzanella VJ, Jensen PL, Schwartz LL, Wona JB, Klein LK. Inferred blood pressure control with a physician-nurse team and home BP measurement. *Mayo Clin Proc* 2005;80:31-36.
730. Stergiou G, Myers MG, Reid JL, Burnier M, Narkiewicz K, Viigimaa M, Mancia G. Setting-up a blood pressure and vascular protection clinic: requirements of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2010;28:1780-1781.
731. Shea K, Chamoff B. Telehomecare communication and self-care in chronic conditions: moving toward a shared understanding. *Worldviews on evidence-based nursing / Sigma Theta Tau International, Honor Society of Nursing* 2012;9:109-116.
732. Parati G, Omboni S, Albini F, Piantoni L, Giuliano A, Revera M, Illyes M, Mancia G. Home blood pressure telemonitoring improves hypertension control in general practice. The TeleBPCare study. *J Hypertens* 2009;27:198-203.
733. Neumann CL, Menne J, Rieken EM, Fischer N, Weber MH, Haller H, Schulz EG. Blood pressure telemonitoring is useful to achieve blood pressure control in inadequately treated patients with arterial hypertension. *J Hum Hypertens* 2011;25: 732-738.
734. Omboni S, Guarda A. Impact of home blood pressure telemonitoring and blood pressure control: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Am J Hypertens* 2011;24:989-998.
735. Russell M, Roe B, Beech R, Russell W. Service developments for managing people with long-term conditions using case management approaches, an example from the UK. *International J Integrated Care* 2009;9:e02.