

**Guías del 2003 de la Sociedad Europea de
Hipertensión y la Sociedad Europea de
Cardiología para el manejo de la hipertensión
arterial**

Journal of Hypertension 2003; 21: 1011-1053

Traducción: Drs. Eduardo Mayoral y Rafael Molina. Grupo HTA de SAMFyC

Introducción y objetivos

En la preparación de esta guía, el Comité creado por la Sociedad Europea de Hipertensión (SEH) y la Sociedad Europea de Cardiología (SEC) ha intentado ofrecer la mejor y más equilibrada información disponible en relación con el manejo de la hipertensión arterial. El Comité es consciente de que es más fácil elaborar directrices sobre una condición médica en general que el consejo y la intervención particulares en los pacientes con esa condición. Por ello, se ha intentado evitar recomendaciones estrictas que pudieran restringir los criterios de manejo en diferentes situaciones personales, médicas o culturales.

Anteriormente, la SEH y la SEC no habían redactado guías específicas sobre hipertensión, sino que apoyaron las elaboradas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el comité de enlace de la Sociedad Internacional de Hipertensión (SIH) (1, 2), incorporándolas, con algunas adaptaciones, a las recomendaciones europeas conjuntas para la prevención de la enfermedad coronaria (3,4).

La incorporación de nuevas pruebas sobre varios aspectos que quedaron sin resolver en la anterior guía de la OMS/SIH de 1999 hacía necesaria su actualización. Por otra parte, esta guía previa se dirigía a una amplia audiencia, constituida por distintos países con muy diferentes sistemas de salud y una variada disponibilidad de recursos. Europa es una comunidad más homogénea, con poblaciones de mayor longevidad pero que presentan una elevada incidencia de enfermedad cardiovascular crónica, aún a pesar de sistemas de salud desarrollados que dedican un elevado porcentaje de sus recursos a la prevención de la enfermedad. Con la preparación de estas directrices, la SEH y la SEC responden a la sugerencia de la OMS/SIH sobre la necesidad de que expertos regionales redactaran recomendaciones dirigidas específicamente al manejo de los pacientes de su propio ámbito (2). Por consiguiente, la SIH suscribe también las presentes directrices.

Estas guías se han elaborado sobre la base de las pruebas más sólidas disponibles respecto a todas las recomendaciones clave, bajo el principio de que deben ser más instructivas que simplemente preceptivas. Los miembros del Comité han utilizado fundamentalmente las pruebas científicas derivadas de los grandes ensayos clínicos controlados y los metaanálisis, pero, cuando ha sido necesario, han utilizado pruebas procedentes de todas las fuentes posibles. Por tanto, el Comité ha evitado intencionadamente cualquier intento de clasificación de sus recomendaciones en función de los niveles de evidencia disponibles. No obstante, los lectores acostumbrados a una valoración más crítica de la evidencia disponen de las pertinentes referencias bibliográficas acompañando a las recomendaciones, y todos los artículos basados en grandes ensayos aleatorizados, metaanálisis o amplios estudios observacionales han sido claramente identificados. Además, para los médicos que prefieran consejos más

concisos, las directrices se complementan con un conjunto breve de recomendaciones prácticas.

Los miembros del Comité, nombrados por la SEH y la SEC, han participado de forma independiente en la elaboración del documento, exponiendo su experiencia clínica y académica y utilizando un examen crítico y objetivo de la literatura disponible. Aunque muchos de ellos trabajan o han trabajado en colaboración con la industria y con instituciones sanitarias públicas o privadas (ver declaración de conflicto de intereses en el anexo final), todos entienden que tales actividades no han influido en su opinión. La mejor garantía de su independencia está en la calidad de su actividad científica pasada y presente. Los gastos del comité de redacción y preparación de estas guías han sido financiados íntegramente por la SEH.

Cuadro 1: Objetivo de las directrices

- Las guías han sido elaboradas por un Comité de expertos nombrado por la Sociedad Europea de Hipertensión y la Sociedad Europea de Cardiología, y suscritas por la Sociedad Internacional de Hipertensión
- Se han seguido las bases de la mejor evidencia disponible para todos los temas que merecían recomendaciones, con la idea de que las guías deben ser más instructivas que prescriptivas.
- Aunque los grandes ensayos clínicos controlados y metaanálisis proporcionan los mayores grados de evidencia respecto a varios aspectos del tratamiento, se han utilizado las pruebas procedentes de todas las posibles fuentes cuando ha sido necesario.

Definición y clasificación de hipertensión

Presión arterial sistólica, diastólica y presión del pulso como predictoras

Tradicionalmente se ha puesto más énfasis en la presión arterial diastólica (PAD) que en la sistólica (PAS) como predictora de enfermedad cerebrovascular y coronaria. De hecho, la mayoría de los ensayos clínicos aleatorizados sobre el manejo de la hipertensión antes de los años 90 utilizaron umbrales de PAD como criterios de inclusión (5), quedando por tanto excluidos de ellos todos los individuos con hipertensión sistólica aislada. Sin embargo, datos procedentes de estudios observacionales anteriores (6) y posteriores (7) a los años 90 permitieron confirmar que tanto la PAS como la PAD se relacionaban de forma gradual e independiente con el riesgo de ictus y de episodios coronarios agudos.

En el contexto de Europa, la PAS está más relacionada con el riesgo relativo de ictus que con el de episodios coronarios, como reflejo de una relación etiológica más cerrada con el ictus. Sin embargo, el riesgo atribuible (es decir, el exceso de mortalidad debido a la hipertensión) es mayor para la cardiopatía coronaria

Con formato: Ref. de nota al final

Eliminado: 2

que para el ictus, como reflejo de una mayor incidencia de cardiopatía isquémica en la mayoría de los países europeos. No obstante, la incidencia relativa de ictus en nuestra población, cada vez más envejecida, está aumentando, como se ha demostrado en recientes ensayos clínicos aleatorizados (8).

La aparentemente sencilla relación directa entre el incremento de las PAS y PAD y el riesgo cardiovascular está distorsionada por el hecho de que la PAS se incrementa progresivamente con la edad en las poblaciones europeas (y también en algunas no europeas), mientras que la PAD alcanza su “pico” sobre los 60 años en los varones y sobre los 70 años en mujeres, cayendo gradualmente después de estas edades (9,10).

Estos hallazgos ayudan a explicar, al menos en la población anciana, el hecho de que una amplia presión del pulso (PP = PAS – PAD) haya demostrado en estudios observacionales ser mejor predictor de episodios cardiovasculares que la PAS o la PAD por separado, y a identificar aquellos hipertensos que tienen un riesgo especialmente alto. En dichos estudios (11, 12, 13, 14) se demostró que, para un determinado nivel de PAS, la PAD mostraba una asociación inversa con el riesgo cardiovascular. No obstante, en el mayor metaanálisis de datos observacionales procedentes de 61 estudios (70% de ellos europeos) en los que se habían estudiado casi un millón de pacientes (7), tanto la PAS como la PAD fueron predictores independientes de ictus y de mortalidad coronaria, incluso más que la PP. En dicho metaanálisis, la contribución de la PP al riesgo cardiovascular aumentaba a partir de los 55 años.

En la práctica, y dado que los datos de distintos ensayos clínicos aleatorizados apoyan tanto el tratamiento de la hipertensión sistólica aislada (15, 16) como el de la hipertensión diastólica (5), se deberían seguir utilizando PAS y PAD para delimitar los objetivos del tratamiento antihipertensivo.

Con vistas a la clasificación y a la valoración del riesgo cardiovascular (Tabla 2), y aunque podría argumentarse que es suficiente con centrarse en la PAS, el uso conjunto de la PAS y la PAD para valorar el control de la presión arterial y, por tanto, el riesgo global, sigue siendo un enfoque sencillo y pragmático.

Clasificación de la hipertensión

La existencia de una relación continua entre el nivel de presión arterial (PA) y el riesgo cardiovascular hace que cualquier intento de definir y clasificar numéricamente la hipertensión sea totalmente arbitrario.

La definición enunciada por Rose (17) hace más de 30 años (“La hipertensión debería definirse como los valores de presión arterial por encima de los cuales la intervención y el tratamiento proporcionan más beneficios que perjuicios”) indica también que cualquier definición numérica debería contemplar el

equilibrio entre las pruebas de los posibles riesgos y la disponibilidad de tratamientos efectivos y bien tolerados.

Aunque lo ideal sería una definición que no incluyera el término “hipertensión”, esto podría ser confuso y desviar la atención de la investigación sobre sus mecanismos etiopatogénicos y de la importancia del control estricto de la PA (18).

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

Categoría	Sistólica	Diastólica
Óptima	< 120	< 80
Normal	120-129	80-84
Normal-Alta	130-139	85-89
Hipertensión grado 1 (ligera)	140-159	90-99
Hipertensión grado 2 (moderada)	160-179	100-109
Hipertensión grado 3 (grave)	≥ 180	≥ 110
Hipertensión sistólica aislada	≥ 140	< 90
Cuando la PAS y la PAD correspondan a categorías distintas, aplicar la más alta. La hipertensión sistólica aislada se clasifica también en grados (1, 2 ó 3) según el valor de la PAS.		

Por tanto, se ha optado por mantener la clasificación de la OMS/SIH de 1999 (2), con la puntualización de que el umbral que define la hipertensión sea considerado flexible, en función del perfil individual de riesgo cardiovascular. Es decir, en la categoría de PA Normal-Alta se incluyen valores que podrían considerarse como elevados (hipertensión) en personas con riesgo alto o como aceptables en personas con un menor riesgo. De la misma forma, se ha optado por no mantener el subgrupo de hipertensión “borderline” que aparecía en las directrices previas (2).

Riesgo cardiovascular total

Tradicionalmente, los umbrales de intervención terapéutica sobre los factores de riesgo cardiovascular se han definido arbitrariamente mediante puntos de corte fijos para cada uno de ellos por separado. Sin embargo, los factores de riesgo tienden a asociarse en un mismo individuo (19, 20), y, por otra parte, su relación con el riesgo cardiovascular global es gradual (21). Por tanto, la intervención debería basarse en umbrales variables (al menos para el colesterol y para

la PA) en función del riesgo coronario o del riesgo cardiovascular total (riesgo coronario más riesgo de ictus) (22) estimados a corto o medio plazo (5 a 10 años).

Para estimar el riesgo coronario a corto-medio plazo disponemos de múltiples métodos, más o menos complejos e incluso informatizados, casi todos basados en los datos del estudio de Framingham (23). Si bien las ecuaciones de riesgo de Framingham pueden ser aplicadas razonablemente a poblaciones europeas (24), la estimación del riesgo requiere su “recalibración” para las poblaciones que presenten diferencias importantes en la prevalencia de episodios coronarios o de ictus respecto a la cohorte de Framingham (25). Progresivamente vamos disponiendo de métodos de estimación del riesgo calibrados para determinadas poblaciones europeas (26,27, 28, 29, 30, 31, 32) o dirigidos específicamente a pacientes hipertensos (33). Recientemente, el proyecto SCORE ha aportado tablas que permiten predecir el riesgo de presentar enfermedad cardiovascular mortal a los 10 años, separadamente para países del norte de Europa, con un mayor riesgo, y para países mediterráneos con un riesgo menor (34). El principal inconveniente de manejar umbrales de intervención variables según el riesgo absoluto a corto-medio plazo es que muchos adultos jóvenes o de mediana edad, en especial las mujeres, probablemente no alcanzarían dichos umbrales incluso presentando más de un factor de riesgo y, consiguientemente, un mayor riesgo “relativo” respecto a sus similares en edad y sexo libres de factores de riesgo. De igual forma, la mayoría de los varones ancianos (mayores de 70 años) alcanzarán fácilmente los umbrales de intervención aún a pesar de presentar tan sólo un ligero incremento del riesgo relativo. Como consecuencia, la mayoría de los recursos se concentrarían en la población anciana, cuyas expectativas de vida son relativamente limitadas aún tras la intervención, mientras que los adultos jóvenes con un riesgo relativo elevado permanecerían sin tratamiento, a pesar de que, si no se realiza la intervención, se predice un mayor acortamiento de lo que podría ser una vida más larga (35, 36). Una forma sencilla de compensar este inconveniente para los adultos jóvenes sería la estimación del riesgo “proyectado” a los 60 años (3,4). De forma alternativa, la intervención podría basarse también en el riesgo relativo si se trata de adultos jóvenes y en el riesgo absoluto para los ancianos (26).

De acuerdo con esto, en la Tabla 2 se muestra una clasificación que permite estratificar el riesgo cardiovascular total. Es similar a la incluida en las guías de la OMS/SIH de 1999 (2), pero se ha ampliado para indicar el riesgo adicional que pueden presentar algunos sujetos con PA “normal” o “normal-alta”. Los términos *normal*, *moderado*, *alto* y *muy alto riesgo adicional* se ajustan a riesgos absolutos de enfermedad cardiovascular a los 10 años de < 15%, 15-20 %, 20-30 % y > 30 %, respectivamente, según los criterios de Framingham (23), o a riesgos absolutos de enfermedad cardiovascular mortal < 4 %, 4-5 %, 5-8 % y > 8 %, respectivamente, de acuerdo con los gráficos del

proyecto SCORE (34). Estas categorías pueden utilizarse también como indicadores del riesgo relativo, permitiendo que el médico elija una u otra opción sin necesidad de optar por umbrales absolutos que probablemente subestimen los beneficios de la intervención (36,37). Aunque la toma de decisiones no se va a modificar ostensiblemente, se ha mantenido la separación entre riesgo alto y riesgo muy alto, con vistas sobre todo a conservar una categoría especial para la prevención secundaria (pacientes que presentan condiciones clínicas asociadas).

Esta tabla aporta a la de las guías previas (2) varias características importantes:

1. La obesidad se define como “obesidad abdominal”, que es un signo clave del síndrome metabólico (38).
2. Se separa la diabetes del resto de elementos para subrayar su peso como factor de riesgo, al menos el doble que en ausencia de diabetes (34, 39, 40).
3. La microalbuminuria se considera signo de afectación orgánica, mientras que la proteinuria se considera dato de enfermedad renal (condición clínica asociada)
4. El aumento de creatinina se toma como signo de afectación orgánica si el incremento es ligero (1.2-1.5 mg/dl), y como condición clínica asociada si es mayor (> 1.5 mg/dl) (40, 41)
5. Se incluye entre los factores de riesgo la proteína C reactiva, debido a su asociación con el síndrome metabólico (42) y a su papel como predictor de episodios cardiovasculares, tan importante al menos como el del colesterol LDL (43)
6. El estrechamiento focal o generalizado de la arterias retinianas es bastante frecuente en los mayores de 55 años, por lo que deja de incluirse entre los signos de afectación orgánica (44). La presencia de exudados o hemorragias retinianas y el edema de papila, sin embargo, pasan a considerarse condición clínica asociada.

El Comité es consciente de que la utilización de variables categóricas en lugar de ecuaciones basadas en variables continuas puede tener limitaciones (45), y que la estimación del riesgo cardiovascular no es una “ciencia exacta” (37). Además, el peso de la afectación de órganos diana sobre el cálculo del riesgo dependerá en gran medida de la sistemática de su valoración (46). Este último aspecto se discutirá más adelante, en la sección de diagnóstico.

Tabla 2: Estratificación del riesgo para valorar el pronóstico

Otros FR y enfermedades previas	Presión Arterial (mmHg)				
	Normal PAS 120-129 ó PAD 80-84	Normal-Alta PAS 130-139 ó PAD 85-89	Grado 1 PAS 140-159 ó PAD 90-99	Grado 2 PAS 160-179 ó PAD 100-109	Grado 3 PAS ≥ 180 ó PAD ≥ 110
Sin otros FR	Riesgo promedio	Riesgo promedio	Riesgo adicional bajo	Riesgo adicional moderado	Riesgo adicional alto
1-2 FR	Riesgo adicional bajo	Riesgo adicional bajo	Riesgo adicional moderado	Riesgo adicional moderado	Riesgo adicional muy alto
3 ó mas FR ó AOD ó Diabetes	Riesgo adicional moderado	Riesgo adicional alto	Riesgo adicional alto	Riesgo adicional alto	Riesgo adicional muy alto
CCA	Riesgo adicional alto	Riesgo adicional muy alto	Riesgo adicional muy alto	Riesgo adicional muy alto	Riesgo adicional muy alto

PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, FR: factores de riesgo, AOD: afectación de órganos diana, CCA: condiciones clínicas asociadas

Tabla 3: Factores que influyen en el pronóstico

Factores de riesgo cardiovascular utilizados para la estratificación del riesgo	Afectación de órganos diana (AOD)
<ul style="list-style-type: none"> Valores de presión arterial sistólica y diastólica Varones > 55 años Mujeres > 65 años Tabaquismo Dislipemias: CT > 6.5 mmol/l (250 mg/dl) ó LDLc > 4.0 mmol/l (155 mg/dl) ó HDLc V < 1.0, M < 1.2 mmol/l (V < 40, M < 48 mg/dl) Historia familiar de enfermedad cardiovascular precoz (V antes de 55 años, M antes de 65 años) Obesidad abdominal (perímetro abdominal V ≥ 102 cm, M ≥ 88 cm) Proteína C reactiva ≥ 1 mg/dl 	<ul style="list-style-type: none"> Hipertrofia ventricular izquierda en ECG (Sokolow-Lyons > 38 mm, Cornell > 2440 mm*ms) o en ecocardiograma (IMVI: V ≥ 125, M ≥ 110 g/m²) Demostración ecográfica de engrosamiento de la pared arterial (IMT carotídeo ≥ 0.9 mm) o placas de aterosclerosis Elevación ligera de la creatinina (V 115-133, M 107-124 µmol/l; V 1.3-1.5, M 1.2-1.4 mg/dl) Microalbuminuria (30-300 mg/24 h; índice albúmina/creatinina: V ≥ 22, M ≥ 31 mg/g; V ≥ 2.5, M ≥ 3.5 mg/mmol)
Diabetes mellitus <ul style="list-style-type: none"> Glucosa plasmática basal ≥ 7.0 mmol/l (126 mg/dl) Glucosa plasmática postprandial ≥ 11.0 mmol/l (198 mg/dl) 	Condiciones clínicas asociadas <ul style="list-style-type: none"> Enfermedad cerebrovascular: ictus isquémico, hemorragia cerebral, ataque isquémico transitorio Cardiopatía: Infarto de miocardio, angina, revascularización coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva Nefropatía: nefropatía diabética, proteinuria (> 300 mg/24 h) ó insuficiencia renal (creatinina V > 133, M > 124 µmol/l; V > 1.5, M > 1.4 mg/dl) Arteriopatía periférica Retinopatía avanzada: hemorragias, exudados, edema de papila
V: varones, M: mujeres CT: colesterol total, LDLc: colesterol LDL, HDLc: colesterol HDL IMVI: índice de masa ventricular izquierda, IMT: grosor íntima-media	

Diagnóstico

El estudio diagnóstico tiene como objetivos (1) determinar los valores de la PA, (2) identificar causas secundarias de hipertensión, y (3) estimar el riesgo cardiovascular global buscando la presencia de otros factores de riesgo, datos de afectación de órganos diana, enfermedades concomitantes o condiciones clínicas asociadas (47).

Los procedimientos diagnósticos empleados son:

- 1) Mediciones repetidas de la PA
- 2) Historia clínica
- 3) Exploración física
- 4) Análisis y exploraciones complementarias, algunas consideradas básicas para el estudio de todos los hipertensos, otras recomendables (y factibles en la mayoría de los sistemas sanitarios desarrollados de

Europa), y otras indicadas sólo en determinados casos, cuando la valoración del paciente o su curso clínico lo sugieran.

Medida de la presión arterial

La PA presenta importantes variaciones a lo largo del día y entre distintos días (48). Por tanto, el diagnóstico de hipertensión debe basarse en múltiples medidas, hechas en ocasiones separadas. Si la elevación de la PA es sólo ligera, las medidas deberían hacerse en un periodo de varios meses, debido al fenómeno de regresión a la media. Si la elevación es más importante, existe afectación de órganos diana o el riesgo cardiovascular es alto, las medidas deberían repetirse en un periodo de tiempo más corto, de varios días a varias semanas. La PA puede ser medida por el médico o la enfermera en la consulta (PA de consulta), por el paciente en su domicilio o por dispositivos automatizados durante 24 horas. Las técnicas de medida de la PA se han discutido ampliamente en un reciente documento de un grupo de trabajo de la SEH (49), y pueden resumirse como sigue.

Medida de la presión arterial en consulta

La PA puede medirse con esfigmomanómetros de mercurio cuyos componentes (tubos de caucho, válvulas, mercurio, etc.) se encuentren en condiciones idóneas. Lamentablemente, la progresiva restricción del mercurio en los países europeos ocasionará una mayor utilización de otros métodos no invasivos de medida (esfigmomanómetros aneroides y aparatos semi-automáticos auscultatorios u oscilométricos). Todos estos aparatos deben estar validados según protocolos estandarizados (50), y su exactitud debe revisarse periódicamente mediante comparación con los de mercurio. Los procedimientos para la medida de la PA en consulta se enumeran en el Cuadro 2.

Cuadro 2: Procedimiento de medida de la presión arterial

- El paciente debe permanecer sentado en una habitación tranquila varios minutos antes de comenzar la medición
- Tomar al menos dos medidas espaciadas uno o dos minutos, y otra adicional si hay diferencias importantes entre las dos.
- Utilizar un manguito estándar (12-13 por 35 cm.), uno de obesos, o uno de pequeño tamaño según la circunferencia braquial.
- El manguito debe estar a la altura del corazón, sea cual sea la posición del paciente.
- La PAS y la PAD se corresponden con el inicio y desaparición de los ruidos de Korotkoff (fase I y fase V, respectivamente).
- Medir la PA en ambos brazos en la primera visita, para detectar posibles diferencias por enfermedad vascular periférica. En tal caso, tomar el valor más alto como referencia si se utiliza el método auscultatorio.
- En pacientes ancianos, diabéticos, o ante la sospecha de hipotensión ortostática, medir la PA uno y cinco minutos después de pasar del decúbito al ortostatismo.
- La frecuencia cardiaca debe medirse por palpación del pulso (30 segundos) después de la segunda medida, con el paciente sentado.

Medida ambulatoria de la presión arterial

Se dispone de varios sistemas de medida automática de la PA, la mayoría oscilométricos, que permiten monitorizar la PA de un individuo mientras realiza sus actividades cotidianas. Estos sistemas proporcionan información sobre el perfil de la PA durante las 24 horas del día, así como los valores medios del día completo o de subperiodos como el sueño, el periodo de vigilia o el de actividad (49). Dicha información no debe sustituir a la proporcionada por la medida convencional de la PA. Sin embargo, debe considerarse complementaria, puesto que los resultados de estudios transversales y longitudinales han demostrado una pobre correlación entre las PA de consulta y las ambulatorias (51). Estos estudios han demostrado también que las PA ambulatorias: (1) se correlacionan con la afectación orgánica hipertensiva más que las de consulta (52, 53, 54, 55); (2) predicen el riesgo cardiovascular, tanto a nivel individual como poblacional, mejor que las de consulta (56, 57, 58, 59); (3) miden de forma más exacta que las de consulta el grado de reducción de PA inducido por el tratamiento, debido a la ausencia de "efecto de bata blanca" (60) y de efecto placebo (61), y a una mayor reproducibilidad en el tiempo (62). Aunque algunas de estas ventajas podrían conseguirse con la medida convencional (63), incrementando el número de tomas en consulta, la monitorización ambulatoria de la PA puede ser de utilidad antes de iniciar tratamiento antihipertensivo o durante éste.

Para la monitorización ambulatoria de PA (49) deben tenerse en cuenta las siguientes circunstancias:

- Utilizar sólo aparatos validados por protocolos internacionales estandarizados
- Utilizar manguitos de tamaño apropiado al del brazo, comprobando que los valores iniciales medidos no difieran de los obtenidos al mismo tiempo con un esfigmomanómetro en ± 5 mmHg.
- Programar las lecturas automáticas con un intervalo no inferior a 30 minutos, para obtener adecuado un número total en las 24 horas. Si se han perdido lecturas debido a errores o problemas técnicos, asegurar que las restantes cubran el máximo número posible de horas del día.
- Procurar que el paciente lleve a cabo sus actividades habituales, evitando ejercicios importantes, y mantenga el brazo quieto y extendido en el momento de las mediciones.
- Solicitar al paciente que anote en un diario la calidad y duración del sueño, así como cualquier otra circunstancia que considere de interés. Un descenso nocturno de la PA poco manifiesto puede tener un pronóstico desfavorable (64).
- Practicar otra monitorización si el número de lecturas válidas obtenidas es inferior al 70% de las teóricas por errores de medida o problemas técnicos.
- Recordar que la PA ambulatoria es normalmente varios mmHg menor que la de consulta (65, 66, 67). Como se muestra en la Tabla 4, valores de PA de consulta de 140/90 mmHg en la población corresponden aproximadamente a medias de PA ambulatoria de 24 horas de 125/80 mmHg. Los valores medios del periodo diurno y del nocturno son varios mmHg más altos y más bajos, respectivamente, que los de 24 horas, pero no pueden delimitarse con facilidad cifras límite para dichos periodos por la marcada influencia de los patrones individuales de sueño y actividad.

Tabla 4: Valores límite de PA (mmHg) según los distintos tipos de medida

	PAS	PAD
Consulta	140	90
Ambulatoria (24 horas)	125	80
Domicilio (automedidas)	135	85

Las decisiones clínicas pueden basarse en los valores medios de las 24 horas, del periodo diurno o del nocturno, aunque son preferibles los primeros. Otras informaciones que puede aportar la monitorización ambulatoria de PA (desviaciones estándar de la PA, índice valle-pico, índice de homogeneidad) son

clínicamente prometedoras, pero se encuentran aún en fase de investigación.

Presión arterial domiciliaria

Las automedidas domiciliarias no pueden aportar la exhaustiva información sobre el perfil de PA a lo largo de las 24 horas que proporciona una monitorización ambulatoria. Sin embargo, permiten obtener valores en distintos días, en ambientes tan próximos a las condiciones diarias de vida como se desee. Los valores medios de las cifras de PA medidas durante un periodo de varios días comparten muchas de las ventajas de la monitorización ambulatoria, es decir, no están distorsionados por el efecto de bata blanca, son más reproducibles y tienen mayor valor predictor de la progresión del daño orgánico que los valores de consulta (52, 68). Por tanto, la práctica de automedidas durante determinados periodos (por ejemplo, unas cuantas semanas), antes o durante el tratamiento, puede ser recomendada también porque puede mejorar la adherencia terapéutica del paciente (69), con un coste relativamente bajo.

Cuando se aconsejen las automedidas domiciliarias (49), deben tenerse en cuenta las siguientes circunstancias:

- Recomendar únicamente aparatos validados. En la actualidad, ninguno de los aparatos de muñeca disponibles ha sido validado satisfactoriamente. Aún así, si alguno superara en el futuro la validación, se debe advertir al paciente que es necesario mantener el brazo a la altura del corazón durante las mediciones.
- Recomendar aparatos semiautomáticos en vez de esfigmomanómetros de mercurio, para evitar la necesaria instrucción del paciente y los errores por dificultades auditivas en ancianos.
- Adiestrar a los pacientes para que realicen las mediciones sentados tras varios minutos de reposo, informándoles de las posibles variaciones en distintas mediciones por la variabilidad de la PA.
- Evitar un número excesivo de mediciones, asegurando que algunas se hagan antes de tomar la medicación para valorar la duración del efecto antihipertensivo.
- Al igual que con la monitorización ambulatoria, advertir al paciente que los valores de normalidad para las automedidas son más bajos (135/85 mmHg) que los de las tomas en consulta (140/90 mmHg) (Tabla 4).
- Especificar claramente a los pacientes la necesidad de acudir con los resultados de las automedidas, y que no modifiquen por su cuenta las pautas de tratamiento establecidas por el médico.

