

Guía

Guía de 2007 para el manejo de la hipertensión arterial

Grupo de trabajo para el manejo de la hipertensión arterial de la *European Society of Hypertension (ESH)* y la *European Society of Cardiology (ESC)*

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

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

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

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

Agradecimiento especial al profesor José Luis Rodicio por su colaboración en la edición de estas guías.

Journal of Hypertension 2007, 25:1105-1187

Las vinculaciones de los miembros del Grupo de trabajo se citan en el Apéndice. Sus declaraciones de conflictos de intereses se encuentran disponibles en las páginas electrónicas de las sociedades respectivas.

Esta guía también aparece en el European Heart Journal, doi: 10/1093/eurheartj/ehm236

Correspondencia: Giuseppe Mancia, Clinica Medica, Ospedale San Gerardo, Università Milano-Bicocca, Via Pergolesi, 33 - 20052 MONZA (Milán), Italia
Tel: +39 039 233 3357; fax: +39 039 32 22 74, correo electrónico: giuseppe.mancia@unimib.it

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

0263-6352 © 2007 European Society of Cardiology (ESC) y European Society of Hypertension (ESH). El copyright de la organización tipográfica, el diseño y la maqueta pertenece a la editorial Lippincott Williams & Wilkins.

1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

2. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

2.1 Presión sistólica frente a diastólica y presión diferencial

2.2 Clasificación de la hipertensión arterial

2.3 Riesgo cardiovascular total (Recuadro 1)

2.3.1 Concepto

2.3.2 Evaluación

2.3.3 Limitaciones

3. EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

3.1 Determinación de la presión arterial

3.1.1 Presión arterial en el consultorio

3.1.2 Presión arterial ambulatoria

3.1.3 Presión arterial domiciliaria

3.1.4 Hipertensión aislada en el consultorio o de bata blanca

3.1.5 Hipertensión aislada ambulatoria, o enmascarada

3.1.6 Presión arterial durante el ejercicio y en las pruebas de esfuerzo de laboratorio

3.1.7 Presión arterial central

3.2 Antecedentes familiares y clínicos

3.3 Exploración física

3.4 Investigaciones de laboratorio

3.5 Análisis genético

3.6 Búsqueda de lesión orgánica subclínica

3.6.1 Corazón

3.6.2 Vasos sanguíneos

3.6.3 Riñón

3.6.4 Fondo de ojo

3.6.5 Cerebro

4. EVIDENCIA A FAVOR DEL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

4.1 Introducción

4.2 Ensayos basados en episodios en los que se ha comparado un tratamiento activo con placebo

4.3 Ensayos basados en episodios en los que se ha comparado una reducción más y menos intensa de la presión arterial

4.4 Ensayos basados en episodios en los que se han comparado diferentes tratamientos activos

4.4.1 Antagonistas del calcio frente a diuréticos tiazídicos y betabloqueantes

4.4.2 Inhibidores de la ECA frente a diuréticos tiazídicos y betabloqueantes

4.4.3 Inhibidores de la ECA frente a antagonistas del calcio

4.4.4 Antagonistas del receptor de la angiotensina frente a otros fármacos

4.4.5 Ensayos con betabloqueantes

4.4.6 Conclusiones

4.5 Ensayos aleatorizados basados en criterios de valoración intermedios

4.5.1 Corazón

4.5.2 Pared arterial y aterosclerosis

4.5.3 Cerebro y función cognitiva

4.5.4 Función y enfermedad renal

4.5.5 Diabetes de nueva aparición

5. ABORDAJE TERAPÉUTICO

5.1 Cuándo iniciar el tratamiento antihipertensivo

5.2 Objetivos del tratamiento

5.2.1 Objetivo de presión arterial en la población hipertensa general

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

5.2.3 Objetivos de presión arterial domiciliaria y ambulatoria

5.2.4 Conclusiones

5.3 Coste-efectividad del tratamiento antihipertensivo

6. ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO

6.1 Modificaciones de los hábitos de vida

6.1.1 Abandono del tabaco

6.1.2 Moderación del consumo de alcohol

- 6.1.3 Restricción del sodio
- 6.1.4 Otras modificaciones alimentarias
- 6.1.5 Reducción del peso
- 6.1.6 Ejercicio físico

6.2 Tratamiento farmacológico

- 6.2.1 Elección de antihipertensivos
- 6.2.2 Monoterapia
- 6.2.3 Tratamiento combinado

7. ABORDAJE TERAPÉUTICO EN SITUACIONES ESPECIALES

7.1 Ancianos

7.2 Diabetes mellitus

7.3 Enfermedad cerebrovascular

- 7.3.1 Ictus y accidentes isquémicos transitorios
- 7.3.2 Disfunción cognitiva y demencia

7.4 Cardiopatía coronaria e insuficiencia cardíaca

7.5 Fibrilación auricular

7.6 Nefropatía no diabética

7.7 Hipertensión arterial en las mujeres

- 7.7