Aunque recientemente se ha propuesto la transmisión telefónica de los resultados de las automedidas para acortar el proceso de ajuste de dosis y mejorar el control de la PA, no se dispone aún de datos concluyentes (70)

Cuadro 3: Declaración de principios sobre la medida de la presión arterial

- En general, deben utilizarse como referencia los valores obtenidos en la consulta.
- La monitorización ambulatoria de presión arterial puede considerarse como de utilidad clínica adicional cuando:
 - Exista una importante variabilidad de las PA en la misma o en distintas visitas a consulta.
 - Las PA medidas en consulta sean muy altas y el riesgo cardiovascular global sea bajo.
 - Existan marcadas discrepancias entre las cifras de PA obtenidas en consulta y en el domicilio.
 - Se sospeche resistencia al tratamiento farmacológico.
 - Se esté haciendo investigación
- Se deberían incentivar las automedidas domiciliarias, para optimizar la toma de decisiones clínicas y mejorar la adherencia de los pacientes al tratamiento.
- Debería evitarse la indicación de automedidas si ocasiona ansiedad en el paciente o induce auto-modificaciones de las pautas de tratamiento.
- Los valores de normalidad son distintos para las PA de consulta, la monitorización ambulatoria y las automedidas domiciliarias (ver [Tabla 4](#)).

Medida de la presión arterial sistólica durante el ejercicio físico y pruebas de estrés

La medición de la PAS durante el ejercicio en bicicleta (aún no se ha sistematizado el estudio en la cinta sin fin) se ha propuesto como indicador más sensible del grado de elevación de la PA, del riesgo cardiovascular o de la posibilidad de que un normotenso se convierta en hipertenso (las cifras de PAD durante el ejercicio son escasamente reproducibles y pueden ser inexactas). Aunque aún no se ha definido bien el límite entre normotensión e hipertensión durante el ejercicio (71), varios estudios a largo plazo (72,73) apoyan esta posibilidad mediante el uso combinado de las PA durante el ejercicio y las convencionales en reposo. Una elevación de la PAS a más de 200 mmHg durante los primeros 6 minutos de ejercicio en bicicleta predice una tasa doble de muerte cardiovascular en varones de edad media. Sin embargo, el poder predictivo que aportan las PA en el ejercicio sobre las PA en reposo depende en definitiva de la respuesta del gasto cardiaco. Si el incremento del gasto cardiaco inducido por el ejercicio está alterado en los hipertensos, la PA durante el ejercicio ya no posee poder pronóstico independiente (74). En conjunto, la medida de la PAS en el ejercicio no puede recomendarse como procedimiento diagnóstico habitual en los hipertensos.

Los valores de PA obtenidos en las pruebas de estrés de laboratorio no han demostrado de forma concluyente su utilidad como predictores de resultados finales (75).

Hipertensión aislada en la consulta (de bata blanca)

En algunos pacientes, la PA está elevada de forma persistente en la consulta, mientras que los valores medios durante el día o las 24 horas son normales. Esta condición es conocida comúnmente como “Hipertensión de bata blanca” (76), aunque es preferible la denominación de “Hipertensión aislada en la consulta” o “Hipertensión clínica aislada”, debido a que la diferencia entre la PA de consulta y la ambulatoria no se correlaciona con el auténtico “efecto de bata blanca” (elevación de la PA inducida por la presencia en consulta del médico o la enfermera) (77). Con independencia de la terminología, la hipertensión aislada en consulta no es infrecuente (alrededor del 10% de la población general) (78) y supone una proporción no despreciable entre los sujetos diagnosticados de hipertensión. Existen pruebas de que los individuos con hipertensión aislada en consulta tienen un riesgo cardiovascular menor que los que mantienen PA elevadas durante las 24 horas (78). Sin embargo, varios estudios –aunque no todos– han demostrado que la hipertensión clínica aislada se asocia con afectación de órganos diana y alteraciones metabólicas, y esto sugiere que dicha condición podría constituir un fenómeno no totalmente “inocente” (79).

Tabla 5: Hipertensión aislada en consulta (de bata blanca)

Diagnóstico	PA consulta \geq 140/90 mmHg (varias visitas) y PA 24 horas < 125/80 mmHg
Investigación	Posibles factores de riesgo metabólicos y posible afectación de órganos diana
Actitud	Modificaciones de los estilos de vida y seguimiento estrecho; tratamiento farmacológico si hay afectación orgánica

Como se indica en la Tabla 5, el médico puede diagnosticar la hipertensión clínica aislada cuando la PA en consulta sea \geq 140/90 mmHg en varias visitas y la media de 24 horas en la monitorización ambulatoria sea < 125/80 mmHg. El diagnóstico puede basarse también en los valores de PA medidos en casa (media de lecturas practicadas en varios días < 135/85 mmHg). Se deben buscar factores de riesgo metabólico y lesión de órganos diana, e instaurar tratamiento farmacológico cuando existan pruebas de afectación orgánica o un perfil de riesgo cardiovascular alto. En caso contrario, deberían

Con formato: Fuente: 10 pt

Eliminado: Tabla 4

indicarse modificaciones del estilo de vida y un estrecho seguimiento.

Aunque con menos frecuencia, puede ocurrir el fenómeno contrario a la hipertensión aislada en consulta, es decir, PA normales en consulta con PA ambulatorias elevadas (“*Hipertensión ambulatoria aislada*”) (80). Se ha observado que estas personas tienen una prevalencia de lesión de órganos diana superior a la normal (81).

Historia clínica y familiar

Se debe realizar una historia familiar completa (cuadro 4), con especial atención a la hipertensión, diabetes, dislipemias, coronariopatía precoz, ictus o nefropatías.

La historia clínica debe incluir:

1. Duración de la hipertensión y valores previos de la PA.
2. Síntomas que sugieran posibles causas de hipertensión secundaria, toma de fármacos o sustancias que puedan elevar la PA tales como el regaliz, cocaína, anfetaminas, anticonceptivos orales, esteroides, antiinflamatorios no esteroides, eritropoyetina y ciclosporina.
3. Estilo de vida: ingesta de grasa (animal sobre todo), sal y alcohol, tabaquismo, actividad física y ganancia ponderal desde el inicio de la edad adulta.
4. Historia previa o síntomas actuales de enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular, arteriopatía periférica, nefropatía, diabetes, gota, dislipemia, broncospasmo o cualquier otro proceso de importancia, y fármacos utilizados para tratarlos.
5. Tratamiento antihipertensivo previo, su eficacia y sus efectos adversos
6. Factores personales, familiares o ambientales que puedan influir en la PA y en el riesgo cardiovascular, así como en el seguimiento y resultados del tratamiento.

Exploración física

Además de la medida de la PA, la exploración física debe orientarse a la búsqueda de factores de riesgo adicionales (sobre todo obesidad abdominal), signos que sugieran hipertensión secundaria y datos de afectación orgánica (Cuadro 5).

Cuadro 4: Directrices para la historia familiar y clínica

- Duración de la hipertensión y grados previos de elevación de la PA
- Indicadores de hipertensión secundaria:
 - Historia familiar de nefropatía (riñón poliquístico)
 - Enfermedad renal, infección del tracto urinario, hematuria, abuso de analgésicos (nefropatía parenquimatosa)
 - Toma de fármacos o sustancias como anticonceptivos orales, regaliz, carbenoxolona, vasoconstrictores nasales, cocaína, anfetaminas, esteroides, AINE, eritropoyetina, ciclosporina
 - Episodios de sudoración, cefalea, ansiedad y palpitaciones (feocromocitoma)
 - Episodios de debilidad muscular y tetania (hiperaldosteronismo)
- Factores de riesgo:
 - Historia familiar y personal de hipertensión, enfermedad cardiovascular, diabetes o dislipemia
 - Tabaquismo
 - Hábitos dietéticos
 - Obesidad, ejercicio físico
 - Personalidad
- Síntomas de afectación orgánica:
 - Cerebral y ocular: cefalea, vértigo, alteraciones de la visión, AIT, defectos sensitivos o motores
 - Cardíaca: palpitaciones, dolor torácico, disnea, edemas
 - Renal: sed, poliuria, nicturia, hematuria
 - Vascular periférica: claudicación intermitente, extremidades frías.
- Tratamiento antihipertensivo previo: fármacos, eficacia y efectos secundarios.
- Factores personales, familiares y ambientales.

Pruebas de Laboratorio

Las exploraciones de laboratorio están también orientadas a la búsqueda de factores de riesgo adicionales, causas de hipertensión secundaria y presencia de afectación orgánica. Aunque el perfil mínimo de pruebas necesarias no está bien establecido, se acepta que éstas deben ser progresivas, desde las más sencillas hasta las más complicadas. Mientras más joven sea el paciente, mayor el grado de hipertensión y más rápido el desarrollo de ésta, más meticoloso y completo será el trabajo del diagnóstico.

En el contexto europeo, bastante uniforme y con las enfermedades cardiovasculares como principal causa de morbi-mortalidad, las pruebas habituales deberían incluir: glucosa basal, colesterol total, colesterol HDL, triglicéridos, ácido úrico, creatinina, sodio, potasio, hemoglobina y hematocrito, tira de orina complementada con sedimento y un electrocardiograma. Si la glucemia basal es ≥ 6.1 mmol/l (110 mg/dl), debe determinarse la glucemia postprandial o realizarse un test de tolerancia a la glucosa (82, 83). Una glucemia basal de 7.0 mmol/l (126 mg/dl) o una glucemia postprandial de 11 mmol/l (198 mg/dl) se consideran actualmente los umbrales diagnósticos de la diabetes mellitus (82, 83). Puesto que existen pruebas del valor de la proteína C reactiva en la prevención primaria (42), se recomienda su medición mediante las ampliamente disponibles pruebas de alta sensibilidad, sobre todo en los hipertensos con síndrome metabólico (43).

Cuadro 5: Exploración física para determinar hipertensión secundaria y afectación orgánica

Signos que sugieren hipertensión secundaria y lesión orgánica

- Características del síndrome de Cushing
- Estigmas cutáneos de neurofibromatosis (feocromocitoma)
- Palpación de nefromegalias (riñón poliquistico)
- Auscultación de soplos abdominales (hipertensión renovascular)
- Auscultación de soplos torácicos o precordiales (coartación aórtica, enfermedad aórtica)
- Presión arterial femoral disminuida y retrasada (coartación aórtica, enfermedad aórtica)

Signos de lesión orgánica

- Cerebral: soplos carotídeos, defectos sensitivos o motores.
- Retiniana: anomalías en el examen del fondo de ojo
- Cardíaca: localización y características del latido apical, arritmias, galope ventricular, estertores pulmonares, edema
- Vascular periférica: ausencia, reducción o asimetría de los pulsos periféricos, extremidades frías, lesiones cutáneas isquémicas

Búsqueda de lesión de órganos diana

Dada la importancia de la lesión de órganos diana a la hora de determinar el riesgo cardiovascular global del hipertenso (ver Tabla 2 y), es necesario buscar detalladamente pruebas de afectación orgánica. Recientes estudios han demostrado que si no se utilizan estudios ecográficos para detectar hipertrofia ventricular

izquierda y engrosamiento de la pared vascular (carotídea) o placas de ateroma, más de la mitad de los hipertensos pueden clasificarse erróneamente como de bajo o moderado riesgo añadido, cuando en realidad deberían pertenecer al grupo de más alto riesgo (46). Por tanto, la ecocardiografía y la ultrasonografía carotídea pueden considerarse como pruebas recomendables, sobre todo para pacientes en los que no se detecta lesión de órganos diana con las pruebas habituales, incluyendo un ECG. Del mismo modo, se recomienda la detección de microalbuminuria, debido a las crecientes pruebas que la consideran un marcador sensible de afectación orgánica no sólo en los diabéticos, sino también en los hipertensos.

Cuadro 6: Investigaciones de Laboratorio

Pruebas habituales

- Glucemia (preferiblemente basal)
- Colesterol total, colesterol HDL, triglicéridos
- Ácido úrico
- Creatinina
- Potasio
- Hemoglobina y hematocrito
- Tira de orina complementada con sedimento urinario
- Electrocardiograma

Pruebas recomendables

- Ecocardiograma
- Ultrasonografía carotídea (y femoral)
- Proteína C reactiva
- Microalbuminuria (esencial en diabéticos)
- Proteinuria (si la tira de orina es positiva)
- Fondo de ojo (en la hipertensión grave)

Investigaciones ampliadas (competencia de especialistas)

- Hipertensión complicada: pruebas de función cerebral, renal y cardíaca
- Búsqueda de hipertensión secundaria: determinación de renina, aldosterona, corticosteroides o catecolaminas, arteriografía, ecografía renal y suprarrenal, tomografía computarizada, resonancia magnética cerebral

Los distintos métodos para estudiar el daño orgánico se describen detalladamente a continuación, debido a la importancia de la afectación orgánica no sólo en la estimación del riesgo cardiovascular, sino también en el seguimiento de los pacientes y en la posible utilización de objetivos de tratamiento adicionales para valorar los resultados del tratamiento.

Corazón

Un ECG debe incluirse en el estudio habitual de todos los hipertensos para detectar isquemia, arritmias y defectos de conducción. Su sensibilidad para detectar hipertrofia ventricular izquierda (HVI) es baja, pero, no obstante, la positividad del índice de Sokolow-Lyons ($SV1 + RV5-6 > 38$ mm) o del índice de Cornell

modificado ($> 2440 \text{ mm}^2\text{ms}$) han demostrado ser predictores independientes de episodios cardiovasculares (84). El producto voltaje-duración del QRS de Cornell se ha utilizado con éxito para detectar HVI en pacientes que se iban a incluir en un ensayo

clínico (85). También puede usarse el ECG para detectar patrones de sobrecarga ventricular, indicadores de un riesgo mayor (84).

Tabla 6: Factores que influyen en el pronóstico

Factores de riesgo cardiovascular utilizados para la estratificación del riesgo	Afectación de órganos diana (AOD)
<ul style="list-style-type: none"> Valores de presión arterial sistólica y diastólica Varones > 55 años Mujeres > 65 años Tabaquismo Dislipemias: CT $> 6.5 \text{ mmol/l}$ (250 mg/dl) ó LDLc $> 4.0 \text{ mmol/l}$ (155 mg/dl) ó HDLc $V < 1.0$, $M < 1.2 \text{ mmol/l}$ ($V < 40$, $M < 48 \text{ mg/dl}$) Historia familiar de enfermedad cardiovascular precoz (V antes de 55 años, M antes de 65 años) Obesidad abdominal (perímetro abdominal $V \geq 102 \text{ cm}$, $M \geq 88 \text{ cm}$) Proteína C reactiva $\geq 1 \text{ mg/dl}$ 	<ul style="list-style-type: none"> Hipertrofia ventricular izquierda en ECG (Sokolow-Lyons $> 38 \text{ mm}$, Cornell $> 2440 \text{ mm}^2\text{ms}$) o en ecocardiograma (IMVI: $V \geq 125$, $M \geq 110 \text{ g/m}^2$) Demostración ecográfica de engrosamiento de la pared arterial (IMT carotídeo $\geq 0.9 \text{ mm}$) o placas de aterosclerosis Elevación ligera de la creatinina (V 115-133, M 107-124 $\mu\text{mol/l}$; V 1.3-1.5, M 1.2-1.4 mg/dl) Microalbuminuria (30-300 mg/24 h; índice albúmina/creatinina: $V \geq 22$, $M \geq 31 \text{ mg/g}$; $V \geq 2.5$, $M \geq 3.5 \text{ mg/mmol}$)
Diabetes mellitus	Condiciones clínicas asociadas
<ul style="list-style-type: none"> Glucosa plasmática basal $\geq 7.0 \text{ mmol/l}$ (126 mg/dl) Glucosa plasmática postprandial $\geq 11.0 \text{ mmol/l}$ (198 mg/dl) 	<ul style="list-style-type: none"> Enfermedad cerebrovascular: ictus isquémico, hemorragia cerebral, ataque isquémico transitorio Cardiopatía: Infarto de miocardio, angina, revascularización coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva Nefropatía: nefropatía diabética, proteinuria ($> 300 \text{ mg/24 h}$) ó insuficiencia renal (creatinina $V > 133$, $M > 124 \mu\text{mol/l}$; $V > 1.5$, $M > 1.4 \text{ mg/dl}$) Arteriopatía periférica Retinopatía avanzada: hemorragias, exudados, edema de papila
<p>V: varones, M: mujeres CT: colesterol total, LDLc: colesterol LDL, HDLc: colesterol HDL IMVI: índice de masa ventricular izquierda, IMT: grosor íntima-media</p>	

La ecocardiografía es, sin lugar a dudas, mucho más sensible que el ECG para el diagnóstico de HVI (86) y para la predicción del riesgo cardiovascular (87). La disponibilidad de ecocardiografía ha aumentado en Europa, y, cuando las decisiones terapéuticas no son del todo claras, un ecocardiograma puede ayudar a clasificar más exactamente el riesgo global del hipertenso y a orientar el tratamiento (46). El estudio ecocardiográfico debería incluir la medición del grosor del tabique interventricular y de la pared posterior, así como del diámetro telediastólico ventricular izquierdo, calculando la masa ventricular izquierda con las fórmulas disponibles (88). Aunque la relación entre el índice de masa ventricular izquierda y el riesgo cardiovascular es continua, los límites más utilizados para una estimación conservadora de HVI son de 125 g/m^2 en varones y 110 g/m^2 en mujeres. La clasificación en hipertrofia concéntrica o excéntrica, así como el remodelado concéntrico según la razón pared/radio (valores > 45 definen el patrón concéntrico), tienen también valor predictor del riesgo (89). Se han descrito métodos ecográficos para valorar cuantitativamente el componente de fibrosis que acompaña a la hipertrofia (ecorreflectividad (90), dispersión posterior (91)), pero actualmente sólo tienen interés en el campo de la investigación. La ecocardiografía proporciona además información sobre la función sistólica ventricular izquierda, incluido el

acortamiento fraccional de la pared media, que se ha propuesto como un buen predictor de episodios cardiovasculares (92,93). Por otra parte, puede valorarse también la distensibilidad diastólica del ventrículo izquierdo (denominada función diastólica) por medición Doppler de la razón entre las ondas E y A del flujo sanguíneo transmitral (y, más concretamente, añadiendo la medición del tiempo precoz de relajación diastólica y la valoración de los patrones de flujo venoso pulmonar hacia la aurícula izquierda) (94). Actualmente, el interés se centra en si los patrones de la denominada “disfunción diastólica”, pueden predecir el inicio de disnea y el deterioro de la tolerancia al ejercicio, frecuentes en hipertensos y en ancianos (la denominada “insuficiencia cardíaca diastólica”) antes de que aparezca la disfunción sistólica (93). Por último, el ecocardiograma puede informar sobre la existencia de disfunción sistólica y de defectos contráctiles de la pared ventricular izquierda debidos a isquemia o a un infarto previo.

Otros procedimientos diagnósticos como la resonancia nuclear magnética, la gammagrafía cardíaca, las pruebas de esfuerzo y la coronariografía están reservados para indicaciones específicas (diagnóstico de enfermedad arterial coronaria, miocardiopatía, etc). Con frecuencia, una radiografía de tórax puede ser un método diagnóstico adicional cuando se necesita información

sobre las grandes arterias intratorácicas o la circulación pulmonar.

Vasos sanguíneos

Se ha demostrado repetidamente que la ecografía carotídea con medición del grosor del complejo íntima-media y la detección de placas (95) predice la aparición tanto de ictus como de infarto de miocardio (96, 97, 98, 99, 100, 101). Una investigación reciente indica que puede ser adecuada como complemento de la ecocardiografía en la estratificación del riesgo de los hipertensos (46). La relación entre el grosor de la íntima-media carotídea y los episodios cardiovasculares es continua, pero se puede utilizar un valor ≥ 0.9 mm como una estimación conservadora de que existe alteración significativa.

El interés creciente por la PAS y la presión del pulso como predictores de episodios cardiovasculares (102), estimulado por los beneficios obtenidos en los ensayos clínicos sobre descenso de la PA en ancianos y en pacientes con hipertensión sistólica aislada, ha promovido el desarrollo de técnicas para medir la distensibilidad (compliance) de las grandes arterias. Se ha acumulado una gran cantidad de información fisiopatológica, farmacológica y terapéutica (103,104) al respecto. Dos de esas técnicas, concretamente la medición de la velocidad de la onda del pulso (105) y el aparato de medición del índice de ascenso del pulso (Sphygmocor) (10,106), se han desarrollado y mejorado posteriormente para su posible uso con fines diagnósticos. Ambas son interesantes, sobre todo si se tiene en cuenta que la PA aórtica (y, por tanto, la presión ejercida sobre el corazón y el cerebro) puede ser distinta de la que habitualmente se mide en el brazo, puede ser predictora de resultados finales (105, 107) y puede afectarse de forma distinta por diferentes fármacos antihipertensivos. No obstante, ambas deben testarse en estudios predictivos antes de establecer su valor pronóstico.

Por último, existe un gran interés por la disfunción o el daño endotelial como marcadores precoces de afectación cardiovascular (108,109). Aunque su investigación ha ocasionado considerables avances en nuestros conocimientos sobre la hipertensión y sus consecuencias, todavía son bastante escasas las pruebas de que la disfunción endotelial aislada tenga algún valor predictivo en la hipertensión (110). Además, las técnicas utilizadas hasta el momento para valorar la respuesta endotelial a distintos estímulos son invasivas o son demasiado laboriosas y largas como para aplicarlas en la evaluación clínica del hipertenso. No obstante, estudios actuales sobre los marcadores de actividad y disfunción o daño endotelial (óxido nítrico y sus metabolitos, endotelinas, citoquinas, moléculas de adhesión, endotelinas, etc) pueden proporcionar pronto tests más sencillos para aplicarse en la práctica clínica una vez investigados prospectivamente (111), como ya está ocurriendo con la proteína C reactiva (42).

Riñón

El diagnóstico de daño renal producido por la hipertensión se basa en el hallazgo de una elevación de la creatinina sérica, una disminución (medida o estimada) del aclaramiento de creatinina, o en la detección de una elevada excreción urinaria de albúmina, por debajo (microalbuminuria) o por encima (macroalbuminuria) de los límites de los métodos habituales de laboratorio para detectar proteinuria. Recientemente se ha definido la insuficiencia renal ligera como valores de creatinina ≥ 133 $\mu\text{mol/l}$ (1.5 mg/dl) en varones o ≥ 124 $\mu\text{mol/l}$ (1.4 mg/dl) en mujeres (112,113), o como el hallazgo de un aclaramiento estimado de creatinina < 60 -70 ml/min (41). Se puede estimar el aclaramiento de creatinina, sin disponer de una muestra de orina de 24 horas, a partir de ecuaciones, corregidas para la edad, sexo y tamaño corporal (113). A veces puede observarse un ligero incremento de la creatinina y ácido úrico cuando se inicia o se intensifica el tratamiento antihipertensivo, pero este hecho no debe tenerse en cuenta como signo de deterioro renal. La hiperuricemia (definida como valores de uratos > 416 $\mu\text{mol/l}$ (7 mg/dl) aparece con frecuencia en hipertensos no tratados, y también se ha demostrado su correlación con la existencia de nefrosclerosis (114).

Si la elevación de la creatinina indica una reducción del filtrado glomerular, el aumento de la excreción urinaria de albúmina indica alteración de la barrera de filtración glomerular (115). Se ha demostrado que la microalbuminuria predice el desarrollo de nefropatía diabética manifiesta en diabéticos tanto tipo 1 como tipo 2 (116), mientras que la presencia de proteinuria suele indicar la existencia de daño renal parenquimatoso establecido (115). En los hipertensos no diabéticos, la microalbuminuria, incluso por debajo de los valores que se consideran umbrales en la actualidad (117), predice la aparición de episodios cardiovasculares (118, 119, 120), y recientemente se ha observado que existe una relación continua entre la excreción urinaria de albúmina y la mortalidad por causas cardiovasculares y por todas las causas en la población general (121).

En el hipertenso es frecuente encontrar cierto grado de alteración de la función renal, expresado por cualquiera de los parámetros ya comentados, que constituye un potente predictor de futuros episodios cardiovasculares y de mortalidad (40, 41, 122, 123). Por tanto, se recomienda medir la creatinina en suero (y quizás también el aclaramiento de creatinina estimado a partir de la edad, sexo y superficie corporal) (113), el ácido úrico en suero y las proteínas en orina (mediante tiras reactivas de inmersión) en todos los hipertensos. La microalbuminuria debería determinarse en todos los hipertensos diabéticos y, a ser posible, en los hipertensos no diabéticos (con proteinuria negativa en las tiras reactivas), mediante un método validado en muestras de orina de toda la noche, y preferiblemente relacionándola con la excreción de creatinina (razón albúmina/creatinina ajustada por edad) (116, 124).

Fondo de ojo

A diferencia de lo que ocurría en los años 30, cuando Keith, Wagener y Baker propusieron la clasificación de los cambios fundoscópicos del hipertenso en cuatro grados (125), en la actualidad la mayoría de los hipertensos presenta de forma relativamente precoz hemorragias y exudados (grado 3), mientras que el papiledema (grado 4) se observa muy raramente. Los cambios arteriulares de grado 1 y 2 se observan con mucha frecuencia, pero no hay pruebas de que tengan un valor pronóstico significativo. En una reciente valoración de 800 hipertensos atendidos en una consulta externa de hipertensión (44) se encontró una elevada prevalencia de cambios retinianos de grado 1 ó 2, de hasta el 87 % (en contraste con un 43 % de placas carotídeas, un 22 % de hipertrofia ventricular izquierda y un 14 % de microalbuminuria). Por tanto, es cuanto menos dudoso que los cambios retinianos de grado 1 y 2 puedan utilizarse como marcadores de daño orgánico a la hora de estratificar el riesgo cardiovascular, mientras que los cambios de grado 3 y 4 sí son indudablemente marcadores de complicaciones graves de la hipertensión. Se están desarrollando métodos más selectivos para investigar el daño ocular causado por la hipertensión, pero por el momento están en fase de investigación (126).

Cerebro

En los pacientes que han sufrido un ictus, las técnicas de diagnóstico por la imagen actuales permiten determinar la existencia, naturaleza y localización de las lesiones (127). La tomografía computarizada (TC) craneal es el procedimiento estándar para diagnosticar un accidente cerebrovascular, pero, exceptuando el reconocimiento rápido de una hemorragia intracerebral, está sustituyéndose progresivamente por la resonancia magnética (RM). Las técnicas de RM por difusión pueden identificar una lesión isquémica pocos minutos después de producirse la oclusión arterial. Además, las técnicas de RM, especialmente en secuencias de recuperación atenuada por inversión de fluido (FLAIR), son muy superiores a la TC en la identificación de los infartos silentes, la mayoría de los cuales son profundos y de pequeño tamaño (infartos lacunares). En dos estudios de base poblacional, el Cardiovascular Health Study (128) y el Atherosclerosis Risk in Community Study (129), la RM detectó infartos silentes mayores de 3 mm de diámetro en el 28 % y el 11 % de los sujetos, respectivamente. A pesar de la trascendencia clínica de estos resultados, la limitada disponibilidad de la RM, su elevado coste y el tiempo necesario para su práctica no permiten aún su uso generalizado en la valoración diagnóstica de los hipertensos ancianos, aunque puede ser aceptable su aplicación más limitada en todos los hipertensos que presenten alteraciones neurológicas, especialmente pérdida de memoria. Por último, dado que las alteraciones cognitivas en ancianos están relacionadas, al menos en parte, con la hipertensión (130, 131), se deben realizar a menudo pruebas de valoración de la función cognitiva en el estudio diagnóstico de los hipertensos ancianos.

Detección de hipertensión secundaria

En una minoría de hipertensos adultos (entre menos del 5 y el 10 %) se puede identificar una causa específica de la elevación de la PA. La forma más elemental de detección puede hacerse a partir de la historia clínica, la exploración física y las pruebas habituales de laboratorio (Cuadros 4-6). Si el aumento de la PA es muy importante, el inicio de la hipertensión es súbito y la PA apenas responde al tratamiento farmacológico, se debe sospechar que la hipertensión es secundaria. En estos casos puede ser necesario recurrir a procedimientos diagnósticos específicos, que se detallan a continuación.

Hipertensión parenquimatosa renal

La enfermedad renal de origen parenquimatoso es la causa más frecuente de hipertensión secundaria. El hallazgo de masas abdominales superiores bilaterales en la exploración física es compatible con enfermedad renal poliquística, y debe llevarnos a practicar una ecografía abdominal. La ecografía renal ha sustituido prácticamente a la urografía intravenosa en la exploración anatómica del riñón. Mientras que esta última requiere la administración intravenosa de un medio de contraste potencialmente nefrotóxico, la ecografía no es invasiva, y proporciona todos los datos anatómicos necesarios sobre el tamaño y morfología renal, el grosor de la cortical, la existencia de obstrucción del tracto urinario o de masas renales (132). Las pruebas funcionales adecuadas para detectar nefropatía de origen parenquimatoso son la determinación de proteínas, hematíes y leucocitos en orina, y la concentración de creatinina en suero (133, 134), y todas ellas deben practicarse en todos los hipertensos. Si son normales en determinaciones repetidas, puede descartarse la nefropatía de origen parenquimatoso. La presencia de leucocitos o hematíes se debe confirmar mediante el examen microscópico de la orina. Si las pruebas de detección de hipertensión parenquimatosa renal resultan positivas, debe realizarse a continuación un estudio completo para confirmarla.

Hipertensión renovascular

La hipertensión renovascular es la segunda causa más frecuente de hipertensión secundaria. En el 75 % de los pacientes, la estenosis de la arteria renal se debe a aterosclerosis (sobre todo en población de edad avanzada). La displasia fibromuscular es la causa del 25 % restante (y es la forma más frecuente en adultos jóvenes). Son signos de estenosis de la arteria renal los soplos abdominales lateralizados, hipopotasemia, poliglobulia y deterioro progresivo de la función renal, pero no están presentes en muchos casos. Por ejemplo, el soplo abdominal sólo se ausculta en aproximadamente el 40 % de pacientes con estenosis arterial renal. Se ha utilizado como prueba de detección la medida del diámetro longitudinal del riñón en la ecografía, considerándose criterio diagnóstico una diferencia de más de 1.5 cm de longitud entre los dos riñones. No obstante, dicha diferencia sólo se observa en el 60-70 % de pacientes con hipertensión

renovascolar. La sonografía Doppler a color con cálculo de la velocidad sistólica pico y los índices de resistencia en la arteria renal permite detectar estenosis de la arteria renal, sobre todo las situadas cerca del origen de la arteria (135). En manos expertas, esta técnica tiene una alta sensibilidad y especificidad, pero depende en gran medida del observador (136). Existen pruebas de que la angiografía tridimensional con resonancia magnética potenciada con gadolinio, manteniendo la respiración, puede convertirse en el futuro en el procedimiento diagnóstico de elección para la estenosis de la arteria renal (137). Algunos autores (138) han publicado que la sensibilidad de este método es próxima al 95 %. Otra técnica de imagen de similar sensibilidad es la tomografía computarizada espiral, que requiere la administración de contraste yodado y de dosis relativamente altas de rayos X. Cuando la sospecha de estenosis es alta, se debe confirmar mediante una angiografía arterial por sustracción digital, que, aunque invasivo, sigue considerándose como patrón oro. Para determinar la razón de la renina entre ambas venas renales es preciso cateterizarlas y obtener muestras sanguíneas simultáneas de ambas y de la vena cava inferior. Esta prueba no tiene una sensibilidad y especificidad aceptables, aunque algunos opinan lo contrario, y no puede recomendarse como procedimiento de detección. Hay más datos que apoyan su valor en la evaluación funcional de una estenosis, pero esta posibilidad sigue siendo controvertida (128).

Feocromocitoma

El feocromocitoma es una causa muy poco frecuente de hipertensión secundaria. La determinación de catecolaminas (noradrenalina y adrenalina) y metanefrinas en varias muestras de orina de 24 horas constituye un método fiable de detección de la enfermedad, con una sensibilidad por encima del 95 %. En la mayoría de pacientes con feocromocitoma, la excreción urinaria de noradrenalina, adrenalina, normetanefrina y metanefrina es tan elevada que no se requiere confirmación posterior (139). Si la excreción de catecolaminas y sus metabolitos está aumentada sólo ligeramente o es normal, y la sospecha clínica de feocromocitoma es grande, puede utilizarse el test de estimulación con glucagón, determinando catecolaminas en plasma previo bloqueo alfa-adrenérgico para evitar elevaciones bruscas de la PA tras la administración del glucagón. El test de supresión con clonidina requiere también la determinación de catecolaminas plasmáticas. Se utiliza para identificar pacientes con hipertensión esencial que presentan hiperactividad simpática y elevaciones ligeras de las catecolaminas y sus metabolitos en orina (140). Una vez diagnosticado un feocromocitoma, es necesaria la localización del tumor. Puesto que suelen ser grandes y próximos a las glándulas suprarrenales, con frecuencia se detectan en la ecografía, o, con mayor probabilidad, en la TC. La gammagrafía con metayodobencilguanidina (MIBG) es útil para localizar feocromocitomas extra-adrenales y metástasis de los feocromocitomas malignos (un 10 % del total).

Aldosteronismo primario

Se considera que el procedimiento para la detección de esta enfermedad es la determinación del potasio en suero. Sin embargo, sólo un 80 % de los pacientes con hiperaldosteronismo primario presenta hipopotasemia en las fases iniciales (141), y, según algunos autores, puede estar incluso ausente en casos graves (142). Los niveles de potasio pueden ser normales o estar mínimamente reducidos sobre todo en los pacientes con hiperplasia suprarrenal bilateral (143). El diagnóstico se confirma por la demostración de una actividad de renina plasmática baja (< 1 ng/ml por hora) y niveles de aldosterona elevados, después de haber retirado todos los fármacos con efecto sobre la renina (diuréticos, bloqueadores beta-adrenérgicos, inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de la angiotensina). Un cociente aldosterona plasmática (ng/dl) / actividad renina plasmática (ng/ml por hora) mayor de 50 es indicador de aldosteronismo primario (143). El diagnóstico queda confirmado con el test de supresión con fludocortisona: en caso de aldosteronismo primario, la administración de fludocortisona durante 4 días suprime aún más la actividad de renina plasmática, sin que descienda la aldosterona por debajo de un valor umbral de 5 ng/dl (144). Para localizar tumores secretores de aldosterona se utilizan técnicas de imagen como la TC y la RM, pero la morfología adrenal tiene poca correlación con su función. La toma de muestras venosas suprarrenales, aunque es de carácter invasivo y difícil de practicar, se considera por algunos investigadores como un procedimiento más fiable (142, 145).

Síndrome de Cushing

La hipertensión es un hallazgo muy frecuente en el síndrome de Cushing, y afecta a un 80 % de los pacientes aproximadamente. Con frecuencia, es el fenotipo característico del paciente el que sugiere el síndrome. La determinación de la excreción urinaria de cortisol es el indicador más práctico y fiable de la secreción de cortisol, de forma que valores superiores a 110 nmol (40 µg) sugieren claramente el síndrome. El diagnóstico se confirma por el test de supresión con dexametasona de dos días a dosis bajas (8 dosis de 0.5 mg cada 6 horas) o de un día (una dosis nocturna de 1 mg). En el primero, una excreción urinaria de cortisol en el segundo día mayor de 27 nmol (10 µg)/24 horas indica síndrome de Cushing. Lo mismo ocurre si la concentración plasmática basal de cortisol (a las 8:00 horas del día siguiente a la administración nocturna de 1 mg de dexametasona) es mayor de 140 nmol/l (5 µg/dl). Un resultado normal en cualquiera de estas dos pruebas de supresión excluye la posibilidad de síndrome de Cushing (146). Se necesita realizar otras pruebas y técnicas de imagen para diferenciar las variedades del síndrome (147).

Coartación aórtica

La coartación aórtica es una forma rara de hipertensión que aparece en niños y adultos jóvenes. El diagnóstico suele ser evidente durante la exploración física, cuando

se ausculta un soplo mesosistólico, que puede ser continuo, en la parte anterior del tórax y también en la espalda. El pulso femoral está retrasado respecto al radial. Se encuentra hipertensión en las extremidades superiores, con presiones bajas o no detectables en las inferiores.

Hipertensión inducida por fármacos

Entre las sustancias o fármacos que pueden elevar la PA se incluyen: regaliz, anticonceptivos orales, esteroides, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), cocaína y anfetaminas, eritropoyetina y ciclosporina. Se debe preguntar específicamente al paciente por estas sustancias durante la anamnesis. Si fuera necesario utilizar fármacos que puedan aumentar la PA, se deben controlar de cerca.

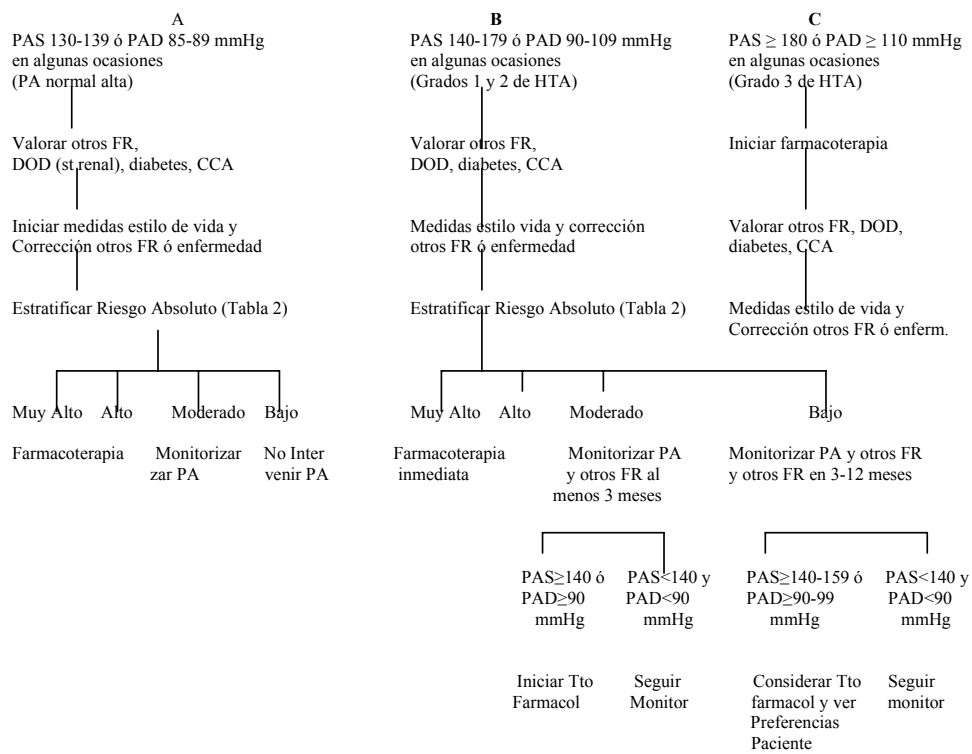
Análisis genético

El análisis genético no tiene todavía un papel claro en la valoración habitual de los hipertensos. Aunque existen con frecuencia antecedentes familiares de hipertensión, lo que sugiere que la herencia tiene un papel en la patogenia de este trastorno, la variedad más frecuente de hipertensión –hipertensión esencial- tiene un carácter muy heterogéneo, que apunta a una etiología multifactorial y a anomalías poligénicas (148, 149). Distintas variantes genéticas pueden determinar que un individuo sea más o menos sensible a un factor ambiental concreto (150) o a los fármacos (151). Se han reconocido varias mutaciones en los genes que codifican los principales sistemas de regulación de la PA (como la enzima convertidora de la angiotensina, el angiotensinógeno, el receptor de la angiotensina II, la alfa-aductina y el canal de sodio epitelial sensible al amiloride [ENaC]), pero todavía no está claro su papel en la patogenia de la hipertensión esencial (148, 149). Hoy por hoy no resulta útil buscar posibles mutaciones

genéticas en cada hipertenso. En las raras formas de hipertensión de herencia monogénica, el análisis genético puede resultar útil para confirmar o excluir diagnósticos específicos. Son formas monogénicas de hipertensión las siguientes:

- Síndrome de Liddle, determinado por mutaciones del ENaC (152)
- Síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides, determinado por mutaciones en el gen que codifica la enzima 11-beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa del tipo 2 (que convierte el cortisol en cortisona) que dan lugar a una mayor estimulación del receptor mineralocorticoide por el cortisol (153)
- Aldosteronismo remediable con glucocorticoides, resultado de la presencia en la zona glomerulosa suprarrenal de un gen híbrido que codifica tanto la aldosterona-sintetasa como la 11-beta-hidroxilasa y, dado que la actividad de esta última depende de la ACTH, se produce un aumento de la síntesis de aldosterona (154)

Fig.- 1



Iniciación del tratamiento antihipertensivo. Decisión basada en los niveles de presión inicial (A, B, C) y niveles de riesgo total. PA, presión arterial; PAS, sistólica; PAD, diastólica; DOD, daño en órgano diana; CCA, condición clínica asociada

Aproximación terapéutica

Cuando iniciar el tratamiento antihipertensivo

Las recomendaciones sobre cuándo iniciar el tratamiento antihipertensivo están basadas en dos criterios: (1) El nivel total de riesgo cardiovascular, (Tabla 2), y (2) el nivel de presión arterial sistólica y diastólica (Tabla 1). El nivel total de riesgo cardiovascular es la principal indicación para la intervención, pero los valores altos o bajos de presión arterial son también indicadores más o menos estrictos para la intervención en la reducción de presión arterial. Con respecto a guías anteriores de Sociedades Europeas [3,4] ó DE OMS/SEH [2], las recomendaciones resumidas en la Figura 1 no están limitadas a los pacientes con grados 1 y 2 de hipertensión, sino que también se extiende a los sujetos con presión arterial normal alta. También se describe con mayor detalle cómo actuar con los hipertensos de grado 3.

Las consideraciones de pacientes con PAS de 130-139 mmHg y PAD 85-89 mmHg para un posible inicio de tratamiento antihipertensivo están basadas en las siguientes y recientes evidencias:

1. El estudio PROGRESS [154] ha mostrado que los pacientes con ictus previo ó isquemia transitoria y presión arterial < 140/90 mmHg, sin tratar (placebo), tienen una incidencia de eventos cardiovasculares alrededor del 17% en 4 años (riesgo muy alto de acuerdo a las guías), y su riesgo disminuye en 24 % reduciendo la presión arterial.
2. Observaciones similares presenta el estudio HOPE [155] para pacientes normotensos con alto riesgo coronario.
3. El ensayo ABCD-normotensión [156] ha mostrado que los pacientes diabéticos de tipo 2 con presiones < 140/90 mmHg pueden también beneficiarse de un descenso más agresivo de la presión arterial, al menos en la prevención del ictus y la progresión de proteinuria.
4. El Estudio Framingham Heart [157] ha demostrado que los varones con presión arterial normal alta tienen una incidencia de enfermedad cardiovascular en 10 años de un 10 %, por ejemplo en esta guía se clasifica como riesgo añadido bajo.

Como la evidencia de los beneficios de reducción de la presión arterial está limitada a pacientes con ictus [154], enfermedad coronaria [155] y diabetes [156], el tratamiento antihipertensivo en este rango de presión arterial puede ser solo recomendado para pacientes al menos de alto riesgo. Se recomienda interrumpir el seguimiento de la presión arterial y no intervención farmacológica en los pacientes con moderado o bajo riesgo total, en quienes se considera beneficioso la

mayoría de medidas de estilo de vida y corrección de otros factores de riesgo (p.e. fumar).

En los pacientes con hipertensión grado 1 y 2, como guías anteriores han recomendado, medir los valores de presión arterial en algunas ocasiones, iniciar recomendaciones sobre estilo de vida y estratificar el riesgo absoluto. El tratamiento antihipertensivo farmacológico debería ser iniciado tempranamente en pacientes clasificados como alto ó muy alto riesgo, mientras que en sujetos con riesgo moderado o bajo añadido de presión arterial, ó bien con otros factores de riesgo cardiovascular, deberían monitorizarse por periodos amplios (al menos tres meses) con tratamiento no farmacológico aislado. Si después de este periodo persisten los valores sistólicos > 140 o diastólicos >90 mmHg, debería iniciarse el tratamiento farmacológico en pacientes con riesgo moderado, y considerarlo en pacientes con bajo riesgo (quienes por definición de presión arterial, están en el grado 1, ver Tabla 2). En el último grupo de pacientes, por encima del umbral superior de presión arterial (PAS > 150 ó PAD > 95 mmHg) para la intervención, se sugiere que las preferencias de los pacientes y/ó sus problemas de recursos se tengan en cuenta para las decisiones del tratamiento. La reducción de la presión arterial de grado 1 y 2 con moderado o bajo riesgo añadido es menos costo efectivo de inmediato, pero debe informarse al paciente que algunos estudios de terapia antihipertensiva, en particular el HDFP [158] y el estudio HOT [159], han demostrado que, a pesar del descenso intensivo de la presión arterial, un riesgo cardiovascular residual permanece mas alto en pacientes con alto riesgo cardiovascular inicial que moderado. Esto sugiere que algunos de los cambios cardiovasculares mayores pueden ser difícil de revertir, y que las restricciones en la terapia antihipertensiva en los pacientes de alto o muy alto riesgo, aunque beneficiosa para el costo de los proveedores de salud, puede no ser tan óptima para el paciente.

La Figura 1 incluye también recomendaciones sobre el inicio del tratamiento en pacientes en grado 3 de hipertensión. En estos sujetos deberían confirmarse los valores elevados de presión arterial en pocos días, e instaurar el tratamiento de inmediato, sin necesidad de determinar previamente el riesgo absoluto (siempre en ausencia de otros factores de riesgo). La búsqueda completa de otros factores de riesgo, daños en órganos diana ó enfermedades asociadas puede realizarse una vez que el tratamiento ha sido iniciado; las medidas de estilo de vida se pueden recomendar al mismo tiempo de la instauración del tratamiento.

Objetivos del tratamiento

El primer objetivo del tratamiento del hipertenso es conseguir la máxima reducción en el riesgo total a largo plazo de la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Esto requiere el tratamiento de todos los factores de riesgo reversibles identificados, incluyendo tabaco, dislipemia ó diabetes, y el manejo

adecuado de las condiciones clínicas asociadas, tanto como el tratamiento de la presión arterial elevada en sí misma.

Para el objetivo de la presión arterial, hay más evidencia disponible para la presión diastólica que para la sistólica. Estudios aleatorizados que comparen tratamientos más con menos intensivos hay pocos (HOT [160], UKPDS [161], ABCD-HT [162], ABCD-NT [156], y la mayoría están limitados a pacientes diabéticos, y aunque metanálisis de estos estudios sugieren mayores beneficios con el descenso intenso de la presión arterial [163], no indican cuáles son aplicables a individuos no diabéticos. El único estudio que no solo incluye diabéticos es el estudio HOT [160], el que a pesar de las pequeñas diferencias encontradas en la PAD (2 mmHg) entre las presiones arteriales de los grupos adyacentes (randomizados a <90, <85 ó <80 mmHg), no pudo detectar diferencias significativas en el riesgo de eventos cardiovasculares (excepto para infarto de miocardio) entre los distintos grupos de presión arterial. Sin embargo, los resultados del estudio HOT confirmado que no hay incremento en el riesgo cardiovascular en los pacientes randomizados en el grupo diana menor (valor medio PAD 81 mmHg). Aunque los subgrupos analizados tienen limitaciones obvias, un reciente subgrupo del estudio HOT [164] sugiere que puede existir una curva J solo para los fumadores actuales. Una vez excluidos los fumadores, la reducción de la PAD hasta 82 más que hasta 85 mmHg, reduce significativamente los eventos cardiovasculares mayores, no solo en diabéticos, sino en pacientes con alto/muy alto riesgo (50 % de los estudiados en HOT), tanto como en pacientes con isquemia cardíaca, en mayores de 65 años y en mujeres. En los pacientes con historia de ictus ó isquemia transitoria, el estudio PROGRESS [154] mostró beneficios en la morbilidad y mortalidad cardiovascular reduciendo la PAD hasta 79 mmHg (grupo de tratamiento activo) mejor que hasta 83 mmHg (grupo placebo), y en pacientes con enfermedad coronaria, el estudio HOPE [155] también hizo similares observaciones, aunque el papel de la reducción de la presión arterial en este estudio ha sido debatido.

En pacientes diabéticos, una revisión reciente sobre estudios de reducción de presión arterial de mayor ó menor intensidad [168], ha mostrado que una reducción de morbilidad cardiovascular en diabéticos tratados con más intensidad estuvo asociada con valores de presión arterial sistodiastólica de 144/82 mmHg en el UKPDS [161], de 144/81 mmHg en el estudio HOT [160, 164], y 140/77 mmHg en el MICROHOPE [169]. Por tanto, deberían conseguirse los valores diastólicos entre 77 y 82 mmHg ya que han demostrado ser beneficiosos. Sin embargo, en la mayoría de los estudios positivos los valores sistólicos permanecieron por encima de 140 mmHg. Solo en los dos estudios ABCD se diseñaron para conseguir

valores bajos de presión arterial (132/78 mmHg en ABCD-HT [162], y 128/75 mmHg en el ABCD-NT [156]), pero en ambos estudios los beneficios de un tratamiento más intensivo en la enfermedad cardiovascular no fueron impresionantes (reducción significativo solo en mortalidad total en el ABCD-HT [162], y en ictus en el ABCD-NT [156]). Finalmente, un estudio prospectivo observacional en el programa UKPDS [170] encontró una relación significativa entre presiones sistólicas en seguimiento e incidencia de complicaciones macro y microvasculares en pacientes diabéticos, con un incremento continuo de complicaciones para valores > 120 mmHg.

En pacientes con enfermedad renal no diabética, los datos sobre los efectos de un mayor o menor descenso de la presión arterial en los eventos cardiovasculares son escasos: El estudio HOT no pudo encontrar ninguna reducción significativa en eventos cardiovasculares en el subgrupo de pacientes con creatinina plasmática > 115 $\mu\text{mol/l}$ (>1.3 mg/dl) [164] ó > 133 $\mu\text{mol/l}$ (>1.5 mg/dl) [40] que en los sujetos con mayor ó menor descenso de presión arterial (139/82 versus 143/85 mmHg. Sin embargo, ninguno de estos estudios sugiere un incremento de riesgo cardiovascular con la bajada conseguida de la presión arterial. .

En resumen, con base en la evidencia actual de los estudios, se puede recomendar, para sistólica y diastólica, el descenso intensivo al menos por debajo de 140/90 mmHg y en todos los pacientes hipertensos si se tolera, y por debajo de 130/80 mmHg en diabéticos (ver abajo). El objetivo a conseguir, puede depender de los niveles previos de presión arterial, sobretodo sistólicos, si bien valores sistólicos por debajo de 140 mmHg pueden ser difíciles de conseguir, sobretodo en los ancianos. Los objetivos de presión arterial no deberían ser tomados menos rigurosamente que en guías anteriores [2], pero como una recomendación más flexible, la interpretación queda en manos de los médicos directamente en su aplicación a las decisiones de casos individuales.

Cuando la medida de presión arterial como AMPA ó domiciliaria se aplica para evaluar la eficacia del tratamiento, deberíamos recordar que los valores proporcionados por estos métodos (comparados con los medidos en consulta) son de media al menos 5-15 mmHg menores para la sistólica y 5-10 mmHg menores para la diastólica, además de que estas diferencias son habitualmente mayores cuando la presión arterial en consulta es alta y tienden a ser menores al bajar la presión arterial, como se recomienda en los objetivos del tratamiento [65].

Cuadro 7: Objetivos del Tratamiento

- El primer objetivo del tratamiento del paciente hipertenso es conseguir la máxima reducción en el riesgo total a largo plazo de la morbimortalidad. Se requiere tratamiento de todos los factores de riesgo reversibles identificados, incluyendo tabaco, dislipemia ó diabetes, y el apropiado manejo de las condiciones clínicas asociadas como el propio aumento de la presión arterial.
- Con la evidencia actual, se puede recomendar que la presión arterial, sistólica y diastólica, sea reducida intensamente al menos por debajo de 140/90 mmHg de forma definitiva, en todos los hipertensos, y por debajo de 130/80 mmHg en diabéticos, sin perder de vista además, que los valores sistólicos por debajo de de 140 mmHg pueden ser difíciles de conseguir, particularmente en ancianos.

Cambios en Estilo de Vida

Los cambios en los estilos de vida deberían ser instaurados apropiadamente en todos los individuos incluyendo la presión arterial normal alta y los pacientes que requieran tratamiento medicamentoso. Propuesta para bajar la presión arterial y controlar otros factores de riesgo y condiciones clínicas presentes. Las medidas de estilo de vida que son ampliamente consensuadas para bajar la presión arterial ó riesgo cardiovascular, y que deberían considerarse en todos los pacientes son: (1) Abandono del tabaco; (2) reducción de peso; (3) reducción del consumo excesivo de alcohol; (4) ejercicio físico; (5) reducción del consumo de sal; (6) incremento del consumo de frutas y vegetales y disminución en el consumo total de grasas insaturadas. La comida saludable debería promocionarse siempre. Sin embargo, las medidas de estilo de vida no han mostrado prevenir las complicaciones cardiovasculares en hipertensos, y no deberían nunca innecesariamente retrasar el tratamiento farmacológico, especialmente en pacientes con altos niveles de riesgo, ni restar valor al cumplimiento medicamentoso.

Abandono del tabaco

El abandono del tabaco es probablemente la medida de estilo de vida más importante para la prevención de enfermedades cardio y no cardiovasculares [171]. Quienes lo abandonan antes de una edad media tienen una expectativa de vida similar a las de los no fumadores. Aunque los efectos crónicos del tabaco en la presión arterial son pequeños [172], y el abandono

del mismo no baja la presión arterial [173], el riesgo cardiovascular total aumenta claramente por el tabaco [171]. Por lo tanto, los hipertensos fumadores deberían ser aconsejados para el abandono del tabaco. En resumen, los datos actuales sugieren que el fumar puede interferir con los efectos beneficiosos de algunos agentes antihipertensivos, como los betabloqueantes [174, 175], ó puede obstaculizar los beneficios de un mayor descenso de la presión arterial [164]. Cuando sea necesario, podría considerarse la sustitución de la nicotina [176, 177] ó la bupiriona [177, 178], que parece ser segura en la hipertensión y el abandono tabaquico.

Moderación en el consumo de alcohol

Hay una relación lineal entre el consumo de alcohol, los niveles de presión arterial y la prevalencia de hipertensión poblacional [179]. Más aún, los niveles altos de consumo de alcohol están asociados con un alto riesgo de ictus [180], particularmente en grandes bebedores. El alcohol atenúa el efecto de la terapia antihipertensiva, pero sus efectos son al menos parcialmente reversibles en 1-2 semanas con la moderación en la bebida alrededor del 80 % [181]. Los bebedores fuertes (5 ó más bebidas estándar al día) pueden experimentar un aumento en la presión arterial después de un consumo agudo, y son diagnosticados con mayor probabilidad como hipertensos en los primeros días de la semana si han bebido bastante durante el fin de semana. En consecuencia, los hipertensos bebedores de alcohol deberían ser aconsejados para limitar su consumo a no más de 20-30 gr de etanol/día en varones, y no más de 10-20 gr etanos/día para e mujeres. Deberían ser avisados sobre el incremento de riesgo de ictus asociado al consumo abusivo.

Reducción de peso y ejercicio físico

El exceso de grasa corporal predispone a la hipertensión arterial [182]. La reducción de peso baja la presión arterial en pacientes con sobrepeso y tiene efectos beneficiosos sobre los factores de riesgo asociados como la resistencia a la insulina, diabetes, hiperlipidemia e hipertrofia ventricular izquierda. Los efectos de la bajada de presión arterial con la reducción de peso puede ser mejorada con el incremento del ejercicio físico simultáneo [183], por la moderación en consumo de alcohol en bebedores con sobrepeso [184] y por la reducción de consumo de sodio [185]. La forma física es un fuerte predictor de la mortalidad cardiovascular independiente de la presión arterial y otros factores de riesgo [186]. Así, debería advertirse a los pacientes sedentarios para adoptar niveles modestos de ejercicio aeróbico de forma regular, como el paseo, carrera o natación 30-45 min, tres o cuatro veces por semana [187]. La extensión de la evaluación previa al entrenamiento dependerá del mismo programa de entrenamiento y de los signos y síntomas del paciente, sobretudo el riesgo cardiovascular y las condiciones clínicas asociadas. El ejercicio físico moderado puede

bajar la presión sistólica sobre 4-8 mmHg [188-190]. Sin embargo, el ejercicio isométrico fuerte como levantar pesas puede tener un efecto presor y debería ser prohibido. Si la hipertensión es poco controlada, y siempre en hipertensos severos, el ejercicio físico duro debería ser desaconsejado o post puesto hasta que se instaure un adecuado tratamiento farmacológico y haya demostrado ser efectivo.

Cuadro 8: Cambios en el estilo de vida

- Las medidas de estilo de vida deberían instaurarse en todos los pacientes, incluyendo los normotensos y los que requieren tratamiento farmacológico. Es adecuado para el descenso de la presión arterial y el control de otros factores de riesgo y condiciones clínicas presentes.
- Las medidas de estilo de vida ampliamente consensuadas en la bajada de presión arterial o riesgo cardiovascular, y que deberían considerarse son:
 - Abandono del tabaco
 - reducción de peso
 - reducción de consumo excesivo de alcohol
 - ejercicio físico
 - reducción consumo de sal
 - incremento en consumo de frutas y verduras y descenso en consumo de grasas totales saturadas.

Reducción del alto consumo de sal y otros cambios dietéticos

Estudios epidemiológicos afirman que el consumo de sal en la dieta contribuye a la elevación de la presión arterial y la prevalencia de hipertensión [191]. El efecto parece estar relacionado con el bajo consumo de potasio de los alimentos. Estudios controlados y aleatorizados en pacientes hipertensos indican que la reducción del sodio en la dieta en 80-100 mmol (4.7-5.8 gr) al día desde un consumo inicial de alrededor de 180 mmol (10.5 gr) al día reducirán la presión arterial de 4-6 mmHg de media ó aún más si se combina con otros consejos dietéticos [193], y se une al efecto de descenso de la presión arterial de la medicación. Se debe avisar a los pacientes para que no añadan sal a la dieta, que esta no sea salada obviamente, particularmente comidas precocinadas, y consumir más alimentos cocidos directamente de alimentos naturales que tengan alto contenido en potasio. Se podría aconsejar consultar con dietistas. Los hipertensos deberían ser aconsejados para consumir más frutas y verduras [194] y para reducir el consumo de grasas saturadas y colesterol. El reciente estudio DASH ha mostrado que esta dieta puede influenciar

beneficiosamente otros riesgos cardiovasculares y reducir la presión arterial [196].

Tratamiento farmacológico

Introducción

Las recomendaciones farmacológicas están precedidas por análisis de la evidencia disponible (proporcionada por amplios estudios randomizados basados en eventos fatales y no fatales) de los beneficios obtenidos por la terapia antihipertensiva y los beneficios obtenidos por varias clases de estos agentes. Hay fuerte evidencia disponible. Sin embargo, se acepta comúnmente que los estudios terapéuticos randomizados sobre base de eventos tienen algunas limitaciones. Incluye las especiales criterios de selección de los sujetos randomizados; la frecuente selección de pacientes de alto riesgo para aumentar la potencia del estudio hace que la mayoría de pacientes de bajo riesgo y no complicados estén raramente representados. Los programas terapéuticos usados frecuentemente divergen de la práctica terapéutica habitual; los severos procedimientos de los seguimientos fuerza el cumplimiento de los pacientes sobre los obtenidos en la práctica médica común. Quizá la más importante limitación es la necesaria corta duración de los estudios controlados (la mayoría de los casos entre 4-5 años), mientras que la expectativa adicional de vida, y por tanto la expectativa de duración de la terapia para un hipertenso de edad media, es de 20-30 años [34, 197]. Los beneficios terapéuticos a largo plazo y los beneficios entre las varias clases de fármacos pueden también ser evaluados usando resultados intermedios (p.e. cambios subclínicos en los órganos diana). Estas evaluaciones no proporcionan el mismo peso de evidencia que los resultados “duros”, como infartos de miocardio fatales y no fatales ó ictus y la mortalidad cardiovascular ó por todas las causas, pero algunos de los recientes ensayos basados en la evidencia han usado también resultados “blandos”, como la insuficiencia cardíaca congestiva (ciertamente clínicamente relevante, pero frecuentemente basada en diagnósticos subjetivos), hospitalización, angina de pecho y revascularización coronaria (ésta muy sujeta a hábitos clínicos locales y facilidades), etc. Es cierto que la evidencia de que la regresión ó retardo del daño subclínico en los órganos diana está asociado con una reducción de eventos cardiovasculares es amplia indirectamente, pero hay una fuerte evidencia disponible de que algunas de estas alteraciones tienen un valor predictivo de consecuencias de eventos fatales y no fatales (ver más abajo). Por tanto, la evidencia de la mayoría de los estudios randomizados ha sido tenida en cuenta. Las alteraciones de los parámetros metabólicos inducidos por el tratamiento, como LDL, HDL, potasio sérico, tolerancia a la glucosa, inducción ó empeoramiento del síndrome metabólico ó diabetes, aunque puede esperarse que incrementen con fuerza la incidencia de los eventos cardiovasculares durante la corta duración de un ensayo, puede tener un impacto a

lo largo de la vida de los pacientes, y por esta razón se han tenido en cuenta en la valoración del riesgo cardiovascular total.

Estudios basados en resultados de mortalidad y morbilidad comparando tratamiento activo con placebo

La mayoría de los resultados de estos estudios han sido sometidos a metaanálisis para llegar a conclusiones más precisas y generalizables, o para responder a preguntas sobre subgrupos, que podrían no ser encontrados en estudios individuales [198]. La Tabla 6 resume los resultados de metaanálisis de estudios ejecutados en la mayoría de los de hipertensión sistodiastólica [5, 199] y en ancianos con hipertensión sistólica aislada [200]. El tratamiento antihipertensivo consigue similares y significativas reducciones en la mortalidad por todas las causas en ambos tipos de hipertensos. En referencia a la mortalidad específica por causa, Collins y colaboradores [5] observaron una reducción significativa en ictus fatal (-45%; $p < 0.001$), pero no en enfermedad coronaria fatal (-11%; $p < 0.01$) en un metaanálisis en ancianos con hipertensión sistodiastólica [201]. Ictus combinados fatales y no fatales, y todos los eventos coronarios, se redujeron significativamente en los dos tipos de hipertensos. La colaboración Blood Pressure Lowering Treatment Trialist [163] realizó separadamente metaanálisis de estudios controlados con placebo en los que el tratamiento activo fue iniciado con un calcioantagonista ó con un IECA, y mostró que las reducciones en los resultados cardiovasculares eran similares a los encontrados en los estudios en los que el tratamiento activo se basó en diuréticos o β -bloqueantes.

El riesgo para eventos cardiovasculares, sobretodo en enfermedad coronaria, difiere entre hombres y mujeres. No está claro desde ensayos de intervención individuales cuánto depende del género el efecto del tratamiento antihipertensivo en la reducción del riesgo cardiovascular. Este problema se abordó en el grupo de trabajo INDANA, basado en un metaanálisis de datos individuales de pacientes de siete estudios controlados randomizados [202]. El número total de individuos fue de 40777, de los que el 49 % eran varones. Es estos, la odd ratio favorable al tratamiento fue estadísticamente significativa para todas las causas (-12 %; $P = 0.01$), ictus (-43 %; $P < 0.001$), mortalidad coronaria (-17 %; $P < 0.01$), todos los eventos cardiovasculares fatales y no fatales (-22%; $P = 0.001$), ictus (-34 %; $P < 0.001$) y eventos coronarios (-18 %; $P < 0.001$). En mujeres, en las que las razones de eventos eran, en general, menores que en los varones, las odds ratios que favorecían el tratamiento eran estadísticamente significativas para ictus fatal (-29 %; $P < 0.05$) y para eventos cardiovasculares fatales y no fatales combinados (-26 %; $P = 0.001$), pero no para otros resultados. Sin embargo en las proporciones de riesgo entre el grupo tratado y el de control no diferían entre hombres y mujeres, a pesar del resultado, y no hubo

interacciones significativas entre el efecto del tratamiento y el género, ya que la reducción proporcional del riesgo cardiovascular es similar en mujeres y varones.

Cuadro 9: Valores y limitaciones de los ensayos clínicos randomizados basados en eventos

Valores

- La randomización es el procedimiento más seguro para evitar los errores
- Muestras amplias garantizan la potencia para detectar diferencias en resultados primarios
- La mayoría de los eventos usados como resultados finales están bien definidos en su relevancia clínica

Limitaciones

- Selección de los pacientes (frecuentemente de elevado riesgo cardiovascular): La extrapolación a pacientes con otros niveles de riesgo es dudosa
- La mayoría de los estudios no tienen potencia para resultados secundarios
- Los programas terapéuticos de los estudios difieren frecuentemente de los de la práctica clínica
- El cumplimiento de los pacientes en los estudios es mucho mayor que en la práctica clínica habitual
- Los estudios controlados randomizados duran 4-5 años, mientras que la expectativa de vida en hipertensos de edad media es de 20-30 años

Otros estudios han proporcionado más recientemente información adicional, no incluida aún en los metaanálisis mencionados anteriormente. En el SCOPE [203], 4973 hipertensos ancianos fueron aleatorizados al ARA II candesartán ó placebo. Desde entonces otro estudio sobre tratamiento antihipertensivo para determinar si los fármacos podrían ser tomados por todos los pacientes para mejorar el control de la presión arterial, finalizó como una comparación entre candesartán y un grupo control que recibió otro fármaco antihipertensivo. La reducción fue ligeramente superior en el grupo de candesartán (3.2/1.6 mmHg) en el que la incidencia del endpoint primario compuesto (ictus, infarto de miocardio, muerte cardiovascular) tendía a bajar algo (-11 %; $P = 0.19$), y el endpoint secundario de ictus no fatal se redujo significativamente (-28 %; $P = 0.04$). Otro estudio

controlado con placebo sobre el efecto del losartán [203] e irbesartán [205,206] en diabéticos tipo 2 y nefropatía. Todos los estudios concluyen que el tratamiento farmacológico fue renoprotector (ver abajo) pero no hubo evidencia de beneficio en los resultados secundarios cardiovasculares (para la evaluación en la que, además, estos estudios tenían insuficiente potencia). Se puede concluir de estos recientes estudios controlados con placebo que la reducción de presión arterial con antagonistas de la angiotensina II puede ser beneficiosa también, particularmente en prevención del ictus y en pacientes con neuropatía diabética, en la lenta progresión de la enfermedad renal.

ratio del ictus fue de 0.92 (95% IC 0.84-1.01, P=0.07). Se alcanzó significación formal (0.90, 95% IC 0.82-0.98, P=0.02), cuando el CONVINCE [213], un amplio estudio basado en verapamil, se excluyó del estudio. Para la insuficiencia cardíaca los calcioantagonistas parecieron proporcionar menor protección que la terapia convencional, a pesar de todo, bien si si (1.3, 95% IC 1.22-1.44, P<0.0001) ó si no (1.33, 95% IC, 1.22-1.46, P<0.0001) el estudio CONVINCE se incorporó a las estimaciones comunes.

Staessen y Wang revisaron también cinco estudios con 46553 pacientes randomizados comparando IECAs con otros fármacos más antiguos [167, 209, 215-217]. Las

Tabla 6.- Reducción de riesgo relativo de eventos fatales y combinados fatales y no fatales en pacientes con tratamiento activo antihipertensivo versus placebo o no tratados

	Hipertensión sistodiastólica		HTA sistólica aislada	
	Reducc riesgo	P	Reducc riesgo	P
Mortalidad				
Todas las causas	-14 %	<0.01	-13 %	0.02
Cardiovascular	-21 %	<0.001	-18 %	0.01
No cardiovascular	-1 %	NS		NS
Evento fatal y no fatal				
Ictus	-42 %	<0.001	-30 %	<0.001
Coronario	-14 %	<0.01	-23 %	<0.001

Estudios basales en resultados de morbimortalidad comparando tratamientos iniciados por diferentes clases de fármacos

Durante los últimos 5 años muchos estudios controlados randomizados han comparado regímenes antihipertensivos iniciados con diferentes clases de agentes antihipertensivos, frecuentemente comparando antiguos (diuréticos y β-bloqueantes) con nuevos agentes (calcioantagonistas, IECAs, ARA II, alfabloqueantes), y ocasionalmente con otras clases de drogas nuevas. Nuevos estudios [100, 167, 207-213], con 67435 pacientes randomizados que compararon calcioantagonistas con fármacos más antiguos han sido revisados recientemente por Staessen y Wang [214]. Para ninguno de los resultados considerados en este análisis, incluyendo la mortalidad cardiovascular por todas las causas, todos los eventos cardiovasculares, ictus, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca, los valores de P para la heterogeneidad alcanzaron significación estadística (0.11<P<0.95). Los odds ratio comunes que expresaron el posible beneficio de los calcioantagonistas sobre los fármacos más antiguos, eran menores de la unidad y no alcanzaron significación estadística para la mortalidad total (0.98, 95% IC 0.92-1.03, P=0.42) mortalidad cardiovascular (1.03, 95% IC 0.95-1.11, P=0.15), todos los eventos cardiovasculares (1.03, 95% IC 0.99-1.08, P=0.15), e infarto de miocardio (1.02, 95% IC 0.95-1.10, P=0.61). Los calcioantagonistas proporcionaron una ligera mejor protección ante ictus fatal y no fatal que las drogas más antiguas. Para los nuevos estudios combinados, la odds

odds ratio comunes que expresaban el posible beneficio de los IECAs sobre la terapia convencional era sobre la unidad y no significativa para la mortalidad total (1.00, 95% IC 0.94-1.06, P=0.88), mortalidad cardiovascular (1.02, 95% IC 0.94-1.11, P=0.62), todos los eventos cardiovasculares (1.03, 95% IC 0.94-1.12, P=0.59), infarto de miocardio (0.97, 95% IC 0.90-1.04, P=0.39) e insuficiencia cardíaca (1.04, 95% IC 0.89-1.22, P=0.64). Comparando con los fármacos antiguos, los IECAs proporcionaron una ligera menor protección en ictus, con un odds ratio común de 1.10 (95% IC 1.01-1.20, P=0.03). Para todas las causas y mortalidad cardiovascular, ictus e infarto de miocardio los valores de P para la heterogeneidad entre los estudios de IECAs no fueron significativos (0.16,<P<0.88). En contraste, para todos los eventos cardiovasculares (P=0.006) e insuficiencia cardíaca (P=0.04) la heterogeneidad fue significativa debido a los hallazgos del estudio ALLHAT [167]. Comparando con clortalidona, los pacientes del ALLHAT asignados a lisinopril tuvieron un mayor riesgo de ictus (1.15, 95% IC 1.02-1.30, P=0.02), insuficiencia cardíaca (1.19, 95% IC 1.07-1.31, P<0.001), y de ahí la enfermedad cardiovascular combinada (1.10, 95% IC 1.05-1.16, P<0.001) [167]. Similares hallazgos se aportaron previamente en la comparación del alfabloqueante doxazocina con clortalidona, un brazo del ALLHAT que fue interrumpido prematuramente [166]. Aunque los resultados finales del ALLHAT son de un amplio estudio doble ciego realizado en pacientes hipertensos, la interpretación de sus resultados es difícil por algunas razones, que pueden estar implicadas en la

heterogeneidad de los resultados del ALLHAT con respecto a otros estudios:

1. En el ALLHAT, el 90 % de los pacientes randomizados estaban ya con tratamiento antihipertensivo, la mayoría con diuréticos; así, el ALLHAT aplicó la continuación con un diurético versus cambiar a otro tipo de fármaco. Los pacientes de diuréticos con insuficiencia cardíaca latente ó compensada se les privó de su tratamiento si no estaban randomizados con clortalidona.
2. La presión sistólica conseguida fue mayor con doxasocina (+2.0 mmHg), amlodipino (+1.1 mmHg) y lisinopril (2.3 mmHg, y 4 mmHg en americanos africanos) que con clortalidona. Presumiblemente, estos factores explican porqué la curva de Kaplan-Meier comienza a divergir inmediatamente después de randomizar por insuficiencia cardíaca y aproximadamente seis meses después también del ictus.
3. Los agentes simpaticolíticos usados en el tratamiento escalonado (atenolol, clonidina y/o reserpina a elección del médico) supuso un régimen de tratamiento artificial que no refleja la práctica clínica moderna, no está usualmente recomendado y es conocido que potencian la respuesta de presión arterial mucho más en los diuréticos que en los IECAs o alfabloqueantes.
4. El ALLHAT no incluyó evaluación sistemática de endpoints, que pueden afectar particularmente a la evaluación de resultados “blandos” como la insuficiencia cardíaca congestiva.

A pesar de estas limitaciones, el estudio ALLHAT [166, 167], solo ó en combinación con otros estudios, supone la conclusión de que los beneficios de la terapia antihipertensiva depende ampliamente de la bajada de la presión arterial, así lo confirman los hallazgos preliminares del metaanálisis del Blood Pressure Lowering Treatment Trialist Collaboration [163] y la opinión expresada en la Guía de la OMS/SIH de 1999 [2]. Estas conclusiones han sido confirmadas con fuerza por los recientes resultados del estudio INVEST (presentado en el American Collage of Cardiology meeting, Chicago, 2003), que ha comparado el verapamil habitualmente combinado con un IECA trandolapril, con un β -bloqueante habitualmente combinado con un diurético, en pacientes hipertensos con enfermedad coronaria, sin mostrar diferencias significativas en resultados primarios (todas las causas de muerte, infarto de miocardio fatal y no fatal e ictus) ó secundarias.

Dos estudios recientes han estudiado las nuevas clases de antagonistas de receptores de angiotensina. El estudio LIFE [218] compara losartán con el β -bloqueante atenolol en pacientes hipertensos con

hipertrofia ventricular izquierda durante una media de 4.8 años, y encuentra una reducción significativa ($P=0.021$) del 13 % en eventos cardiovasculares mayores, la mayoría debidos a una reducción significativa ($P=0.001$) del 25 % en ictus. No había diferencias de presión arterial entre los grupos de tratamiento. El estudio SCOPE [203] se inició como una comparación en pacientes ancianos que recibieron candesartán ó placebo, pero desde entonces, en que por razones éticas, el 85 % de los pacientes que iniciaron con placebo recibieron terapia antihipertensiva (la mayoría diuréticos, β -bloqueantes o calcioantagonistas) el estudio es comparativo entre tratamiento antihipertensivo con ó sin candesartán. Tras 3.7 años hubo una reducción no significativa del 11 % en eventos cardiovasculares mayores, una reducción significativa ($P=0.04$) del 28 % en ictus no fatales entre los pacientes tratados con candesartán, con una presión arterial conseguida ligeramente menor (3.2/1.6) en el grupo de candesartán.

Estudios randomizados basados en endpoints intermedios

Hipertrofia Ventricular Izquierda. Muchos estudios han probado los efectos de varios agentes antihipertensivos en la hipertrofia ventricular izquierda asociada a hipertensión arterial, la mayoría evaluados en su masa ventricular izquierda mediante ecocardiograma, pero pocos de ellos han seguido criterios estrictos ó suficientes para proporcionar información adecuada. En consecuencia, los metaanálisis no pueden proporcionar evidencias indiscutibles [219, 220]. Como los estudios en hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda no pueden ser controlados con placebo y deben ser comparados tratamientos activos, un amplio número de pacientes debe incluirse en orden a disponer de suficiente potencia para detectar pequeñas diferencias entre tratamientos, debiendo tener especial cuidado en evitar regresiones a la media y errores de secuencias de selecciones no ciegas. Muy pocos estudios responden a estos estrictos criterios para no proporcionar respuestas controvertidas: El estudio LIVE [221] concluye los beneficios del diurético indapamida frente al IECA enalapril después de 12 meses de tratamiento, pero no tras seis meses; el estudio ELVERA [222], PRESERVE [223] y los estudios FOAM [224] han mostrado igual regresión con IECAs (lisinopril, enalapril y fosinopril, respectivamente) y calcioantagonistas (amlodipino, nifedipino y amlodipino, respectivamente); el estudio CATCH [225] ha demostrado igual regresión con el ARA II candesartán, y el IECA enalapril; y el estudio ELSA [226] aporta igual regresión tras 1 y 4 años con el calcioantagonista lacidipino y el β -bloqueante atenolol. Una serie de comparaciones de diferentes ARA II con el atenolol han mostrado regresiones significativamente mayores con el ARA II [227-229]. El efecto beneficioso de la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda se ha documentado por la observación de que

está acompañada de una importante mejoría de la función sistólica [230]. El amplio y a largo plazo (5 años) estudio LIFE [218] es particularmente relevante, desde que, en la misma línea que Framingham [231] y los datos del HOPE [232] la mayor regresión de la hipertrofia ventricular izquierda determinada electrocardiográficamente con losartán se acompañó de reducción en la incidencia de eventos cardiovasculares. Los mismos hallazgos se obtuvieron en el subestudio LIFE en el que la hipertrofia ventricular fue determinada por ecocardiografía [233], confirmando así evidencias de pequeñas series de pacientes [234, 235]. Es interesante anotar que en otros recientes estudios que comparan losartán con atenolol (REGAAL [229]), aunque las diferencias entre las reducciones inducidas por el tratamiento en el índice de masa ventricular izquierda tuvieron un significado estadístico corta, las concentraciones de péptido natriurético disminuyeron por el losartán e incrementaron por el atenolol, sugiriendo efectos opuestos en la compilanse ventricular. Futuros estudios deberán investigar los efectos inducidos por el tratamiento en los índices de contenido de colágeno ó fibrosis en la pared ventricular, más que en su masa solamente.

Pared Arterial y Aterosclerosis. Algunos estudios randomizados han comparado los efectos a largo plazo (2-4 años) en diferentes regímenes de antihipertensivos en la estrechez de la pared intima-media de la carótida. Hay evidencia uniforme de los beneficios de los calcioantagonistas en este problema. Un estudio controlado con placebo mostró la superioridad del amlodipino sobre el placebo [236]; tres estudios han mostrado la superioridad de los calcioantagonistas (isradipino [207], verapamil [98] y nifedipino [237]) sobre la terapia diurética; y un estudio la superioridad del lacidipino sobre el atenolol [100]. El último estudio (ELSA [100]) demostró un mayor efecto del lacidipino no solo en la lenta progresión de la estrechez de la intima en la bifurcación carotídea común, sino también en la progresión y regresión de la placa. Hasta recientemente la evidencia sobre IECAs parece ser conflictiva: Un ensayo controlado con placebo no mostró efectos del ramipril en la estrechez de la intima-media de la carótida común [238], mientras que otro mostró un enlentecimiento significativo de la progresión de la intima-media en la bifurcación carotídea y carótida interna así como en la carótida común [239]. Más recientemente, los resultados del estudio PHYLLIS ha conciliado las observaciones de los dos estudios previos aportando que el IECA fosinopril previene la progresión del grosor de la intima-media en pacientes tratados con hidroclorotiazida, pero el efecto está muy limitado en la bifurcación, con ninguno o menores cambios en la pared carotídea común [240].

Función Renal. Hay evidencias más abundantes sobre la función renal en pacientes diabéticos y ha sido

recientemente revisado [168]. En resumen, el análisis de los ensayos de mayor o menor intensidad en la reducción de la presión arterial o de la suma de tratamiento activo versus placebo, han demostrado que en pacientes diabéticos con neuropatía avanzada, la progresión o disfunción renal puede ser enlentecida añadiendo un ARA II (losartán [204], o irbesartan [205]) mejor que el placebo (y la subsiguiente diferencia de 3-4 mmHg en la presión sistólica). Los consistentes efectos de una mayor bajada de la presión arterial se encontraron en la excreción proteica urinaria, tanto microalbuminuria como proteinuria. De acuerdo con estos recientes estudios [168], de los seis ensayos en pacientes diabéticos comparando tratamientos iniciados con diferentes fármacos, cuatro de ellos (uno un IECA frente a un β -bloqueante [215], otro un calcioantagonista versus diurético [212], y dos un IECA frente a calcioantagonista [156, 241]) no mostraron diferencias en cuanto a la protección renal referente a los fármacos comparados, mientras que uno indicó que el ARA II irbesartan era superior al amlodipino en retardar el desarrollo de insuficiencia renal [205], y otro indicaba que el losartan reducía manifiestamente la incidencia de proteinuria mejor que el atenolol [242]. Los recientes resultados del ALLHAT, un estudio que incluye un 36 % de diabéticos fue incapaz de detectar diferencias en cuanto a la función renal (aunque los datos de microalbuminuria y proteinuria no están disponibles) en el muy amplio número de pacientes randomizados a clortalidona, amlodipino ó lisinopril, posiblemente como consecuencia del buen control de presión arterial (134-136/75 mmHg) conseguido en todos los grupos [167].

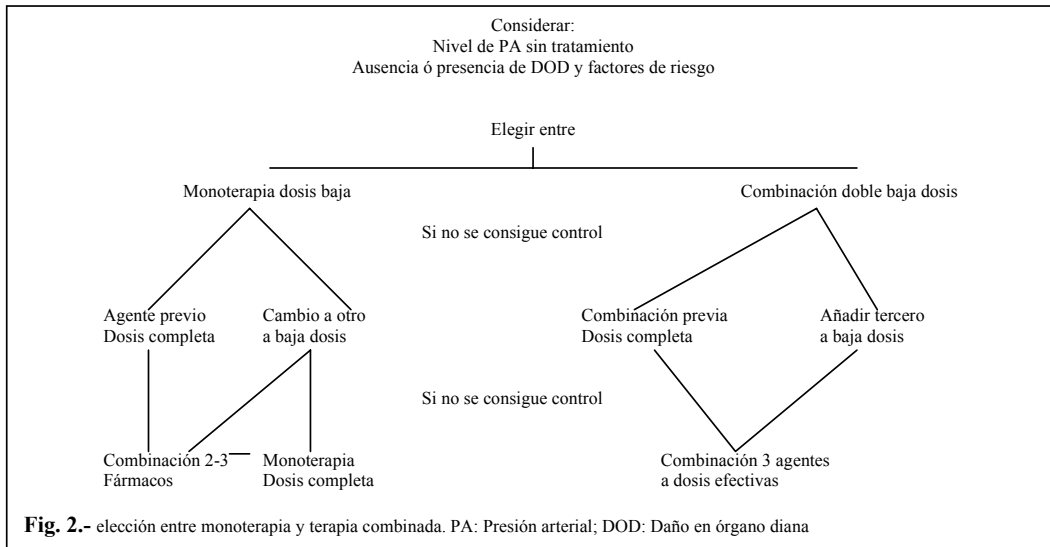
En pacientes con enfermedad renal no diabética, un reciente metanálisis de 11 ensayos randomizados comparando los regímenes antihipertensivos con ó sin un IECA [243], indicó un enlentecimiento progresivo en los pacientes en los que se conseguía una presión arterial de 139/85 mmHg mayor que en 144/87 mmHg. Sin embargo, no está claro si los beneficios deberían adscribirse a la inhibición del ECA, como sugieren los autores [243], ó al descenso de la presión arterial conseguido. El reciente ensayo AASK [244] no pudo encontrar ninguna reducción en la progresión de disfunción renal en africanos americanos con nefrosclerosis al reducir la presión arterial hasta 128/78 mmHg mejor que en 141/85 mmHg, pero el IECA mostró ser algo más efectivo que el β -bloqueante [244] ó el calcioantagonista [245] en enlentecer el deterioro de la tasa de filtración renal. Por lo tanto, parece que en los pacientes con enfermedad renal no diabética, el uso de un IECA puede ser más importante que la mayor agresividad en el descenso de la presión arterial, mientras que en pacientes diabéticos, el control más agresivo de la presión arterial puede ser tan importante como el bloqueo del sistema renina angiotensina. No obstante, parece prudente bajar

intensamente la presión arterial en pacientes con enfermedad renal no diabética también.

Diabetes inicial. Algunos estudios que han monitorizado la diabetes de nueva aparición el seguimiento del tratamiento ha mostrado una menor incidencia de diabetes de inicio con un IECA que con

añadir un IECA en 2.5 y 3.0 a los fármacos anteriores que no se comunican.

De acuerdo con la presión basal y la presencia ó ausencia de complicaciones, parece razonable iniciar la terapia con cualquier agente solo a bajas dosis ó con una combinación de dos agentes (Fig. 2). La iniciación



placebo [155], con un calcioantagonista que con un diurético ó β -bloqueante [216], y con un ARA II menor que con β -bloqueante [218, 246] o terapia usual [203]. El ALLHAT [167] informa también menores incidencias de diabetes de nueva aparición en pacientes randomizados a amlodipino ó lisinopril comparadas con los randomizados con clortalidona.

Estrategias terapéuticas

Principios de Tratamiento Farmacológico: Monoterapia frente a tratamiento combinado. En la mayoría, sin no en todos los hipertensos, la terapia debería iniciarse gradualmente, y valorar los objetivos de la presión arterial encontrada durante algunas semanas. Para determinar cada objetivo de presión arterial una amplia mayoría de pacientes precisarán requerirán terapia combinada con más de un agente. La proporción de pacientes que requieren terapia combinada dependerá de los valores iniciales de presión arterial. En hipertensos de grado 1, probablemente la monoterapia será suficiente con frecuencia. En el ALLHAT, los hipertensos reclutados de grado 1 y 2 la mayoría con monoterapia, alrededor del 60 % permanecieron en monoterapia [167]. En el estudio HOT [160], con hipertensos reclutados de grados 2 y 3 después del fracaso de medicación previa, la monoterapia fue suficiente solo en 25-40 % de los pacientes, de acuerdo al objetivo de la presión arterial diastólica. En los ensayos de diabéticos la mayoría estaban, al menos, con dos fármacos, y en dos ensayos recientes de neuropatía diabética [204, 205] se requirió

del tratamiento con terapia combinada ha sido bien demostrada en el estudio VA desde los comienzos de los ensayos de tratamiento antihipertensivo [247, 248] y recientemente en el estudio PROGRESS [154]. Si se elige la monoterapia en dosis bajas y no se consigue el objetivo de presión arterial, el siguiente paso es el cambio a una dosis baja de un agente diferente ó el incremento de la dosis del primer agente elegido (con mayor probabilidad de efectos adversos) ó pasar a terapia combinada. Si la terapia había sido iniciada con combinación a bajas dosis, se puede usar una dosis mayor ó añadir un nuevo componente.

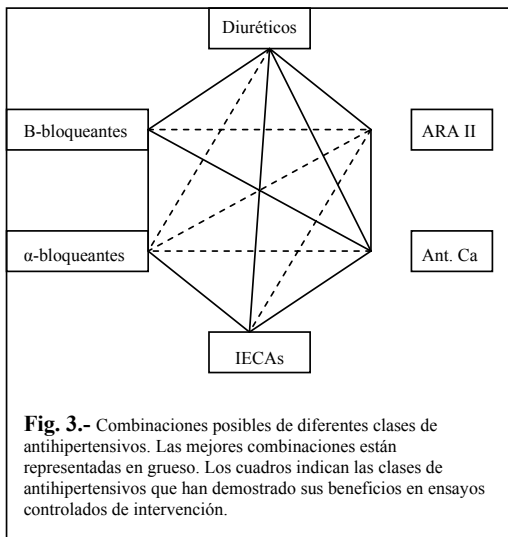
La ventaja de empezar con monoterapia en bajas dosis, si no es bien tolerado el componente inicial, es que se puede cambiar a otro agente al que individualmente el paciente responda mejor (en términos de eficacia y tolerancia); pero a menos que la farmacogenética no proporcione ayuda en el futuro, el procedimiento es laborioso y frustrante para médicos y pacientes, y puede producir bajo cumplimiento.

Una evidente desventaja de iniciar con dos fármacos, siempre en dosis bajas, es exponer al paciente a un agente innecesario, pero las ventajas son: (1) usando dos drogas con diferentes mecanismos de acción es más probable que se controle la presión arterial y sus complicaciones; (2) usando combinaciones, la primera y segunda droga se pueden tomar a bajas dosis que tienen menos probabilidad d efectos secundarios; (3) las combinaciones fijas de dosis baja están disponibles

Cuadro 10: Monoterapia versus terapia combinada

- En la mayoría, pero no en todos los hipertensos, el inicio de la terapia debe ser administrada de forma gradual y conseguir los objetivos de presión arterial progresivamente en algunas semanas
- Para alcanzar el objetivo de presión arterial, es probable que un amplia proporción de pacientes requiera terapia combinada con más de un agente
- De acuerdo a la presión basal y la presencia o ausencia de complicaciones, parece razonable iniciar con monoterapia a baja dosis ó combinación de dos agentes a bajas dosis
- Cada enfoque tiene ventajas y desventajas

en Europa y otros países permitiendo la administración de dos agentes en una sola tableta, optimizando así el cumplimiento.



Las siguientes combinaciones de dos fármacos han demostrado su efectividad y buena tolerancia (Fig. 3):

- Diuréticos y β -bloqueantes
- Diuréticos e IECA ó ARA II
- Calcioantagonistas (Dihidropiridinas) y β -bloqueantes
- Calcioantagonistas e IECAs ó ARA II
- Calcioantagonista y diurético
- α -bloqueante y β -bloqueante
- Otras combinaciones (P.E. con agentes centrales, incluyendo agonistas alfa adrenoceptores y moduladores de los receptores del imidazol I₂, ó entre IECAs y ARA II) pueden usarse si es necesario, y se

pueden requerir 3 ó 4 fármacos en algunos casos.

Está recomendado el uso de fármacos de acción prolongada ó preparaciones que proporcionan eficacia de 24 horas en una dosis diaria. Las ventajas de cada medicación incluye mejoría de la adherencia y minoración de la variabilidad en la presión arterial, así posiblemente se proporciona mayor protección en el riesgo de eventos cardiovasculares mayores y en el desarrollo de danos en los órganos diana [249, 250].

Se debe prestar una especial atención a los efectos adversos, en sus aspectos de disturbios subjetivos, porque pueden ser un motivo importante de incumplimiento. Debería preguntarse siempre al paciente sobre los efectos adversos, y los cambios en los fármacos ó en las dosis hechos de acuerdo a ello. Algunos efectos adversos tienen una incidencia similar para todos los componentes de una misma clase (p.e. tos en IECAs), mientras que para otros eventos adversos pueden estar implicados menos compuestos de la misma clase de drogas para inducirlos (p.e. entre los β -bloqueantes menor fatiga ó el fenómeno de Raynaud con los compuestos vasodilatadores, no estreñimiento con dihidropiridinas entre los calcioantagonistas, ó no taquicardia con el verapamil ó el diltiacem).

Elección de fármaco antihipertensivo. El amplio número de estudios randomizados, bien los que comparan tratamiento activo con placebo ó los que comparan regimenes de tratamiento activo basados en distintos componentes (ver abajo), confirman con claridad las conclusiones de anteriores guías de sociedades europeas [3, 4] y de la OMS/SIH [2], en las que se afirmaba que el principal beneficio de la terapia antihipertensiva es debido a la bajada de la presión arterial por sí misma, independientemente del fármaco usado para bajar la presión arterial.

Sin embargo, hay también evidencia de que algunas clases específicas de fármacos pueden diferir en sus efectos ó en grupos especiales de pacientes. Por ejemplo, los ARA II parecen más efectivos en prevención del ictus que los β -bloqueantes [218] ó la terapia usual [203], particularmente en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda [219] ó en el anciano [203]; las tiazidas, bien solas ó en combinación, pueden ser mejor usadas que otros agentes en la prevención de insuficiencia cardiaca [212, 167]; Los IECAs y ARA II han demostrado retardar la progresión del deterioro renal en neuropatía diabética y no diabética [204-206, 243-245]; Los ARA II parecen más efectivos que los β -bloqueantes en la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda [218, 227-229]; los calcioantagonistas han demostrado ser más efectivos que los diuréticos [98, 207, 237] ó los β -bloqueantes [100], y los IECAs más efectivos que un diurético en la progresión de la arteriosclerosis carotídea. Finalmente,

los fármacos no son iguales en términos de disturbios adversos, particularmente en pacientes individuales, teniendo en cuenta que la preferencia de los pacientes es un prerrequisito para el cumplimiento y éxito del tratamiento.

Por lo tanto, se puede concluir que las clases mayores de agentes antihipertensivos (diuréticos, betabloqueantes, calcioantagonistas, IECAs y ARA II) son adecuados para el inicio y mantenimiento del tratamiento antihipertensivo. Aunque se ha criticado la interrupción de una rama de un alfabloqueante en un estudio (la doxazocina en el estudio ALLHAT [166]), y la evidencia que favorece el uso de alfabloqueantes es más escasa que el beneficio en el uso de otros agentes antihipertensivos, los alfabloqueantes pueden

Cuadro 11. Elección de fármaco antihipertensivo.

- Los principales beneficios de la terapia antihipertensiva se deben a la propia bajada de la presión arterial
- Hay también evidencia de que grupos específicos de fármacos pueden variar en sus efectos, sobretodo en algunos pacientes.
- Los fármacos no son equivalentes en términos de disturbios adversos, sobretodo en pacientes individuales.
- Las clases mayores de grupos antihipertensivos (diuréticos, betabloqueantes, calcioantagonistas, IECAs y ARA II) son adecuados para el inicio y mantenimiento del tratamiento.
- El énfasis en la identificación del fármaco a utilizar en primer lugar está fuera de lugar por la necesidad de utilizar dos ó más fármacos combinados para conseguir el objetivo de presión arterial.
- Con la serie de evidencia disponible, la elección del fármaco puede estar influenciada por diversos factores:
 - Experiencia previa del paciente con los antihipertensivos
 - Costo del fármaco
 - Perfil de riesgo, presencia ó ausencia de daño en órgano diana, enfermedad clínica cardiovascular ó renal ó diabetes.
 - Preferencias del paciente

muy bien ser considerados para terapia combinada. Los agentes centrales, agonistas de α – adrenoceptores y moduladores de receptores de imidazol I_2 , pueden también ayudar en la terapia combinada. El énfasis en la identificación del primer fármaco para usar está probablemente fuera de lugar por el conocimiento de que en la mayoría de pacientes son necesarias la

combinación de dos ó más drogas, sobretodo en presiones iniciales altas o daño en órganos diana ó asociación con diabetes, en orden a conseguir el objetivo en la presión arterial.

Con la serie de agentes disponibles, la elección de los fármacos será influenciada por muchos factores, incluyendo:

1. Le experiencia previa, favorable ó desfavorable, del paciente con algunos tipos de componentes.
2. El costo del fármaco, bien para el paciente ó para el proveedor de servicios de salud, aunque las consideraciones sobre el costo no deben predominar sobre la eficacia y tolerancia en ningún paciente.
3. El perfil de riesgo cardiovascular del paciente.
4. La presencia de daño en órganos diana, enfermedad clínica cardiovascular, enfermedad renal ó diabetes.
5. La presencia de otros desórdenes coexistentes que pueden favorecer ó limitar el uso de clases concretas de antihipertensivos.
6. La posibilidad de interacciones con otros fármacos usados por el paciente para otras patologías.

El médico debería adaptar la elección del fármaco al paciente individualmente, tras tener en cuenta todos estos factores de acuerdo con el paciente. Las indicaciones y contraindicaciones de fármacos específicos están detalladas en la Tabla 7, y las preferencias en condiciones especiales se discuten en la próxima sección.

Consejos terapéuticos en condiciones especiales

Anciano

Quedan algunas dudas de los ensayos controlados randomizados sobre el beneficio que los ancianos pueden obtener del tratamiento antihipertensivo, en términos de reducción de morbimortalidad cardiovascular, independientemente si tienen hipertensión sistodiastólica o sistólica aislada [199, 200]. Mientras que los estudios en ancianos incluyen habitualmente pacientes de almenos 60 años, un metaanálisis reciente concluye que los eventos cardiovasculares fatales y no fatales se reducían significativamente en los participantes de estudios randomizados y controlados de tratamiento farmacológico antihipertensivo en edades mayores de 80 años, pero no se reducía la mortalidad por todas las causas [251]. Amplios estudios controlados y randomizados de tratamiento antihipertensivo frente a placebo ó no tratados en ancianos con hipertensión sistodiastólica han usado un diurético ó un β -bloqueante como primera línea del tratamiento [201].

En estudios de hipertensión sistólica aislada, los fármacos de primera línea comprendieron un diurético

La iniciación del tratamiento antihipertensivo en los ancianos debería seguir las recomendaciones generales.

Tabla 7.- Indicaciones y Contraindicaciones de las clases de fármacos antihipertensivos mayores

Clase	Condiciones favorables de uso	Contraindicaciones	
		Absolutas	Posibles
Diuréticos Tiazídicos	Insuficiencia cardíaca congestiva; hipertensos ancianos; sistólica aislada; hipertensos de origen africano	Gota	Embarazo
Diuréticos de Asa	Insuficiencia renal; insuficiencia cardíaca congestiva		
Diuréticos (antialdosterona)	Insuficiencia cardíaca congestiva; postinfarto de miocardio	Insuficiencia renal; hipototasemia	
B-bloqueantes	Angina de pecho; postinfarto de miocardio; Insuficiencia cardíaca congestiva; embarazo; taquiarritmias	Asma; EPOC; bloqueo A-V (2 ó 3 grado)	Enfermedad vascular periférica; intolerancia a la glucosa; atletas y pacientes físicamente activos
Calcioantagonistas (dihidropiridinas)	Pacientes ancianos; sistólica aislada; angor pectoris; enfermedad vascular periférica; aterosclerosis carotídea; embarazo		Taquiarritmias; insuficiencia cardíaca
Calcioantagonistas (verapamil, diltiazem)	Angina de pecho; aterosclerosis carotídea; taquicardia supraventricular	Bloqueo A-V (2 ó 3 grado); insuficiencia cardíaca congestiva	
IECAs	Insuficiencia cardíaca congestiva; Disfunción ventricular izquierda; postinfarto de miocardio; neuropatía no diabética; neuropatía diabética tipo 1; proteinuria	Embarazo; hipototasemia; estenosis arteria renal bilateral	
ARA II	Neuropatía diabética tipo 2; microalbuminuria diabética; proteinuria; hipertrofia ventricular izquierda; tos por IECAs	Embarazo; hipototasemia; estenosis arteria renal bilateral	
α -bloqueantes	Hiperplasia de próstata (HBP); hiperlipidemia	Hipotensión ortostática	Insuficiencia cardíaca congestiva

[14] ó un calcioantagonista dihidropiridínica [15]. El tratamiento se inició con las últimas clases de fármacos en dos estudios chinos poco ortodoxos, uno en hipertensión sistodiastólica [252] y otro en sistólica aislada [253]. En estos estudios, la terapia activa fue superior al placebo y a los no tratados. Otros tipos de fármacos solo han sido usados en estudios en los que ningún fármaco era comparado con otros antiguos. El ensayo STOP-2 [209] encontró que la incidencia de eventos cardiovasculares fue similar en hipertensos ancianos randomizados para calcioantagonistas, para IECAs, ó para tratamiento convencional con un diurético y/ó un β -bloqueante, y el ALLHAT [167] mostró que un diurético, un calcioantagonista y un IECA influenciaban los eventos cardiovasculares en la misma extensión en pacientes mayores de 65 años. El estudio LIFE [218] mostró que, en hipertensos entre 55 y 80 años con evidencia de hipertrofia ventricular izquierda, el losartán fue más efectivo en la reducción de eventos cardiovasculares, sobretodo ictus, que el atenolol; y esto resultó también cierto para pacientes con hipertensión sistólica aislada [254]. El SCOPE [203] demostró una reducción en ictus no fatales en pacientes hipertensos de 70 ó más años de edad tratados con un régimen antihipertensivo que comprendía el ARA II candesartán, en comparación con pacientes que recibían otro antihipertensivo. Por consiguiente, parece que los beneficios se han demostrado en ancianos, al menos, para un agente representativo de algunas clases de drogas, p.e, diuréticos, β -bloqueantes, calcioantagonistas, IECAs y ARA II.

Algunos pacientes tendrán otros factores de riesgo, daño en órganos diana ó condiciones cardiovasculares asociadas, por los que se confeccionará el tratamiento elegido. Además, muchos pacientes precisarán dos ó mas fármacos para el control de la presión arterial, particularmente aquellos en los que es dificultoso descender la sistólica por debajo de 140 mmHg [165, 255]. La presión diastólica óptima está poco determinada. En un importante análisis *post-hoc*, los investigadores del SHEP estudiaron el papel de la presión diastólica en pacientes en tratamiento con sistólica aislada [256]. Concluyeron que en diastólicas conseguidas menores de 70 mmHg, y especialmente por debajo de 60 mmHg, se identificaba un grupo de alto riesgo y con malos resultados. Este grupo podría estar siendo sobretratado. Son necesarios estudios posteriores para determinar hasta donde puede ser bajada la presión diastólica en el anciano con sistólica aislada y no controlado con el tratamiento.

Diabetes Mellitus

La prevalencia de hipertensión está incrementada en pacientes diabéticos [257]. Las principales formas de desordenes hiperglucémicos son la diabetes tipo 1 (destrucción de células beta, llevadas usualmente hasta una deficiencia absoluta de insulina) y la diabetes tipo 2 (con predominio de resistencia a la insulina con deficiencia de insulina relativa, hasta defecto predominante de secreción de insulina con resistencia a la insulina) [258]. La diabetes tipo 2 es, con mucho, la forma más común, ocurriendo unas 10-20 más frecuentemente que la tipo 1 [259]. Los pacientes

frecuentemente padecen una condición conocida como "síndrome metabólico", que asocia resistencia a la insulina (con la consecuente hiperinsulinemia), obesidad central y dislipemia característica (Elevación de triglicéridos plasmáticos y lipoproteínas de alta densidad bajas) [37, 260]. Estos pacientes son propensos a desarrollar diabetes tipo 2 [261].

Cuadro 13: Terapia Antihipertensiva en diabéticos

- Las medidas no farmacológicas (particularmente reducción de peso y en consumo de sal) deben ser abordadas en todos los pacientes con diabetes tipo 2, independientemente del estado de la presión arterial. Estas medidas pueden ser suficientes para normalizar la presión arterial en pacientes con hipertensión grado 1 ó normal alta, y se puede esperar que faciliten la labor de los antihipertensivos.
- El objetivo de presión arterial a conseguir y mantener es de 130/80 mmHg.
- Para alcanzar este objetivo, habitualmente se requerirá combinación terapéutica.
- Se recomienda que sean usados todos los agentes antihipertensivos que sean bien tolerados y efectivos, generalmente combinados.
- La evidencia disponible indica que los beneficios de la renoprotección son conseguidos con la inclusión de combinaciones de un IECA en diabetes tipo 1 y un ARA II en diabetes tipo 2.
- En diabéticos tipo 2 con presión arterial normal-alta, que puedan controlarse con monoterapia, el primer fármaco debe ser un bloqueante del sistema renina angiotensina.
- El hallazgo de microalbuminuria en diabéticos tipo 1 y 2, es una indicación para el tratamiento antihipertensivo, especialmente con bloqueantes del sistema renina angiotensina, independientemente de los valores de la presión arterial.

En diabéticos tipo 1, la hipertensión frecuentemente refleja el comienzo de la neuropatía diabética [262] mientras que una amplia proporción de pacientes hipertensos son normoalbuminúricos al ser diagnosticados de diabetes tipo 2 [263]. La prevalencia de hipertensión (definida como > 140/90 mmHg) en

diabéticos tipo 2 con normoalbuminuria es muy alta (71 %), y suele incrementarse posteriormente, hasta el 90 % en presencia de microalbuminuria [264]. La coexistencia de hipertensión y diabetes mellitus (tipos 1 y 2) incrementa sustancialmente el riesgo de complicaciones cardiovasculares, incluyendo ictus, enfermedad coronaria, insuficiencia cardiaca congestiva y enfermedad vascular periférica, y es responsable de una excesiva mortalidad cardiovascular [262, 265]. La presencia de microalbuminuria es un marcador temprano de daño renal y un indicador de incremento del riesgo cardiovascular [266, 267]. También hay evidencia de que la hipertensión acelera el desarrollo de retinopatía diabética [268]. El nivel de presión arterial conseguido durante el tratamiento influencia enormemente los resultados en pacientes diabéticos. En pacientes con neuropatía diabética, la progresión renal está en relación continua con el descenso de la presión arterial hasta niveles de 130 mmHg en sistólica y 70 mmHg en diastólica [269, 270]. El tratamiento agresivo de la hipertensión protege a los diabéticos tipo 2 contra los eventos cardiovasculares. Como se menciona más arriba, el objetivo primario del tratamiento antihipertensivo en diabéticos debe ser bajar la presión arterial por debajo de 130/80 mmHg si es posible, la presión óptima debe ser bajada hasta donde sea tolerada.

La ganancia de peso es un factor crítico en la diabetes tipo 2 [271]. Un componente fundamental del manejo es evitar el sobrepeso por todos los medios como se indica más arriba, sobretudo con restricción calórica y descenso en el consumo de sodio, por la fuerte relación existente entre la obesidad, hipertensión, sensibilidad al sodio y resistencia a la insulina [272].

No se han realizado estudios mayores para valorar el efecto del descenso de la presión arterial en la morbimortalidad cardiovascular en hipertensos con diabetes tipo 1. Sin embargo, hay buena evidencia de que la terapia basada en β -bloqueantes y diuréticos retrasa la progresión de neuropatía en estos pacientes [273]. En diabéticos tipo 1 con albuminuria, la mejor protección sobre el deterioro de la función renal la proporciona la inhibición de la ECA [274]. Queda sin saber si los ARA II son igual de efectivos en esta indicación.

En los diabéticos tipo 2, el efecto de los fármacos antihipertensivos en las complicaciones cardiovasculares han sido comparados en algunos estudios controlados y randomizados revisados recientemente [168]. La evidencia sobre la superioridad o inferioridad de algunas clases de fármacos sobre otros es aún difusa y contradictoria. Desafortunadamente, la mayoría de las comparaciones se han hecho en estudios relativamente pequeños, ó en subestudios de otros más amplios, ambos sin potencia adecuada por las relativamente pequeñas diferencias esperadas. La superioridad de los IECAs en la prevención de eventos

cardiovasculares agregados es limitada en dos estudios, uno sobre diuréticos / β -bloqueantes [216] y el otro sobre un calcioantagonista [162] ó en análisis de eventos por causa específica para los que la potencia del estudio fue baja. El ALLHAT [167] ha sido también insuficiente para detectar diferencias en resultados cardiovasculares en el amplio número de diabéticos tipo 2 incluidos en el estudio randomizados a diuréticos, a un calcioantagonista ó a un IECA. Recientes evidencias con ARA II han demostrado una reducción significativa de eventos cardiovasculares, muerte cardiovascular y mortalidad total en diabéticos cuando se comparaba el losartán con atenolol [242]. Si son considerados también los resultados en el área renal (ver más arriba), los beneficios de los ARA II son más evidentes. El IDNT [205] mostró una reducción en la disfunción e insuficiencia renal por el irbesartan mejor que amlodipino, y el LIFE [242] indica que el losartan reduce la incidencia de proteinuria mejor que el atenolol.

En resumen, en vista de que los consensos afirman que la presión arterial debería ser reducida en los diabéticos tipo 2, siempre que sea posible, hasta $<130/80$ mmHg, parece razonable recomendar que todos los agentes antihipertensivos pueden ser usados, generalmente en combinación. Las evidencias disponibles sugieren que la renoprotección puede beneficiarse de la inclusión sistemática de un ARA II en estas combinaciones, y que, en pacientes con presión arterial normal alta, que pueden conseguir con monoterapia el objetivo de presión arterial, el primer fármaco a usar debería ser un ARA II. Finalmente, el hallazgo de microalbuminuria en diabéticos tipo 1 y 2 es una indicación para tratamiento antihipertensivo, especialmente por un bloqueante del sistema renina angiotensina, independientemente de los valores de presión arterial.

Enfermedad cerebrovascular concomitante

La evidencia de los beneficios de la terapia antihipertensiva en pacientes que ya han sufrido un ictus ó accidente isquémico transitorio (prevención secundaria) fue dudoso, y no podían proporcionarse recomendaciones definitivas hasta la reciente publicación de estudios que mostraron con claridad los beneficios de la reducción de la presión arterial en pacientes con episodios previos de enfermedad cardiovascular, siempre cuando su presión inicial estaba en rangos normales. El estudio PATS [275], randomizado, doble ciego y controlado con placebo, demostró que en 5665 pacientes con accidente isquémico transitorio ó historia de ictus sin afectación severa, la reducción de 5/2 mmHg de un tratamiento basado en un diurético (indapamida) reducía la incidencia de ictus total en el 29 % ($P<0.001$), con un beneficio absoluto a los tres años de 29 eventos por 1000 participantes; los resultados fueron similares tanto en normotensos como en hiperetensos. El estudio Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study (PROGRESS) [275] fue diseñado también para

determiner los efectos de la bajada de presión arterial en hipertensos y no hipertensos con historia de ictus ó accidente isquémico transitorio (en condiciones estables). El tratamiento activo, que comprendía un régimen basado en un IECA, con la adición de indapamida a discreción del médico, reducía la recurrencia de ictus en 28% ($P<0.0001$) y la incidencia de eventos totales cardiovasculares en 26% ($P<0.0001$). La reducción en el riesgo de ictus y eventos cardiovasculares fue similar en los subgrupos de hipertensos y no hipertensos.

Si la presión arterial elevada en el ictus agudo debe ser bajada, en qué cantidad, y cómo, es aún discutido, y hay más preguntas que respuestas, pero hay ensayos en marcha. Una puesta al día especial de la SIH ha sido publicada recientemente [276].

Enfermedad coronaria concomitante e insuficiencia cardíaca congestiva

El riesgo de recurrencia en pacientes con enfermedad coronaria es significativamente afectada por los niveles de presión arterial [277], y la hipertensión es con frecuencia un problema clínico pasado ó presente en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva [278]. Sin embargo, solo unos pocos estudios han examinado los efectos de la bajada de presión arterial en pacientes con enfermedad ó insuficiencia cardíaca congestiva. El estudio HOT mostró una reducción significativa de ictus con los menores objetivos de presión arterial en hipertensos con signos previos de enfermedad isquémica cardíaca, y no encontró evidencia de ningún tipo de curva J [160, 164]. El reciente estudio INVEST ha demostrado que los pacientes con enfermedad coronaria conocida tienen una incidencia similar de nuevos eventos coronarios cuando son tratados con un régimen basado en verapamil (más eventualmente un IECA) que con uno basado en β -bloqueantes (más eventualmente un diurético).

Aparte del estudio INVEST, la mayoría de los estudios comunes con antihipertensivos han sido valorados en pacientes con enfermedad coronaria o insuficiencia cardíaca con otros objetivos distintos a la bajada de presión arterial. Los β -bloqueantes, los IECAs y los componentes antialdosterónicos están bien establecidos en el tratamiento de prevención de eventos cardiovasculares y prolongan la vida en pacientes tras un infarto de miocardio y con insuficiencia cardíaca [279-284], pero los beneficios son debidos con mucho al descenso de la presión arterial y sus efectos específicos farmacológicos nunca han sido aclarados [285]. Una amplia mayoría (80%) de participantes del estudio HOPE tenían enfermedad coronaria. En estos pacientes, el tratamiento con un IECA a parte de otros medicamentos reduce marcadamente los eventos cardiovasculares y las muertes comparados con placebo [155], pero aquí el descenso de la presión arterial puede haber jugado un papel mayor, un argumento esgrimido por la reciente evidencia del ALLHAT en cuanto a

similar incidencia de resultados coronarios en pacientes tratados con tiazidas, calcioantagonistas ó un IECA (más del 50% de participantes del ALLHAT tenían historia ó signos de enfermedad arteriosclerótica cardiovascular) [167]. El ALLHAT ha demostrado también que los diuréticos tiazídicos son superiores a calcioantagonistas dihidropiridínicos e IECAs en la prevención de insuficiencia cardíaca congestiva [167], pero la superioridad de los diuréticos sobre los IECAs puede muy bien depender de un menor control de la presión arterial (especialmente en americanos africanos) en el grupo de IECAs (prescritos sin un diurético de acuerdo al diseño del estudio) [286, 287]. El diagnóstico de insuficiencia cardíaca en el ALLHAT también ha sido cuestionado [286]. Hay también datos en apoyo del uso de ARA II en insuficiencia cardíaca como alternativa a los IECAs, especialmente en pacientes con intolerancia a los últimos ó en combinación con los primeros [288, 289]. El papel de los calcioantagonistas en la prevención de eventos coronarios ha sido justificado [290] por el ALLHAT, mostrando que la terapia con una dihidropiridina de larga duración tiene igual eficacia que otros agentes antihipertensivos [167]. Los calcioantagonistas parecen ser menos efectivos en prevención de insuficiencia cardíaca congestiva, pero pueden ser usada una dihidropiridina de acción larga si hay resistencia a otros agentes [291].

Hipertensos con función renal alterada

En los estadios iniciales de la hipertensión esencial se encuentra vasoconstricción renal que es reversible con la administración de calcioantagonistas e IECAs [292]. En estadios más avanzados de enfermedad, la resistencia renal vascular está permanentemente elevada como consecuencia de lesiones estructurales de los vasos renales (nefroesclerosis). Antes de disponer del tratamiento antihipertensivo, el riñón estaba envuelto frecuentemente en la hipertensión primaria. En 1955 Perera informó que la proteinuria estaba presente en el 42%, y la insuficiencia renal crónica en el 18%, de una serie de 500 pacientes seguidos hasta su fallecimiento [293]. En esta serie, la expectativa de vida tras el comienzo de la participación renal se informó que no era mayor de 5-7 años. Como se discutió más arriba, la protección renal en diabéticos tiene dos prerrequisitos: primero, el logro muy estricto del control de presión arterial (<130/80 mmHg; y aún menor, <125/75 mmHg, cuando hay proteinuria > 1 gr/día); y segundo, disminuir los valores de proteinuria ó albuminuria (macro ó micro) hasta valores lo más cercanos posible a lo normal. En orden a conseguir el último objetivo, se requiere el bloqueo de los efectos de la angiotensina II (con IECAs ó ARA II). Para conseguir el objetivo de presión arterial, frecuentemente se requiere terapia combinada incluso en pacientes con presión normal alta [168]. La adición de un diurético como terapia secundaria es usualmente recomendada (de asa si la creatinina sérica es > 2 mgr/l), pero otras combinaciones, en particular con

calcioantagonistas, también pueden considerarse. Para prevenir ó retardar el desarrollo de nefroesclerosis, al menos en hipertensos afroamericanos, el bloqueo del sistema renina angiotensina ha demostrado ser más importante que conseguir muy baja presión arterial [244], pero si esto es o no aplicable al retraso en la insuficiencia renal en no diabéticos en otros grupos étnicos es más dudoso. Como conclusión, para el inicio de terapia antihipertensiva en pacientes (diabéticos y no diabéticos) con función renal reducida, sobretodo si se acompañan de proteinuria, usar un IECA ó ARA II, y después añadir otros agentes antihipertensivos para bajar con mayor intensidad la presión arterial. Un estudio reciente sugiere que el bloqueo doble del sistema renina angiotensina (con un IECA y un ARA II) es bastante efectivo en bajar la presión arterial y la proteinuria en la enfermedad renal avanzada [294]. Frecuentemente debe considerarse una intervención terapéutica integral (antihipertensivos, estatinas, terapia antiplaquetaria, etc..) (ver debajo) en pacientes con daño renal, especialmente en diabéticos, debido a la elevación concomitante del riesgo cardiovascular total [295].

Cuadro 14: Terapia antihipertensiva en pacientes con daño en la función renal

- Antes de estar disponible el tratamiento antihipertensivo, el riñón estaba envuelto en hipertensos esenciales
- La protección renal en diabéticos tiene dos requerimientos principales:
 - Estricto control de la presión arterial (<130/80 mmHg e incluso menor si hay proteinuria > 1 gr/día)
 - Reducir los valores de proteinuria a lo más cercano posible a lo normal
- Para reducir la proteinuria se requieren un IECA ó un ARA II
- Para conseguir el objetivo de presión arterial se requiere usualmente terapia combinada, con adición de un diurético y un calcioantagonista
- Para prevenir ó retardar la nefroesclerosis en hipertensos no diabéticos, parece más importante el bloqueo del sistema renina angiotensina que conseguir presiones muy bajas, pero esta evidencia está restringida a afroamericanos hipertensos, siendo precisos estudios en otros grupos étnicos. Parece prudente, sin embargo, bajar la presión con intensidad en todos los hipertensos con función renal alterada.
- En pacientes con daño renal debe considerarse una terapia integrada

Hipertensión en el embarazo

Los desórdenes hipertensivos permanecen como una causa mayor de morbimortalidad maternal, fetal y neonatal, no solo en los países poco desarrollados sino también en los industrializados. Fisiológicamente, la presión arterial normalmente cae en el segundo trimestre, consiguiendo una media de 15 mmHg menor que en niveles anteriores al embarazo. En el tercer trimestre se recuperan ó pueden aumentar los niveles anteriores al embarazo. Esta fluctuación ocurre en mujeres previamente hipertensas y en normotensas, y en las que desarrollan hipertensión específica del embarazo.

La definición de hipertensión en el embarazo no es uniforme [2, 296, 297]. Se ha usado incluir una elevación de la presión arterial en el segundo trimestre desde la basal del primer trimestre ó los niveles previos al embarazo, pero actualmente se prefiere una definición basada en los valores absolutos de la presión arterial (Presión sistólica <140 mmHg ó diastólica <90 mmHg) [297].

Es esencial para confirmar la elevación de la presión arterial medidas en dos ocasiones. Se recomienda que se registren la fase IV y V de Korotkoff. La fase IV es la que debería tenerse en cuenta en la iniciación de la investigación clínica y su manejo.

La hipertensión en el embarazo no es una entidad aislada [298] ya que comprende:

- *Hipertensión preexistente*, que complica el 1-5% de los embarazos y se define como una presión arterial >140/90 mmHg previa al embarazo ó desarrollada antes de las 20 semanas de gestación, y que normalmente persiste 20 semanas postparto. Puede estar asociada a proteinuria.
- *Hipertensión gestacional*, inducida por el embarazo sin proteinuria. La hipertensión gestacional con proteinuria (>300mg/l ó 500 mg/l ó 2 cruces ó mas en tira reactiva) se conoce como *pre-eclampsia*. La hipertensión se desarrolla tras 20 semanas de gestación. En la mayoría de los casos se resuelve alrededor de los 42 días postparto. Se caracteriza por una pobre perfusión orgánica.
- *Hipertensión preexistente con hipertensión gestacional sobreañadida con proteinuria*. Una hipertensión preexistente se asocia a empeoramiento de la presión arterial con excreción de proteinuria >3gr/día en orina de 24 horas después de las 20 semanas de gestación; se corresponde con la terminología previa "hipertensión crónica con preeclampsia sobreañadida".
- *Hipertensión antenatal inclasificable*. Hipertensión con ó sin manifestaciones sistémicas si la presión arterial fue registrada después de las 20 semanas de gestación. Es

necesaria una revaloración en ó después de 42 días postparto. Si la hipertensión se resuelve entonces, esta condición debería reclasificarse como hipertensión gestacional con ó sin proteinuria. Si no se resuelve entonces, debe reclasificarse como hipertensión preexistente.

El edema ocurre en más del 60% de los embarazos normales, y no es ampliamente usado en el diagnóstico de preeclampsia.

Los desórdenes hipertensivos en el embarazo, sobretodo la hipertensión gestacional con ó sin proteinuria, pueden producir cambios en los perfiles hematológicos, renales y hepáticos, que pueden afectar adversamente al pronóstico y los resultados maternos y neonatales. Las recomendaciones para la investigación básica de laboratorio en el embarazo para la monitorización de las pacientes se presentan en la Tabla 8.

La mayoría de las mujeres con hipertensión preexistente en el embarazo tienen hipertensión ligera a moderada (140-179/90-109 mmHg), y son de bajo riesgo para las complicaciones cardiovasculares en el corto tiempo que dura el embarazo. Las mujeres con hipertensión esencial y función renal normal tienen buenos resultados maternos y neonatales, son candidatas para la terapia no medicamentosa porque no hay evidencia de que el tratamiento farmacológico mejore los resultados neonatales [299, 300].

Debería considerarse el manejo no farmacológico [301] en mujeres embarazadas con sistólicas de 140-149 mmHg ó diastólicas de 90-99 mmHg ó ambas, medida sentada en clínica. Este manejo, dependiendo de la presión arterial, edad gestacional y presencia o asociación de factores de riesgo maternal y fetal, incluye supervisión final, limitación de actividades y algunas quedar en cama en posición lateral izquierda. Se aconseja una dieta normal sin restricción salina. Las intervenciones preventivas, encaminadas a reducir la hipertensión gestacional, especialmente preeclampsia, incluyen suplementos de calcio (2 gr/día) [302], suplementos de aceite de pescado [303] y bajas dosis de acetil salicílico [304], que han sido insuficientes para producir los beneficios consistentes esperados, especialmente en el feto. Bajas dosis de aspirina son, sin embargo, usadas profilácticamente en mujeres que tienen una historia de prematuro principio (<28 semanas) de preeclampsia. Aunque la reducción de peso puede ayudar a reducir la presión arterial en mujeres no embarazadas, no se recomienda en el embarazo en mujeres obesas. La reducción de peso se puede asociar con peso bajo al nacer y bajo desarrollo consecuente en hijos de madres obesas sometidas a dietas.

Tabla 8. Investigaciones básicas de laboratorio recomendadas en la monitorización de hipertensas embarazadas	
Hemoglobina y hematocrito	La hemoconcentración supone diagnóstico de hipertensión gestacional con ó sin proteinuria. Indicación intensidad. Los niveles pueden ser muy bajos en algunos casos por hemolisis
Recuento de plaquetas	Bajos niveles $<100000 \times 10^9 / l$ pueden sugerir consumo en la microcirculación. Los niveles corresponden a cuadro severo y son predictivos de recuperación en el periodo postparto, especialmente en mujeres con síndrome de HELLP.
GOT y GPT	Elevados niveles sugieren participación hepática. Su incremento sugiere empeoramiento severo.
LDH	Niveles elevados están asociados con hemolisis y participación hepática. Puede reflejar severidad y puede predecir potencial recuperación postparto, especialmente en mujeres con síndrome HELLP
Proteinuria (orina 24 horas)	Standard para cuantificar la proteinuria. Si hay un exceso de 2 gr/día monitorización exhaustiva. Si el exceso es de 3 gr/ día debe considerarse el parto.
Orina	Las tiras reactivas de proteinuria tienen tasas significativas de falsos positivos y negativos. Si resultan positivas (>1 gr/día), es preciso confirmarla por orina de 24 horas. Si es negativa no descarta la proteinuria, especialmente si la diastólica es >90 mmHg.
Ácido úrico	Niveles elevados ayudan en el diagnóstico diferencial de HTA gestacional. Puede ser severo
Creatinina sérica	Los niveles caen en el embarazo. Elevados sugieren HTA severa. Puede ser necesaria valoración de aclaración en 24 horas
HELLP: Hemolisis, elevados niveles de enzima hepática y bajo recuento de plaquetas	

El valor del tratamiento continuado antihipertensivo en la embarazada con hipertensión crónica continúa como un área de debate. Mientras que sí hay consenso de que el tratamiento medicamentoso de la hipertensión severa en el embarazo es requerido y beneficioso [305], el tratamiento de una menor severidad hipertensiva es controvertido. Aunque debería ser beneficioso para la madre descender su presión arterial, la presión arterial baja puede empeorar la perfusión uteroplacentaria y por ello hacer peligrar el desarrollo fetal [306, 307]. Muchas incertidumbres sobre los beneficios de la bajada de presión arterial en embarazadas con hipertensión preexistente ligera proceden de estudios publicados que son demasiado pequeños para detectar modestas reducciones en complicaciones obstétricas.

Al mismo tiempo que el objetivo del tratamiento antihipertensivo es reducir el riesgo maternal, el agente seleccionado debería ser eficaz y seguro para el feto [308, 309]. Sistólicas >170 ó diastólicas >110 mmHg en una mujer embarazada deben considerarse una urgencia, y es absolutamente necesaria la hospitalización. Debe considerarse el tratamiento farmacológico con labetalol intravenoso, metildopa oral ó nifedipino. La hidralacina intravenosa no debería usarse con amplitud a pesar de ser de elección, ya que su uso está asociado con más efectos perinatales adversos que otros fármacos [310]. De esta forma, el umbral de inicio del tratamiento antihipertensivo es a partir de una sistólica de 140 mmHg ó diastólica de 90 mmHg en mujeres con hipertensión gestacional sin proteinuria ó hipertensión preexistente antes de las 28 semanas de gestación, en hipertensión gestacional y proteinuria ó síntomas simultáneos al embarazo, en hipertensión preexistente y condiciones sospechosas de daño en órganos diana, y en la hipertensión preexistente e hipertensión gestacional añadida. El umbral en otras circunstancias se sitúa en sistólicas de 150 mmHg y diastólicas de 95 mmHg. En la hipertensión no severa, la metildopa, labetalol, calcioantagonistas y β -bloqueantes son fármacos de elección. Los β -bloqueantes parecen ser menos efectivos que los calcioantagonistas [310]. Sin

embargo, los calcioantagonistas no deberían tomarse simultáneamente con sulfato magnésico (por riesgo de hipertensión debido a su potencial sinergismo). Los IECAs y ARA II no deben usarse en el embarazo. El volumen plasmático está reducido en la preeclampsia; la terapia diurética es, por consiguiente, inapropiada a menos que exista oliguria. El sulfato de magnesio ha demostrado ser efectivo en la eclampsia y el tratamiento de ataques [311].

Es apropiada la inducción del parto en hipertensión gestacional con proteinuria y condiciones adversas como disturbios visuales, anomalías en la coagulación ó distress fetal.

El amamantamiento no incrementa la presión arterial en la madre lactante. Todos los agentes antihipertensivos se excretan en la leche materna. La mayoría de estos agentes están presentes en muy bajas concentraciones, excepto el propanolol y la nifedipina, ambas con concentraciones similares en leche materna y plasma materno.

Hipertensión resistente

La hipertensión puede ser finalmente resistente al tratamiento, ó refractaria, cuando un plan terapéutico que haya incluido medidas de estilo de vida y prescripción de al menos tres drogas a dosis adecuadas no hayan conseguido descender la presión arterial suficientemente: en esta situación, debería considerarse la derivación al especialista, ya que la hipertensión resistente está frecuentemente asociada a daño en órganos diana [312].

Hay muchas causas de la resistencia en el tratamiento, incluyendo casos de falsa hipertensión, como la hipertensión aislada de consulta (bata blanca) ó el uso de manguitos inadecuados. Una de las causas más importantes de hipertensión refractaria es la falta de adherencia al tratamiento y, en esta situación, tras todos los intentos, puede ayudar suspender toda la medicación bajo supervisión médica estricta. Un nuevo inicio con monoterapia nueva puede ayudar a romper el círculo vicioso establecido.

Cuadro 16: Causas de Hipertensión Resistente

- Causa secundaria no sospechada
- Mala adherencia al plan terapéutico
- Consumo continuado de fármacos que aumentan la presión arterial
- Insuficiente cambio en estilos de vida:
 - Ganancia de peso
 - Consumo excesivo de alcohol
- Aumento de volumen debido a:
 - Terapia diurética inadecuada
 - Insuficiencia renal progresiva
 - Alto consumo de sodio

Causas de Falsa hipertensión resistente

- HTA aislada de consulta (bata blanca)
- Uso de manguitos inadecuados

Tratamiento de los factores de riesgo asociados

Agentes hipolipemiantes

Dos estudios – El ALLHAT [313] y el ASCOT [314] – han evaluado recientemente los beneficios asociados al uso de estatinas, específicamente en pacientes hipertensos. Previo a ellos, los datos de otro estudio controlado y randomizado estaban disponibles desde el análisis de subgrupos de hipertensos de estudios dirigidos al tratamiento hipolipemiante en prevención primaria [319, 320] y secundaria [315-318], y del amplio estudio sobre estatinas el HPS (Heart Protection Study) [321], que incluyó unos 20000 pacientes, la mayoría con enfermedad vascular establecida. En el HPS, el 41 % de los pacientes eran hipertensos, mientras que en el estudio PROSPER [322] el 62 % de pacientes ancianos eran hipertensos. Este estudio, el HPS, incluía principalmente pacientes con enfermedad vascular establecida. Los análisis de los subgrupos de hipertensos de este estudio demostraron que el beneficio principal del descenso de lípidos – principalmente con estatinas – en términos de prevención de eventos coronarios mayores, era similar en hipertensos y normotensos. Algo más sorprendente, en vista de las limitadas asociaciones epidemiológicas entre los niveles de colesterol sérico y el riesgo de ictus [323], es el hallazgo de que en el estudio sobre estatinas, el riesgo de ictus se redujo en una media del 15 al 30 % en prevención primaria y secundaria, respectivamente [324].

El ALLHAT comparó el impacto de 40 mg/día de pravastatina con la atención habitual en cerca de 10000 pacientes, de los que el 14 % tenían enfermedad vascular establecida [313]. El efecto diferencial de la pravastatina sobre el colesterol total y el LDL (11 y 17 % respectivamente) fue menor que el esperado debido al extenso uso de las estatinas en el grupo de tratamiento comparativo habitual, con una reducción modesta y no significativa del 9 % en enfermedad coronaria fatal e infarto de miocardio no fatal, y otro 9

% en ictus fatal y no fatal. No apareció ningún impacto en la mortalidad por todas las causas – objetivo primario del estudio -. En contraste, los resultados del ASCOT [314], que también incluía alrededor de 10000 pacientes hipertensos, mostró beneficios cardiovasculares altamente significativos (36 % en la reducción del objetivo primario de enfermedad coronaria total e infarto de miocardio no fatal, y 27 % de reducción en ictus fatal y no fatal) asociado al uso de atorvastatina 10 mg/día comparado con placebo en pacientes con colesterol total <6.5 mmol/l [314]. La diferencia aparente en los efectos vistos en el ALLHAT y ASCOT probablemente reflejan la mayor diferencia relativa en el colesterol total y LDL encontrados entre el grupo con tratamiento activo del ASCOT. Mientras podamos contar con mayores conocimientos en prevención primaria y secundaria, por simplificar, las esperadas recomendaciones en el uso de la terapia hipolipemiante en hipertensos se pueden dividir según su prevención primaria y secundaria:

Prevención secundaria. Basado en los resultados del HPS [321], todos los pacientes de hasta 80 años con colesterol total > 3.5 mmol/l (135 mg/dl) con enfermedad coronaria activa, enfermedad arterial periférica ó historia de ictus isquémico, deberían recibir terapia hipolipemiante con estatinas. En vista de las altas tasas de eventos coronarios observadas entre pacientes diabéticos tipo 2 [321] y las tasas de fatalidad de alta y corta duración para cada paciente [325], se recomienda que en diabéticos tipo 2 – diagnosticados al menos 10 años antes ó mayores de 50 años – deberían ser considerados como “equivalentes de riesgo de enfermedad coronaria” [326] en lo concerniente a bajada de lípidos, de ahí deberían ser tratados como prevención secundaria. Otros pacientes con diabetes tipo 2 deberían ser considerados para prevención primaria. La terapia debería ser dosificada para reducir el colesterol total ó LDL en un 30 y 40 % respectivamente, y en < 4.0 mmol/l (155 mg/dl) y < 2.0 mmol/l (77 mg/dl) respectivamente, cualquiera de las que signifique una mayor reducción.

Prevención primaria. El uso de estatinas debe basarse en los resultados de la valoración del riesgo total (ver anteriormente). La evidencia de los estudios controlados con placebo y randomizados ha demostrado significativos beneficios de la terapia con estatinas entre los pacientes hipertensos y normotensos adultos con una media estimada de riesgo de enfermedad coronaria a los 10 años de un bajo 6 % [320]. Sin embargo, en algunos estados europeos la mayoría de los adultos mayores de 40 años están alrededor del 6 % de riesgo de enfermedad coronaria a 10 años, y consecuentemente no es viable financiar ni siquiera en un concepto ideal en tratamiento de todas las personas en estos niveles de riesgo. El HPS [321] incluye solo el 1 % de hipertensos pero sin historia de eventos cardiovasculares, enfermedad vascular activa, y/o diabetes, de ahí no se proporciona una base fuerte

para dar recomendaciones para prevención primaria de enfermedades cardiovasculares en pacientes hipertensos. Sin embargo, en vista de los resultados del ASCOT [314] y los datos de otros estudios disponibles [320] parece razonable tratar a los pacientes, al menos hasta los 80 años, con un colesterol total > 3.5 mmol/l (193 mg/dl), que tengan un riesgo cardiovascular estimado a 10 años del 20 % ó más (ver más arriba) con una estatina. Deberíamos reconocer que las primeras Guías europeas [4] que recomendaban un colesterol > 5 mmol/l (193 mg/dl, están aún por incorporarse en la práctica y, por lo tanto solo significaría hacer un pequeño cambio con las recomendaciones sobre un tratamiento más agresivo. Sin embargo, en el conocimiento de los avances de la evidencia, estas guías han reducido los umbrales y objetivos del tratamiento hipolipemiante.

Cuadro 16: Tratamiento de los factores de riesgo asociados

Agentes hipolipemiantes

- Todos los pacientes hasta los 80 años con enfermedad coronaria activa, enfermedad arterial periférica, historia de isquemia, ictus y diabetes tipo 2 de larga duración deberían recibir una estatina si su colesterol total es > 3.5 mmol/l (135 mg/día), con el objetivo de reducirla alrededor del 30 %
- Los pacientes sin enfermedad cardiovascular abierta ó con diabetes de comienzo reciente, cuy o riesgo cardiovascular estimado a los 10 años sea > 20 % (“alto” riesgo en la Tabla 2), deberían también recibir una estatina si su colesterol total es > 3.5 mmol/l (135 mg/día).

Terapia antiplaquetaria

- La terapia antiplaquetaria, en particular aspirina a bajas dosis, se debería prescribir a todos los pacientes con eventos cardiovasculares previos, ya que se ha demostrado que reduce el riesgo de ictus e infarto de miocardio (siempre que los pacientes no tengan un excesivo riesgo de sangrado).
- En hipertensos, la aspirina a bajas dosis ha demostrado ser beneficiosa (reducción de infarto de miocardio mayor que el riesgo de sangrado) en pacientes mayores de 50 años con un incremento moderado de creatinina sérica, ó con un riesgo cardiovascular total en 10 años > 20 % (“alto” riesgo en Tabla 2)
- La administración de aspirina en hipertensos debería estar precedida por un buen control de presión arterial

Los niveles propuestos en los objetivos deberían enfocarse en la prevención secundaria. La mayoría de pacientes alcanzarán los objetivos recomendados de colesterol total y LDL con estatinas en dosis apropiadas en combinación con medidas no farmacológicas [327]. Para los pacientes que no alcancen los objetivos ó permanezcan anormales los niveles de HDL ó triglicéridos (p.e. < 1.0 mmol/l, > 2.3 mmol/l, respectivamente), a pesar de alcanzar los objetivos de LDL, está indicada la derivación al especialista en lípidos para considerar la adición de fibratos ú otra terapia. Si continúa la situación en estos pacientes, como ocurre en los diabéticos tipo 2, en los que la primera anomalía es un descenso de HDL y aumento de triglicéridos, es preferible el uso de fibratos a las estatinas. Sin embargo, pendiente de futuras evidencias, las estatinas a dosis adecuadas deben ser los fármacos de elección en estos pacientes también.

Terapia antiplaquetaria

La terapia antiplaquetaria, en particular dosis bajas de aspirina, han demostrado reducir el riesgo de ictus e infarto de miocardio en pacientes con eventos cardiovasculares previos ó con alto riesgo cardiovascular [328]. La evidencia sobre los beneficios y posibles perjuicios de la administración de bajas dosis de aspirina en hipertensos se ha obtenido del estudio HOT [160], que ha mostrado una reducción significativa del 15 % en eventos cardiovasculares mayores, y un 36 % de reducción en infarto agudo de miocardio, sin efectos sobre el ictus (pero sin incremento de riesgo en hemorragias cerebrales). Sin embargo, estos beneficios estaban acompañados de un incremento del riesgo de eventos hemorrágicos mayores del 65 %. El subgrupo analizado en los datos del HOT [329] indica que en el grupo de hipertensos tienen probablemente mayores beneficios que perjuicios. Los pacientes con creatinina > 115 µmol/l (> 1.3 mg/dl) tienen una reducción de eventos cardiovasculares e infarto significativamente mayor (-13 y -7 eventos/1000 habitantes y año), mientras que el riesgo de sangrado no fue significativamente diferente entre ambos subgrupos (1-2 sangrados/1000 pacientes año). En resumen, en los pacientes con creatinina alta, se encontró un balance favorable entre los beneficios y los perjuicios de la aspirina en los subgrupos de pacientes con alto riesgo basal total, y elevaciones de la presión sistólica y diastólica (beneficio, -3.1 a -3.3 eventos cardiovasculares; perjuicios, 1.0 a 1.4 sangrados/1000 pacientes año). Estas observaciones están en línea con dos recientes metaanálisis de estudios de prevención primaria, que también incluyen pacientes no hipertensos [330, 331].

En suma, las recomendaciones definitivas aconsejan tomar bajas dosis de aspirina en hipertensos con un moderado incremento de creatinina sérica, y también pueden ser consideradas en pacientes por encima de 50 años con alto ó muy alto riesgo cardiovascular total ó con altos valores de presión arterial inicial. Debería

subrayarse que los beneficios de la aspirina se han demostrado en pacientes con muy buen control de la presión arterial (prácticamente todos los pacientes del estudio HOT tenían diastólicas < 90 mmHg), y es posible que el buen control de la presión arterial fuera el instrumento para evitar el incremento de hemorragias intracerebrales. Por consiguiente, la aspirina solo debería ser prescrita cuando se haya conseguido un control razonable de la presión arterial.

Control glucémico

Las concentraciones de glucosa basal ó la hemoglobina A_{1C} (HbA_{1C}) justo por encima del rango normal están asociadas con un incremento de riesgo cardiovascular [332-334]. Se puede anticipar una mejora en la reducción de eventos cardiovasculares en respuesta a una mejora en el control de la glucosa. En diabéticos tipo 1, aunque el control intenso (proporcionando una media de 7 % en HbA_{1C}) no parece ser mejor que el control estándar (que proporciona una media de 9 % en HbA_{1C}) en la prevención de complicaciones macrovasculares, sí desciende significativamente la tasa de progresión de las microvasculares (retinopatía, neuropatía y neuropatía) [335]. Los hipertensos con diabetes tipo 2 también se benefician del control intenso de la glucosa sanguínea, la mayoría en términos de complicaciones microvasculares [334]. Existe una asociación directa entre estas complicaciones y los valores de la HbA_{1C} media, sin haber indicación de un umbral de HbA_{1C} bajo el que el riesgo no descienda ampliamente. Los objetivos del tratamiento deben situarse en < 6.0 mmol/l (110 mg/dl) en la concentración de glucosa preprandial (media de varias medidas) y HbA_{1C} menor < 6.5 % [336].

Seguimiento

La frecuencia de visitas de seguimiento dependerá de la categoría del exceso de riesgo del paciente, según la presión arterial del mismo. Una vez alcanzados los objetivos de la terapia, incluyendo el control de otros factores de riesgo y la consecución del objetivo de presión arterial, la frecuencia de las visitas se puede reducir considerablemente, particularmente si se ha aconsejado la automedida de la presión arterial en casa. Las nuevas tecnologías como la teletransmisión desde el domicilio a la consulta médica podrá ayudar a un seguimiento más efectivo. Los pacientes con perfiles de riesgo bajo y grados ligeros de hipertensión (normal alta ó grado 1), tratados en monoterapia, pueden ser examinados cada 6 meses. Es importante que los pacientes que no estén bajo tratamiento farmacológico comprendan la necesidad de monitorización y seguimiento y la reconsideración del tratamiento periódicamente. En casos más complejos, los pacientes deben ser examinados en intervalos más frecuentes. Si los objetivos de la terapia, incluido el control de presión arterial, no se han cumplido pasados 6 meses, el médico debe considerar remitir al hipertenso al especialista. El tratamiento antihipertensivo es

generalmente para toda la vida. La interrupción del tratamiento por parte de los pacientes hipertensos bien diagnosticados es seguido, antes ó después, del retorno de los niveles de presión arterial pretratamiento. Sin embargo, después de un prolongado control de la presión arterial es posible esperar una reducción progresiva en la dosis ó número de fármacos usados, particularmente en pacientes que observan estrictamente sus medidas de estilo de vida no farmacológicas. Cada intento de “bajar un escalón” en el tratamiento debería acompañarse de una supervisión completa y continuada de la presión arterial.

Implementación de Guías: Cerrando las distancias entre los expertos en recomendaciones y el bajo control de la presión arterial en la práctica médica

A pesar de los mayores esfuerzos para diagnosticar y tratar la hipertensión, esta patología permanece en todo el mundo como una causa perdida en la morbilidad y mortalidad [337], y el objetivo en los niveles de presión arterial es rara vez conseguido [9, 255, 338-340]. Por tanto es altamente deseable la mejora en los insatisfactorios resultados de su atención. En el campo de la hipertensión un número creciente de estudios clínicos permiten la formulación de guías que apoyen una estrategia más efectiva. La disponibilidad de las guías no solo deberían ayudar a los médicos a tomar las decisiones diarias en la práctica, sino también conseguir que las autoridades sanitarias en todos los estados conozcan los puntos críticos a considerar en orden a mejorar el manejo de la hipertensión. La experiencia acumulada de lejos nos indica que el impacto de las guías en el cambio de la práctica médico es más que pequeño [341]. Se requieren intervenciones multilaterales para implementar completamente las guías, llegando a la diseminación de recomendaciones de programas educacionales hasta el lugar de la práctica [341, 342]. Esto requiere la participación de todos los profesionales de atención a la salud, desde los niveles de gobierno hasta los médicos individuales. En consecuencia, la aceptación amplia de esta guía por las sociedades y ligas nacionales de hipertensión es un prerrequisito para promover cambios de conducta en la práctica y por tanto una mejoría en los resultados en los pacientes. En este contexto, la presente guía ha sido preparada en concierto con el Third Joint Task Force of European y otras Societies on Cardiovascular Disease Prevention, en vista de su incorporación a guías detalladas que sobre prevención de enfermedades cardiovasculares en la práctica clínica han elaborado estas sociedades.

Referencias bibliográficas

CT: Ensayo controlado (“Controlled Trial”)

GL: Guías/opiniones de expertos (“Guidelines/experts’ opinion”)

MA: Metaanálisis

OS: Estudio observacional (“Observational study”)

RT: Ensayo aleatorizado (“Randomised trial”)

RV: Revisión (“Review”)

1 Guidelines Sub-Committee. 1993 Guidelines for the management of mild hypertension: memorandum from a World Health Organization/International Society of Hypertension meeting. *J Hypertens* 1993; 11:905–918. GL

2 Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organization–International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999; 17:151–183. GL

3 Pyörälä 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. GL

4 Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Pyörälä K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J* 1998; 19:1434–1503. GL
5 Collins R, Peto R, MacMahon S, Herbert P, Fieback NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335:827–839. MA

6 MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335:765–774. MA

7 Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360:1903–1913. MA

8 Kjeldsen SE, Julius S, Hedner T, Hansson L. Stroke is more common than myocardial infarction in hypertension: analysis based on 11 major randomized intervention trials. *Blood Press* 2001; 10:190–192. RV

9 Primates P, Brookes M, Poulter NR. Improved hypertension management and control. Results from the Health Survey for England 1998. *Hypertension* 2001; 38:827–832.

10 O'Rourke MF. From theory into practice. Arterial hemodynamics in clinical hypertension. *J Hypertens* 2002; 20:1901–1915. OS

11 Millar JA, Lever AF, Burke A. Pulse pressure as a risk factor for cardiovascular events in the MRC Mild Hypertension Trial. *J Hypertens* 1999; 17:1065–1072. OS

12 Franklin S, Khan SA, Wong DA, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 100:354–360. OS

13 Franklin S, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001; 103:1245–1249. OS

14 Benetos A, Zureik M, Morcet J, Thomas F, Bean K, Safar M, et al. A decrease in diastolic blood pressure combined with an increase in 1044 *Journal of Hypertension* 2003, Vol 21 No 6

15 SHEP Collaborative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265:3255–3264. RT

16 Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabadzisz G, Birkenhäger WH, et al. for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350:757–764. RT

17 Evans JG, Rose G. Hypertension. *Br Med Bull* 1971; 27:37–42. RV

18 Zanchetti A, Mancia G. Editor's Corner. New year, new challenges. *J Hypertens* 2003; 21:1–2.

19 Meigs JB, D'Agostino RB Sr, Wilson PW, Cupples LA, Nathan DM, Singer DE. Risk variable clustering in the insulin resistance syndrome. The Framingham Offspring Study. *Diabetes* 1997; 46:1594–1600. OS

20 Zanchetti A. The hypertensive patient with multiple risk factors: is treatment really so difficult? *Am J Hypertens* 1997; 10:2235–2298.

21 Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986; 256:2823–2828. OS

22 Jackson R. Updated New Zealand cardiovascular disease risk–benefit prediction guide. *BMJ* 2000; 320:709–710. OS

23 Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991; 83:356–362. OS

24 Haq IU, Ramsay LE, Yeo WW, Jackson PR, Wallis EJ. Is the Framingham risk function valid for northern European populations? A comparison of methods for estimating absolute coronary risk in high risk men. *Heart* 1999; 81:40–46. OS

25 Menotti A, Puddu PE, Lanti M. Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart with risk function from an Italian population study. *Eur Heart J* 2000; 21:365–370. OS

26 Menotti A, Lanti M, Puddu PE, Carratelli L, Mancini M, Motolese M, et al. An Italian chart for cardiovascular risk prediction. Its scientific basis. *Ann Ital Med Int* 2001; 16:240–251. OS

27 Rodes A, Sans S, Balana LL, Paluzie G, Aguilera R, Balaguer-Vintro I. Recruitment methods and differences in early, late and non-respondents in the first MONICA–Catalonia population survey. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1990; 38:447–453. OS

28 Schroll M, Jorgensen T, Ingerslev J. The Glostrup Population Studies, 1964–1992. *Dan Med Bull* 1992; 39:204–207. OS

29 Keil U, Liese AD, Hense HW, Filipiak B, Doring A, Stieber J, Lowel H. Classical risk factors and their impact on incident non-fatal and fatal myocardial infarction and all-cause mortality in southern Germany. Results from the MONICA Augsburg cohort study 1984–1992. Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases. *Eur Heart J* 1998; 19:1197–1207. OS

30 Tunstall-Pedoe H, Woodward M, Tavendale R, Brook R, McCluskey MK. Comparison of the prediction by 27 different factors of coronary heart disease and death in men and women of the Scottish heart health study: cohort study. *BMJ* 1997; 315:722–729. OS

31 Vartiainen E, Jousilahti P, Alfthan G, Sundvall J, Pietinen P, Puska P. Cardiovascular risk factor changes in Finland, 1972–1997. *Int J Epidemiol* 2000; 29:49–56. OS

32 Pocock SJ, Cormack VMC, Gueyffier F, Boutitie F, Fagard RH, Boissel JP. A score for predicting risk of death from cardiovascular disease in adults with raised blood pressure, based on individual patient data from randomised controlled trials. *BMJ* 2001; 323:75–81. OS

33 Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. on behalf of the SCORE project group. Prediction of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003 (in press). OS

34 Simpson FO. Guidelines for antihypertensive therapy: problems with a strategy based on absolute cardiovascular risk. *J Hypertens* 1996; 14:683–689.

- 35 Zanchetti A. Antihypertensive therapy. How to evaluate the benefits. *Am J Cardiol* 1997; 79:3-8.
- 36 Franklin SS, Wong ND. Cardiovascular risk evaluation: an inexact science. *J Hypertens* 2002; 20:2127-2130.
- 37 Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106:286-288.
- 38 Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, et al. Effects of calcium channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 1999; 340: 677-684. RT
- 39 Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B, Elmfeldt D, Kjeldsen S, Kollock R, et al. Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment Study. HOT Study Group. *J Hypertens* 2001; 19:1149-1159. OS
- 40 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. RT
- 41 Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107:363-369. RV
- 42 Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107:391-397. OS
- 43 Cuspidi C, Macca G, Salerno M, Michev L, Fusi V, Severgnini B, et al. Evaluation of target organ damage in arterial hypertension: which role for qualitative funduscopic examination? *Ital Heart J* 2001; 2:702-706. OS
- 44 Yikona JJ, Wallis EJ, Ramsay LE, Jackson PR. Coronary and cardiovascular risk estimation in uncomplicated mild hypertension. A comparison of risk assessment methods. *J Hypertens* 2002; 20:2173-2182. OS
- 45 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. OS
- 46 Chalmers JP, Zanchetti A (co-chairmen). Hypertension control. Report of a WHO expert committee. Geneva: World Health Organization; 1996. GL
- 47 Mancia G, Parati G, Di Rienzo M, Zanchetti A. Blood pressure variability. In: Zanchetti A, Mancia G (editors): Handbook of hypertension: pathophysiology of hypertension. Amsterdam: Elsevier Science; 1997, pp. 117-169. RV
- 48 O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mancia G, Mengden T, et al. on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 2003; 21:821-848. GL
- 49 O'Brien E, Waeber B, Parati G, Staessen J, Myers MG. Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. *BMJ* 2001; 322:531-536. GL
- 50 Mancia G, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring and organ damage. *Hypertension* 2000; 36:894-900. RV
- 51 Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Benemio G, De Cesaris R, Fogari R, et al. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment induced regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1997; 95:1464-1470. OS
- 52 Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Prediction of cardiac structure and function by repeated clinic and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 1997; 29:22-29. OS
- 53 Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81: 528-536. OS
- 54 Mancia G, Parati G, Hennig M, Flatau B, Omboni S, Glavina F, et al. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 2001; 19:1981-1989. OS
- 55 Imai Y, Ohkubo T, Sakuma M, Tsuji I, Satoh H, Nagai K, et al. Predictive power of screening blood pressure, ambulatory blood pressure and blood pressure measured at home for overall and cardiovascular mortality: a prospective observation in a cohort from Ohasama, Northern Japan. *Blood Press Monit* 1996; 1:251-254. OS
- 56 Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Kato J, Kikuchi N, et al. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan. *J Hypertens* 1998; 16:971-975. OS
- 57 Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien E, Cle'ment D, de Leeuw PW, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA* 1999; 282:539-546. OS
- 58 Robinson TG, Dawson SN, Ahmed U, Manktelow B, Fortherby MD, Potter JF. Twenty-four hour systolic blood pressure predicts long-term mortality following acute stroke. *J Hypertens* 2001; 19:2127-2134. OS
- 59 Parati G, Pomidossi G, Casadei V, Mancia G. Lack of alerting reactions and pressor responses to intermittent cuff inflations during non-invasive blood pressure monitoring. *Hypertension* 1985; 7:597-601.
- 60 Mancia G, Omboni S, Parati G, Ravoglia A, Villani A, Zanchetti A. Lack of placebo effect on ambulatory blood pressure. *Am J Hypertens* 1995; 8:311-315.
- 61 Coats AJS, Radaelli A, Clark SJ, Conway J, Sleight P. The influence of ambulatory blood pressure monitoring. The design and interpretation of trials in hypertension. *J Hypertension* 1992; 10:385-391.
- 62 Mancia G, Ulian L, Parati G, Trazzi S. Increase in blood pressure reproducibility by repeated semi-automatic blood pressure measurements in the clinic environment. *J Hypertens* 1994; 12:469-473.
- 63 Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Watanabe N, Minami N, et al. Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Ohasama Study. *Am J Hypertens* 1997; 10:1201-1207. OS
- 64 Staessen J, Fagard RH, Lijnen PJ, Van Hoof R, Amery AK. Mean and range of the ambulatory pressure in normotensive subjects from a metaanalysis of 23 studies. *Am J Cardiol* 1991; 67:723-727. MA
- 65 Mancia G, Sega R, Bravi C, De Vito G, Valagussa F, Cesana G, et al. Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA Study. *J Hypertens* 1995; 13:1377-1390. OS
- 66 Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Ito S, Satoh H, Hisamichi S. Reference values for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring based on a prognostic criterion: the Ohasama Study. *Hypertension* 1998; 32:255-259. OS
- 67 Sakuma M, Imai Y, Nagai K, Watanabe N, Sakuma H, Minami N, et al. Reproducibility of home blood pressure measurements over a 1-year period. *Am J Hypertens* 1997; 10:798-803. OS
- 68 Zarnke KB, Feagan BG, Mahon JL, Feldman RD. A randomized study comparing a patient-directed hypertension management strategy with usual office-based care. *Am J Hypertens* 1997; 10:58-67. RT
- 69 Mengden T, Vetter H, Tisler A, Illyes M. Tele-monitoring of home blood pressure. *Blood Press Monit* 2001; 6:185-189.
- 70 Fagard R, Pardaens K, Staessen J, Thijs L, Amery A. Prognostic value of invasive hemodynamic measurements at rest and during exercise. *Hypertension* 1996; 26:31-36. OS
- 71 Mundal R, Kjeldsen SE, Sandvik L, Erikssen G, Thaulow E, Erikssen J. Exercise blood pressure predicts mortality from myocardial infarction. *Hypertension* 1996; 27:324-329. OS
- 72 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. OS
- 73 Fagard RH, Pardaens K, Staessen JA, Thijs L. Should exercise blood pressure be measured in clinical practice? *J Hypertens* 1998; 16:1215-1217.
- 74 Harshfield GA, James GD, Schlüssel Y, Yee LS, Blank SG, Pickering

- TG. Do laboratory tests of blood pressure reactivity predict blood pressure changes during everyday life? *Am J Hypertens* 1988; 1: 168–174. OS
- 75 Pickering T, James GD, Boddie C, Harshfield GA, Blank S, Laragh JH. How common is white coat hypertension? *JAMA* 1988; 259:225–228. OS
- 76 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.
- 77 Pickering TG, Coats A, Mallion JM, Mancia G, Verdecchia P. Task Force V. White-coat hypertension. *Blood Press Monit* 1999; 4:333–341. GL
- 78 Segal R, Trocino G, Lanzarotti A, Carugo S, Cesana G, Schiavina R, et al. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory or home hypertension. Data from the general PAMELA population. *Circulation* 2001; 104:1385–1392. OS
- 79 Wing LMH, Brown MA, Beilin LJ, Ryan P, Reid C. Reverse white coat hypertension in older hypertensives. *J Hypertens* 2002; 20:639–644. OS
- 80 Liu JE, Roman MJ, Pini R, Schwartz JE, Pickering TG, Devereux RB. Cardiac and arterial target organ damage in adults with elevated ambulatory and normal office blood pressure. *Ann Intern Med* 1999; 131:564–572. OS
- 81 The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183–1197. GL
- 82 Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15:539–553. GL
- 83 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. OS
- 84 Devereux RB, Palmieri V, Liu JE, Wachtell K, Bella JN, Boman K, et al. Progressive hypertrophy regression with sustained pressure reduction in hypertension: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction study. *J Hypertens* 2002; 20:1445–1450. OS
- 85 Reichek N, Devereux RB. Left ventricular hypertrophy: relationship of anatomic, echocardiographic and electrocardiographic findings. *Circulation* 1981; 63:1391–1398. OS
- 86 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. OS
- 87 Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57: 450–458.
- 88 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. OS
- 89 Ciulla M, Paliotti R, Hess DB, Tjahja E, Campbell SE, Magrini F, Weber KT. Echocardiographic patterns of myocardial fibrosis in hypertensive patients: endomyocardial biopsy versus ultrasonic tissue characterization. *J Am Soc Echocardiogr* 1997; 10:657–664.
- 90 Hoyt RM, Skorton DJ, Collins SM, Melton HE. Ultrasonic backscatter and collagen in normal ventricular myocardium. *Circulation* 1984; 69:775–782.
- 91 de Simone G, Devereux RB, Koren MJ, Mensah GA, Casale PN, Laragh JH. Midwall left ventricular mechanics. An independent predictor of cardiovascular risk in arterial hypertension. *Circulation* 1996; 93:259–265. OS
- 92 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. OS
- 93 Working Group Report. How to diagnose diastolic heart failure. European Study on Diastolic Heart Failure. *Eur Heart J* 1998; 19:990–1003. GL
- 94 Simon A, Garipey J, Chironi G, Megnien J-L, Levenson J. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002; 20:159–169. RV
- 95 Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; 87 (suppl II):II56–II65. OS
- 96 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. OS
- 97 Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, Azen SP. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998; 128:262–269. OS
- 98 Zanchetti A, Agabiti Rosei E, Dal Palu C, Leonetti G, Magnani B, Pessina A. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 1998; 16:1667–1676. RT
- 99 O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999; 340:14–22. OS
- 100 Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palu C, et al. 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. RT
- 101 Benetos A, Safar M, Rudnich A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetie' re P, Guize L. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997; 30:1410–1415. OS
- 102 Safar ME, Frohlich ED. The arterial system in hypertension: a prospective view. *Hypertension* 1995; 26:10–14. RV
- 103 Giannattasio C, Mancia G. Arterial distensibility in humans. Modulating mechanisms, alterations in diseases and effects of treatment. *J Hypertens* 2002; 20:1889–1900. RV
- 104 Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37:1236–1241. OS
- 105 Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension* 2001; 38:932–937.
- 106 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. OS
- 107 Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990; 323:22–27.
- 108 Luscher TF, Vanhoutte PM. The endothelium: modulator of cardiovascular function. BocaRaton, Florida: CRC Press; 1990. RV
- 109 Taddei S, Salvetti A. Endothelial dysfunction in essential hypertension: clinical implications. *J Hypertens* 2002; 20:1671–1674. RV
- 110 Drexler H. Endothelial dysfunction: clinical implications. *Prog Cardiovasc Dis* 1997; 39:287–324. RV
- 111 Cullerton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999; 56:2214–2219. OS
- 112 Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130:461–470. OS
- 113 Messerli FH, Frohlich ED, Dreslinski GR, Suarez DH, Aristimuno GG. Serum uric acid in essential hypertension: an indicator of renal vascular involvement. *Ann Intern Med* 1980; 93:817–821. OS

- 114 Ruilope LM, Rodicio JL. Clinical relevance of proteinuria and microalbuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; 2:962–967. RV
- 115 Mogensen CE. Microalbuminuria and hypertension with focus on type 1 and 2 diabetes. *J Intern Med* 2003; 254: (in press). RV
- 116 Redon J, Williams B. Microalbuminuria in essential hypertension: redefining the threshold. *J Hypertens* 2002; 20:353–355.
- 117 Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286:421–426. OS
- 118 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. OS
- 119 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. OS
- 120 Hillege HL, Fidler V, Diercks GFH, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, et al. for the Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106:1777–1782. OS
- 121 Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, MacLeod B, Salem DN, Griffith JL, et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:47–55. RV
- 122 Ruilope LM, van Veldhuisen DJ, Ritz E, Lu`scher TF. Renal function: the Cinderella of cardiovascular risk profile. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:1782–1787. RV
- 123 Houlihan CA, Tsalamandris C, Akdeniz A, Jerums G. Albumin to creatinine ratio: a screening test with limitations. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:1183–1189.
- 124 Keith NH, Wagener HP, Barker MW. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci* 1939; 197:332–343. OS
- 125 Stanton A. Ocular damage in hypertension. In: Zanchetti A, Hansson L, Rodicio JL (editors): *Hypertension*. London: McGraw-Hill International; 2001, pp. 73–78. RV
- 126 Minematsu K, Omae T. Detection of damage to the brain. In: Zanchetti A, Hansson L, Rodicio JL (editors): *Hypertension*. London: McGraw Hill International; 2001, pp. 63–71. RV
- 127 Price TR, Manolio TA, Kronmal RA, Kittner SJ, Yue NC, Robbins J, et al. Silent brain infarction on magnetic resonance imaging and neurological abnormalities in community-dwelling older adults: the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1997; 28:1158–1164. OS
- 128 Liao D, Cooper L, Cai J, Toole JF, Bryan NR, Richard G, et al. Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension, its treatment, and its control: The ARIC Study. *Stroke* 1996; 27: 2262–2270. OS
- 129 Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; 347:1141–1145. OS
- 130 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. OS
- 131 Campos C, Segura J, Rodicio JL. Investigations in secondary hypertension: renal disease. In: Zanchetti A, Hansson L, Rodicio JL (editors): *Hypertension*. London: McGraw Hill International; 2001, pp. 119–126. RV
- 132 Keane WF, Eknoyan G. Proteinuria, albuminuria, risk assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:1004–1010. GL
- 133 Ko`ler H, Wandel E, Brunck B. Acanthocyturia – a characteristic marker for glomerular bleeding. *Kidney Int* 1991; 40:115–120. OS
- 134 Krumme W, Blum U, Schwertfeger E, Flu`gel P, Ho`lstin F, Schollmeyer P, Rump LC. Diagnosis of renovascular disease by intra- and extrarenal Doppler scanning. *Kidney Int* 1996; 50:1288–1292. OS
- 135 Bloch MJ, Pickering TG. Diagnostic strategies in renovascular hypertension. In: Zanchetti A, Hansson L, Rodicio JL (editors): *Hypertension*. London: McGraw Hill International; 2001, pp. 87–97. RV
- 136 Vasbinder BGC, Nelemans PJ, Kessels AGH, Kroon AA, De Leeuw PW, van Engelshoven JMA. Diagnostic tests for renal artery stenosis in patients suspected of having renovascular hypertension: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2001; 135:401–411. MA
- 137 Fain SB, King BF, Breen JF, Kruger DG, Rieder SJ. High-spatial-resolution contrast-enhanced MR angiography of the renal arteries: a prospective comparison with digital subtraction angiography. *Radiology* 2001; 218:481–490. OS
- 138 Bravo EL. Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis and treatment of pheochromocytoma. *Endocrine Rev* 1994; 15:356–368. RV
- 139 Sjöberg RJ, Simic KJ, Kidd GS. The clonidine suppression test for pheochromocytoma. A review of its utility and pitfalls. *Arch Intern Med* 1992; 152:1193–1197. RV
- 140 Ganguly A. Primary aldosteronism. *N Engl J Med* 1998; 339:1828–1834. RV
- 141 Gordon RD. Diagnostic investigations in primary aldosteronism. In: Zanchetti A, Hansson L, Rodicio JL (editors): *Hypertension*. London: McGraw Hill International; 2001, pp. 101–114. RV
- 142 Blumenfeld JD, Sealey JE, Schlussek Y, Vaughan ED Jr, Sos TA, Atlas SA, et al. Diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism. *Ann Intern Med* 1994; 121:877–885. OS
- 143 Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, Klemm SA, Rutherford JC. Highincidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1994; 21:315–318. OS
- 144 Phillips JL, McClellan MW, Pezzullo JC, Rayford W, Choyke PL, Berman AA, et al. Predictive value of preoperative tests in discriminating bilateral adrenal hyperplasia from an aldosterone-producing adrenal adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:4526–4533. OS
- 145 Orth DN. Cushing’s syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332:791–803.
- 146 Nieman LK. Diagnostic tests for Cushing’s syndrome. *Ann NY Acad Sci* 2002; 970:112–118. RV
- 147 Luft FC. Molecular genetics of human hypertension. *J Hypertens* 1998; 16:1871–1878. RV
- 148 Melander O. Genetic factors of hypertension – what is known and what does it mean? *Blood Press* 2001; 10:254–270. RV
- 149 Pausova Z, Tremblay J, Hamet P. Gene–environment interactions in hypertension. *Current Hypertens Rep* 1999; 1:42–50. RV
- 150 Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999; 286:487–491.
- 151 Shimkets RA, Warnock DG, Bositis CM, Nelson-Williams C, Hansson JH, Schambelan M, et al. Liddle’s syndrome: heritable human hypertension caused by mutations in the beta subunit of the epithelial sodium channel. *Cell* 1994; 79:407–414.
- 152 Ulick S, Levine LS, Gunzler P, Zanconato G, Ramirez LC, Rauh W, et al. A syndrome of apparent mineralocorticoid excess associated with defects in the peripheral metabolism of cortisol. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 49:757–764.
- 153 Sutherland DJ, Ruse JL, Laidlaw JC. Hypertension, increased aldosterone secretion and low renin activity relieved by dexamethasone. *Can Med Assoc J* 1996; 95:1109–1119.
- 154 PROGRESS Collaborative Study Group. Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358:1033–1041. RT
- 155 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. RT
- 156 Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and stroke. *Kidney Int* 2002; 61:1086–1097. RT
- 157 Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O’Donnell CJ, Kannel WB,

- Levy D. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001; 345:1291–1297. OS
- 158 Hypertension Detection and Follow-up Program. The effect of treatment on mortality in 'mild' hypertension: results of the Hypertension Detection and Follow-up Program. *N Engl J Med* 1982; 307:976–980. RT
- 159 Zanchetti A, Hansson L, Me'nard J, Leonetti G, Rahn K, Warnold I, Wedel H. Risk assessment and treatment benefit in intensively treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study for the HOT Study Group. *J Hypertens* 2001; 19:819–825. OS
- 160 Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlo' f B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–1762. RT
- 161 UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in Type 2 diabetes. *UKPDS38. BMJ* 1998; 317:703–713. RT
- 162 Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin independent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338:645–652. RT
- 163 Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000; 356:1955–1964. MA
- 164 Zanchetti A, Hansson L, Clement D, Elmfeldt D, Julius S, Rosenthal T, et al. on behalf of the HOT Study Group. Benefits and risks of more intensive blood pressure lowering in hypertensive patients of the HOT Study with different risk profiles: does a J-shaped curve exist in smokers? *J Hypertens* 2003; 21:797–804. RT
- 165 Mancia G, Grassi G. Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials. *J Hypertens* 2002; 20:1461–1464. RV
- 166 The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2000; 283:1967–1975. RT
- 167 The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–2997. RT
- 168 Zanchetti A, Rui-lope LM. Antihypertensive treatment in patients with type-2 diabetes mellitus: what guidance from recent controlled randomized trials? *J Hypertens* 2002; 20:2099–2110. RV
- 169 Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICROHOPE substudy. *Lancet* 2000; 355:253–259. RT
- 170 Adler AL, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321:412–429. OS
- 171 Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observational study on male British doctors. *BMJ* 1994; 309:901–911. OS
- 172 Primates 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. OS
- 173 Omvik P. How smoking affects blood pressure. *Blood Press* 1996; 5:71–77.
- 174 Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. Medical Research Council. *BMJ* 1985; 291:97–104. RT
- 175 The IPPPSH Collaborative Group. Cardiovascular risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the beta-blocker oxprenolol: the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH). *J Hypertens* 1985; 3:379–392. RT
- 176 Silagy C, Mant D, Fowler G, Lodge M. Meta-analysis on efficacy of nicotine replacement therapies in smoking cessation. *Lancet* 1994; 343:139–142. MA
- 177 The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel, Staff, and Consortium Representatives. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: A US Public Health Service report. *JAMA* 2000; 283:3244–3254. GL
- 178 Tonstad S, Farsang C, Klaf'ne, Lewis K, Manolis A, Perrouhoud AP, et al. Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multicentre, randomised study. *Eur Heart J* 2003; 24: 947–956. RT
- 179 Puddey IB, Beilin LJ, Rakie V. Alcohol, hypertension and the cardiovascular system: a critical appraisal. *Addiction Biol* 1997; 2:159–170. RV
- 180 Wannamethee SG, Shaper AG. Patterns of alcohol intake and risk of stroke in middle-aged British men. *Stroke* 1996; 27:1033–1039. OS
- 181 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. RT
- 182 Stamler J. Epidemiologic findings on body mass and blood pressure in adults. *Ann Epidemiol* 1991; 1:347–362. OS
- 183 Reid CM, Dart AM, Dewar EM, Jennings GL. Interactions between the effects of exercise and weight loss on risk factors, cardiovascular haemodynamics and left ventricular structure in overweight subjects. *J Hypertens* 1994; 12:291–301. OS
- 184 Puddey IB, Parker M, Beilin LJ, Vandongen R, Masarei JR. Effects of alcohol and caloric restrictions on blood pressure and serum lipids in overweight men. *Hypertension* 1992; 20:533–541. OS
- 185 Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WH Jr, Kostis JB, et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. *JAMA* 1998; 279:839–846. RT
- 186 Sandvik L, Erikssen J, Thaulow E, Erikssen G, Mundal R, Rodahl K. Physical fitness as a predictor of mortality among healthy, middle-aged Norwegian men. *N Engl J Med* 1993; 328:533–537. OS
- 187 Jennings GL. Exercise and blood pressure: Walk, run or swim? *J Hypertens* 1997; 15:567–569. RV
- 188 Arakawa K. Antihypertensive mechanism of exercise. *J Hypertens* 1993; 11:223–229. RV
- 189 Fagard RH. Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. *Med Sci Sports and Exerc* 2001; 33 (suppl):S484–S492. RV
- 190 Puddey IB, Cox K. Exercise lowers blood pressure – sometimes? Or did Pheidippides have hypertension? *J Hypertens* 1995; 13: 1229–1233. RV
- 191 Law MR. Epidemiological evidence on salt and blood pressure. *Am J Hypertens* 1997; 10 (suppl):42S–45S. RV
- 192 Cutler JA, Follman D, Alexander PS. Randomised controlled trials of sodium reduction: an overview. *Am J Clin Nutr* 1997; 65 (suppl 2): 643S–651S. MA
- 193 Beckmann SL, Os I, Kjeldsen SE, Eide IK, Westheim AS, Hjermann I. Effect of dietary counselling on blood pressure and arterial plasma catecholamines in primary hypertension. *Am J Hypertens* 1995; 8: 704–711. OS
- 194 Margetts BM, Beilin LJ, Vandongen R, Armstrong BK. Vegetarian diet in mild hypertension: a randomised controlled trial. *BMJ* 1986; 293:1468–1471. RT
- 195 Bao DQ, Mori TA, Burke V, Puddey IB, Beilin LJ. Effects of dietary fish and weight reduction on ambulatory blood pressure in overweight hypertensives. *Hypertension* 1998; 32:710–717. RT
- 196 Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001; 344: 3–10. RT
- 197 Zanchetti A, Mancia G. Benefits and cost-effectiveness of antihypertensive

- therapy. The actuarial versus the intervention trial approach. *J Hypertens* 1996; 14:809–811.
- 198 Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Results of intervention trials of antihypertensive treatment versus placebo, no or less intensive treatment. In: Mancia G, Chalmers J, Julius S, Saruta T, Weber M, Ferrari A, Wilkinson I (editors): *Manual of hypertension*. London: Churchill Livingstone; 2002, pp. 21–33. RV
- 199 Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risk of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994; 50:272–298. MA
- 200 Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel J-P, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355: 865–872. MA
- 201 Thijs L, Fagard R, Lijnen P, Staessen J, Van Hoof R, Amery A. A metaanalysis of outcome trials in elderly hypertensives. *J Hypertens* 1992; 10:1103–1109. MA
- 202 Gueyffier F, Boutitie F, Boissel JP, Pocock S, Coope J, Cutler J, et al. The effect of antihypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men. Results from a meta-analysis of individual patient data in randomised controlled trials. *Ann Intern Med* 1997; 126: 761–767. MA
- 203 Lithell H, Hansson L, Skogg I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. for the SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). Principal results of a randomised double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875–886. RT
- 204 Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345:861–869. RT
- 205 Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. 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. RT
- 206 Parving H-H, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:870–878. RT
- 207 Borhani NO, Mercuri M, Borhani PA, Buckalew VM, Canossa-Terris M, Carr AA, et al. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). A randomized controlled trial. *JAMA* 1996; 276:785–791. RT
- 208 National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives Study Group. Randomized double-blind comparison of a calcium antagonist and a diuretic in elderly hypertensives. *Hypertension* 1999; 34: 1129–1133. RT
- 209 Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Schersten B, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751–1756. RT
- 210 Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; 356:359–365. RT
- 211 Agabiti Rosei E, Dal Palu C, Leonetti G, Magnani B, Pessina A, Zanchetti A for the VHAS investigators. Clinical results of the Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study. *J Hypertens* 1997; 15:1337–1344. RT
- 212 Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, Ruilope LM. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356:366–372. RT
- 213 Black HR, Elliot WJ, Grandist G, Grambsch P, Lucente T, White WB, et al. for the CONVINCE Research Group. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoints (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003; 289:2073–2082. RT
- 214 Staessen JA, Wang J, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a qualitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens* 2003; 21:1055–1076. MA
- 215 UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317:713–720. RT
- 216 Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353:611–616. RT
- 217 Wing LMH, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GLR, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348:583–592. RT
- 218 Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:995–1003. RT
- 219 Jennings GL, Wong J. Reversibility of left ventricular hypertrophy and malfunction by antihypertensive treatment. In: Hansson L, Birkenhäger WH (editors). *Handbook of Hypertension*, Vol 18: Assessment of hypertensive organ damage. Amsterdam: Elsevier; 1997, pp. 184–229. MA
- 220 Schmieder RE, Schlaich MF, Klingbeil AU, Martus P. Update on reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension (a meta-analysis of all randomized double-blind studies until December 1998). *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:564–569. MA
- 221 Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, Dubourg O, Gueret P, Karpov Y, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg; the LIVE study. *J Hypertens* 2000; 18:1465–1475. RT
- 222 Terpstra WL, May JF, Smit AJ, de Graeff PA, Havinga TK, van der Veur E, et al. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. *J Hypertens* 2001; 19:303–309. RT
- 223 Devereux RB, Palmieri V, Sharpe N, De Quattro V, Bella JN, de Simone G, et al. Effects of once-daily angiotensin-converting enzyme inhibition and calcium channel blockade-based antihypertensive treatment regimens on left ventricular hypertrophy and diastolic filling in hypertension. The Prospective Randomized Enalapril Study Evaluating Regression of Ventricular Enlargement (PRESERVE) trial. *Circulation* 2001; 104:1248–1254. RT
- 224 Zanchetti A, Ruilope LM, Cuspidi C, Macca G, Verschuren J, Kerselaers W. Comparative effects of the ACE inhibitor fosinopril and the calcium antagonist amlodipine on left ventricular hypertrophy and urinary albumin excretion in hypertensive patients. Results of FOAM, a multicenter European study [abstract]. *J Hypertens* 2001; 19 (suppl 2): S92. RT
- 225 Cuspidi C, Muesan ML, Valagussa L, Salvetti M, Di Biagio C, Agabiti-Rosei E, et al. on behalf of the CATCH investigators. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy (CATCH) study. *J Hypertens* 2002; 20:2293–2300. RT
- 226 Agabiti Rosei E, Muesan ML, Trimarco B, Reid J, Salvetti A, Hennig M, Zanchetti A. Changes of LV mass and ABPM during long-term antihypertensive treatment in ELSA [abstract]. *J Hypertens* 2002; 20 (suppl 4):S4. RT
- 227 Thurmann PA, Kenedi P, Schmidt A, Harder S, Rietbrock N. Influence of the angiotensin II antagonist valsartan on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Circulation* 1998; 98:2037–2042. RT
- 228 Malmqvist K, Kahan T, Edner M, Held C, Hagg A, Lind L, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in human hypertension with irbesartan. *J Hypertens* 2001; 19:1167–1176. RT
- 229 Dahlöf B, Zanchetti A, Diez J, Nicholls MG, Yu CM, Barrios V, et al. Effects of losartan and atenolol on left ventricular mass and neurohormonal profile in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2002; 20:1855–1864. RT
- 230 Perlini S, Muesan ML, Cuspidi C, Sampieri L, Trimarco B, Aurigemma GP, et al. Midwall mechanics are improved after regression of hypertensive left ventricular hypertrophy and normalization of chamber geometry. *Circulation* 2001; 103:678–683. OS
- 231 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. OS
- 232 Mathew J, Sleight P, Lonn E, Johnstone D, Pogue J, Yi Q et al. Reduction of cardiovascular risk by regression of electrocardiographic markers of left ventricular hypertrophy by the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *Circulation* 2001; 104:1615–1621. RT
- 233 Devereux RB, Watchell K, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou B, et al. Regression of left ventricular hypertrophy: treatment effects and prognostic implications in the LIFE trial [abstract]. *J Hypertens* 20 (suppl 4):S4. RT
- 234 Muiresan ML, Salvetti M, Rizzoni D, Castellano M, Donato F, Agabiti-Rosei E. Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1995; 13:1091–1095. OS
- 235 Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Zampi I, et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation* 1998; 97:48–54. OS
- 236 Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GBJ, Miller ME, Riley W. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000; 102: 1503–1510. RT
- 237 Simon A, Gariepy J, Moyses D, Levenson J. Differential effects of nifedipine and co-amlozide on the progression of early carotid wall changes. *Circulation* 2001; 103:2949–2954. RT
- 238 MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, Clague A, Mhurchu CN, Clark T, et al. Randomized, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with coronary or other occlusive arterial disease. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:438–443. RT
- 239 Lonn EM, Yusuf S, Dzavik V, Doris CI, Yi Q, Smith S, et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: The Study to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients treated with Ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001; 103:919–925. RT
- 240 Zanchetti A, Crepaldi G, Bond G, Gallus G, Veglia M, Mancia G. Effects of fosinopril and pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis in hypertension: results of the Plaque Hypertension Lipid Lowering Italian Study (PHYLLIS) [Abstract]. *J Hypertens* 2003; 21 (suppl 4):S346.
- 241 Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23 (suppl 2):B54–B64. RT
- 242 Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:1004–1010. RT
- 243 Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001; 135:73–87. MA
- 244 Wright JT, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, et al. for the African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK Trial. *JAMA* 2002; 288:2421–2431. RT
- 245 Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, Beck G, Bourgoignie J, Briggs JP, et al. for the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Study Group. Effect of Ramipril vs Amlodipine on Renal Outcomes in Hypertensive Nephrosclerosis. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2001; 285:2719–2728. RT
- 246 Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K, Olsen MH, Wachtell K, Dahlof B, et al. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens* 2002; 20: 1879–1886. RT
- 247 Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mmHg. *JAMA* 1967; 202:1028–1034. RT
- 248 Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mmHg. *JAMA* 1970; 213:1143–1152. RT
- 249 Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancia G. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J Hypertens* 1987; 5:93–98. OS
- 250 Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens* 1993; 11:1133–1137. OS
- 251 Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, Schron E, Ekblom T, Fagard R, et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 1999; 353:793–796. MA
- 252 Gong L, Zhang W, Zhu Y, Zhu J, Kong D, Page V, et al. Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens* 1996; 16: 1237–1245. CT
- 253 Liu L, Wang JL, Gong L, Liu G, Staessen JA, for the Syst-China Collaborative Group. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 1998; 16:1823–1829. CT
- 254 Kjeldsen SE, Dahlof B, Devereux RB, Julius S, Aurup P, Edelman J, et al. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA* 2002; 288:1491–1498. RT
- 255 Fagard RH, Van den Enden M, Leeman M, Warling X. Survey on treatment of hypertension and implementation of WHO-ISH risk stratification in primary care in Belgium. *J Hypertens* 2002; 20:1297–1302. OS
- 256 Somes GW, Pahor M, Shorr RI, Cushman WC, Applegate WB. The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. *Arch Int Med* 1999; 159:2004–2009. RT
- 257 Simonson DC. Etiology and prevalence of hypertension in diabetic patients. *Diabetes Care* 1988; 11:821–827. RV
- 258 The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2002; 25 (suppl 1):S5–20. GL
- 259 Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diab Med* 1997; 14 (suppl 5):S1–S85. OS
- 260 Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities—the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996; 334:374–381. RV
- 261 Haffner SM. The prediabetic problem: development of non-insulin-dependent diabetes mellitus and related abnormalities. *J Diabet Complic* 1997; 11:69–76. RV
- 262 Epstein M, Sowers JR. Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension* 1992; 19:403–418. RV
- 263 Hypertension in Diabetes Study (HDS): I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens* 1993; 11:309–317. OS
- 264 Tarnow L, Rossing P, Gall MA, Nielsen FS, Parving HH. Prevalence of arterial hypertension in diabetic patients before and after the JNC-V. *Diabetes Care* 1994; 17:1247–1251. OS
- 265 Grossman E, Messerli FH. Diabetic and hypertensive heart disease. *Ann Intern Med* 1996; 125:304–310. RV
- 266 Miettinen H, Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyörälä K, Laakso M. Proteinuria predicts stroke and other atherosclerotic vascular disease events in nondiabetic and non-insulin-dependent diabetic subjects. *Stroke* 1996; 27:2033–2039. OS
- 267 Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1413–1418. MA
- 268 Teuscher A, Schnell H, Wilson PW. Incidence of diabetic retinopathy and relationship to baseline plasma glucose and blood pressure. *Diabetes Care* 1988; 11:246–251. OS
- 269 Dillon JJ. The quantitative relationship between treated blood pressure and progression of diabetic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1993; 22:798–802. RV
- 270 Walker WG. Hypertension-related renal injury: a major contributor to end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1993; 22:164–173. RV

- 271 Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995; 122:481–486.
- 272 Rocchini AP. Obesity hypertension, salt sensitivity and insulin resistance. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2000; 10:287–294. RV
- 273 Mogensen CE. Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *BMJ* 1982; 285:685–688. RT
- 274 Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329:1456–1462. RT
- 275 PATS Collaborative Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. *Clin Med J* 1995; 108:710–717. RT
- 276 International Society of Hypertension statement on the management of blood pressure in acute stroke. *J Hypertens* 2003; 21:665–672. GL
- 277 Flack JM, Neaton J, Grimm R Jr, Shih J, Cutler J, Ensrud K, MacMahon S. Blood pressure and mortality among men with prior myocardial infarction. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Circulation* 1995; 92:2437–2445. OS
- 278 Stokes J, Kannel WB, Wolf PA, D'Agostino RB, Cupples LA. Blood pressure as a risk factor for cardiovascular disease. The Framingham Study – 30 years of follow-up. *Hypertension* 1989; 13 (suppl 1): I13–I18. OS
- 279 Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta-blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomised trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27:335–371. MA
- 280 Doughty RN, Rodgers A, Sharpe N, MacMahon S. Effects of betablocker therapy on mortality in patients with heart failure. A systematic overview of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 1997; 18: 560–565. MA
- 281 Lonn EM, Yusuf S, Jha P, Montague TJ, Teo KK, Benedict CR, Pitt B. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 1994; 90:2056–2069. RV
- 282 Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995; 273:1450–1456. MA
- 283 Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341:709–717. RT
- 284 Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. for the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348:1309–1321. RT
- 285 Zanchetti A. What have we learned and what haven't we from clinical trials on hypertension? In: Laragh JH, Brenner BM (editors): *Hypertension, pathophysiology, diagnosis and management*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995, pp. 2509–2529. RV
- 286 McInnes GT. Size isn't everything. ALLHAT in perspective. *J Hypertens* 2003; 21:459–461.
- 287 Williams B. Treating hypertension: it is not how you start but where you end that matters. *J Hypertens* 2003; 21:455–457.
- 288 Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355:1582–1587. RT
- 289 Cohn JN, Tognoni G for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345:1667–1675. RT
- 290 Kaplan NM. The meaning of ALLHAT. *J Hypertens* 2003; 21:233–234.
- 291 Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine in Survival Evaluation Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335:1107–1114. RT
- 292 Ruilope LM, Lahera V, Rodicio JL, Romero JC. Are renal hemodynamics a key factor in the development and maintenance of arterial hypertension in humans? *Hypertension* 1994; 23:3–9. RV
- 293 Perera GA. Hypertensive vascular disease: description and natural history. *J Chronic Dis* 1955; 1:33–42. OS
- 294 Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:117–124. RT
- 295 Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348:383–393. RT
- 296 Consensus Report: National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:1689–1712. GL
- 297 Levine RJ, Ewell MG, Hauth JC, Curet LB, Catalano PM, Morris CD, et al. Should the definition of preeclampsia include a rise in diastolic blood pressure of >15 mmHg to a level .90 mmHg in association with proteinuria? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:787–792. GL
- 298 Helewa ME, Burrows RF, Smith J, Williams K, Brain P, Rabkin SW. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy. *Can Med Assoc J* 1997; 157:715–725. GL
- 299 Sibai BM, Mabie WC, Shamsa F, Vilnar MA, Anderson GD. A comparison of no medication versus methyldopa or labetalol in chronic hypertension during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:960–967. RT
- 300 Gruppo di Studio Ipertensione in Gravidanza. Nifedipine versus expectant management in mild to moderate hypertension in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:718–722. RT
- 301 Moutquin J-M, Garner PR, Burrows RF, Rey E, Helewa ME, Lange IR, Rabkin SW. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 2. Nonpharmacologic management and prevention of hypertensive disorders in pregnancy. *Can Med Assoc J* 1997; 157:907–919. GL
- 302 Atallah AN, Hofmeyr GJ, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1. Oxford: Update Software; 2000. MA
- 303 Olsen S, Secher NJ, Tabor A, Weber T, Walker JJ, Gluud C. Randomised clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107:382–395. MA
- 304 Knight M, Duley L, Henderson-Smart DJ, King JF. Antiplatelet agents and pre-eclampsia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1. Oxford, Update Software, 2000. MA
- 305 Khedun SM, Moodley J, Naicker T, Maharaj B. Drug management of hypertensive disorders of pregnancy. *Pharmacol Ther* 1997; 74:221–258. RV
- 306 de Swiet M. Maternal blood pressure and birthweight. *Lancet* 2000; 355:81–82.
- 307 von Dadelszen P, Ornstein MP, Bull SB, Logan AG, Koren G, Magee LA. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 2000; 355:87–92. MA
- 308 National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. NIH Publication No. 00-3029; originally printed 1990; revised July 2000. GL
- 309 Dekker G, Sibai B. Primary, secondary, and tertiary prevention of preeclampsia. *Lancet* 2001; 357:209–215. GL
- 310 Magee LA, Ornstein MP, von Dadelszen P. Fortnightly review: management of hypertension in pregnancy. *BMJ* 1999; 318:1332–1336. GL
- 311 The Magpie Trial Collaborative Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359:1877–1890. RT
- 312 Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Michev I, Salerno M, Fusi V, et al. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens* 2001; 19:2063–2070. OS
- 313 The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack

- Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 288:2998–3007. RT
- 314 Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. for the ASCOT investigators. The prevention of coronary events and stroke with atorvastatin in hypertensive subjects with average or below average cholesterol levels. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: Lipid Lowering Arm (ASCOT:LLA). *Lancet* 2003; 361: 1149–1158. RT
- 315 Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344:1383–1389. RT
- 316 Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001–1009. RT
- 317 The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339:1349–1357. RT
- 318 Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341:410–418. RT
- 319 Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1301–1307. RT
- 320 Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/Tex-CAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279:1615–1622. RT
- 321 Heart Protection Study Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360:7–22. RT
- 322 Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623–1630. RT
- 323 Prospective studies collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 1995; 346:1647–1653. MA
- 324 Crouse JR, Byington RP, Furberg CD. HMG-CoA reductase inhibitor therapy and stroke risk reduction: an analysis of clinical trials data. *Atherosclerosis* 1998; 138:11–24. MA
- 325 Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339:229–234. OS
- 326 Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) *JAMA* 2001; 285:2486–2497. GL
- 327 Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, Athyrou VV, Symeonidis AN, Basayannis EO, et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus 'usual' care in secondary coronary heart disease prevention. The Greek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin* 2002; 18:220–228. RT
- 328 Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324:71–86. MA
- 329 Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B, Julius S, Menard J, Warnold I, Wedel H. Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002; 20: 2301–2307. RT
- 330 Sanmuganathan PS, Ghabramani P, Jackson PR, Wallis EJ, Ramsay LE. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomised trials. *Heart* 2001; 85:265–271. MA
- 331 Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 136: 161–172. MA
- 332 Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1996; 45:1289–1298. RT
- 333 Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, Pyörälä K, Pyörälä M, Forhan A, Eschwege E. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 1998; 21:360–367. OS
- 334 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive bloodglucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352:837–853. RT
- 335 The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977–986. RT
- 336 European Diabetes Policy Group 1999. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Med* 1999; 16:716–730. GL
- 337 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. OS
- 338 Burt VL, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D, Whelton P, et al. 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. OS
- 339 Marques-Vidal P, Tuomilehto J. Hypertension awareness, treatment and control in the community: is the 'rule of halves' still valid? *J Human Hypertens* 1997; 11:213–220. OS
- 340 Menotti A, Lanti M, Zanchetti A, Puddu PE, Cirillo M, Mancini M, Vagnarelli OT. Impact of the Gubbio population study on community control of blood pressure and hypertension. Gubbio Study Research Group. *J Hypertens* 2001; 19:843–850. OS
- 341 Oxman AD, Thomson MA, Davis DA, Haynes RB. No magic bullets: a systematic review of 102 trials of interventions to improve professional practice. *Can Med Ass J* 1995; 153:1423–1431. MA
- 342 Chalmers J. Implementation of guidelines for management of hypertension. *Clin Exper Hypertens* 1992; 21:647–657.

Apéndice

European Society of Hypertension-European Society of

Cardiology Guidelines Committee

G. Mancía, FESC (Chairman), University of Milano-Bicocca, Ospedale San Gerardo, Monza, Italy; E. Agabiti Rosei, FESC, University of Brescia, Brescia, Italy; R. Cifkova, FESC, Institute for Clinical Experimental Medicine, Prague, Czech Republic; G. DeBacker, FESC, University of Ghent, Belgium; S. Erdine, University of Istanbul, Istanbul, Turkey; R. Fagard, Catholic University, Leuven, Belgium; C. Farsang, St Emeric Hospital, Budapest, Hungary; A.M. Heagerty, University of Manchester, Manchester, UK; K. Kawecka-Jaszcz, Jagellonian University, Krakow, Poland; W. Kiowski, FESC, HerzGefass Zentrum, Zurich, Switzerland; S. Kjeldsen, Ullevaal University Hospital, Oslo, Norway; T. Lu^ˆschler, FESC, University Hospital, Zurich, Switzerland; G. McInnes, Western Infirmary, Glasgow, UK; J.M. Mallion, FESC, Centre Ho^ˆpitalier Universitaire, Grenoble, France; C.E. Mogensen, University of Aarhus, Kommunehospital, Aarhus, Denmark; E.O. Brien, FESC, Beaumont Hospital, Dublin, Ireland; N.R. Poulter, Imperial College School of Medicine at St. Mary's, London, UK; S.G. Priori, FESC, University of Pavia, Pavia, Italy; K.H. Rahn, University of M^ˆnster, M^ˆnster, Germany; J.L. Rodicio, Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain; L.M. Ruilope, Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain; M. Safar, Ho^ˆpital Broussais, Paris, France; J.A. Staessen, Catholic University, Leuven, Belgium; P. van Zwieten, FESC, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, The Netherlands; B. Waeber, Centre Ho^ˆpitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Switzerland; B. Williams, University of Leicester, Leicester, UK; A. Zanchetti, FESC, University of Milan, Ospedale Maggiore, Istituto Auxologico Italiano, Milan, Italy; F. Zannad, FESC, Centre Ho^ˆpitalier Universitaire, Nancy, France.

Acknowledgement

The expert contribution of Prof. Fiona Broughton-Pipkin, Nottingham, UK, in advising on the section about hypertension in pregnancy is gratefully acknowledged.

Conflict of interest disclosures

No member of the Guidelines Committee owns stock of pharmaceutical or biomedical industries except W. Kiowski (Novartis, Pfizer, Roche) and E. O'Brien (minority interest in Medical Management Systems Ltd).

The following members have served as consultants for, received personal compensation from, or were grant recipients of the following industries or government or private health providers during the past 5 years:

G. Mancía: Abbott (Knoll), AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb,

GlaxoSmith-Kline, Merck, Novartis, Pfizer, Servier, Solvay, Takeda, Italian Ministry of Health, Italian Ministry of University and Research; E. Agabiti Rosei: AstraZeneca, Aventis, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Chiesi, Merck, Novartis, Pfizer, Sankyo, Sanofi, Servier, SigmaTau, Takeda; R. Cifkova: Abbott (Knoll), Aventis, Merck, Pfizer, Czech Ministry of Health; G. DeBacker: AstraZeneca, Merck, Pfizer; S. Erdine: Abbott (Knoll), AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Merck, Pfizer, Recordati; R. Fagard: AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Merck, Novartis, Pfizer, University of Leuven, Flemish Fund for Medical Research; C. Farsang: AstraZeneca, Aventis, Egis, GlaxoSmithKline, Novartis, Pfizer, Richter, Servier, Hungarian Government; A. Heagerty: 1052 Journal of Hypertension 2003, Vol 21 No 6 AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Glaxo-SmithKline, Menarini, Pfizer, Sanofi-Synthelabo, Medical Research Council; K. Kawecka-Jaszcz: Adamed, AstraZeneca, Aventis, Bayer, Berlin Chemie, Boehringer Ingelheim, Fournier, GlaxoSmithKline, Merck, Novartis, Pfizer, Polpharma, Sanofi-Synthelabo, Schwarz, Servier; W. Kiowski: Aventis, Merck, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi-Synthelabo, Takeda, Yamanouchi; S. Kjeldsen: AstraZeneca, Bayer, Merck, Novartis, Pfizer-Pharmacia, Norwegian Council on Cardiovascular Diseases; T. Lu^ˆschler: Abbott (Knoll), AstraZeneca, Aventis, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Menarini, Merck, Pfizer-Pharmacia, Sanofi-Synthelabo, Servier, Swiss National Science Foundation, European Union; J.M. Mallion: Aventis, Boehringer Ingelheim, Bouchara Recordati, Merck, Pfizer, Takeda; G. McInnes: AstraZeneca, Kotobuki, Menarini, Merck, Novartis, Pfizer-Pharmacia, Sankyo, Servier, Solvay, Takeda; C.E. Mogensen: AstraZeneca, Aventis, Merck, Servier; E.O'Brien: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Medical Management Systems, Menarini, Omron Health Care, Pfizer, Recordati, Sankyo, Servier, Space-Labs, Speedel, Charitable Infirmary Charitable Trust Fund, Irish Health Research Board, Irish Heart Foundation, Royal College of Surgeons of Ireland; N.R. Poulter: Abbott (Knoll), AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Merck, Pfizer, Sanofi-Synthelabo, Schering-Plough, Servier, Takeda; S.G. Priori: Guidant, Lundbeck, Medtronic, Pfizer-Pharmacia, Italian Ministry of Health, Italian Ministry of University and Research; K.H. Rahn: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Glaxo-SmithKline, Pfizer, German Federal Ministry of Research; J. Rodicio: Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Sankyo; L.M. Ruilope: Abbott (Knoll), AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Menarini, Merck, Novartis, Pharmacia, Sanofi-Synthelabo, Servier, Solvay; M. Safar: Servier; J.A. Staessen: AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Pfizer, Schwarz, Servier, Flemish Government; P.A. van Zwieten: Bayer, Servier, Solvay; B. Waeber: AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Menarini, Merck, Novartis, Pfizer,

Sanofi-Synthe' labo, Servier, Takeda, Swiss National Science Foundation; B. Williams: Bristol-Myers Squibb, Merck, Pfizer, Novartis, Servier, Takeda; A. Zanchetti: Abbott (Knoll), AstraZeneca, Aventis, Bayer, Bracco, Bristol-Myers Squibb, Forrest, GlaxoSmithKline, Menarini, Merck, Novartis, Pfizer-Pharmacia, Recordati, Sanofi-Synthe' labo, Schwarz, Servier, Solvay, Takeda, Italian Ministry of Health; F. Zannad: AstraZeneca, Aventis, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Merck, Merck Liphia, Pfizer-Pharmacia, Recordati, Sanofi-Synthe' labo, Servier, INSERM, French Ministry of Health.

Bajado de la pág Web de Rafael Bravo 28 de
Enero de 2004

<http://www.samfyc.es/portal/modules.php?name=guia2003>

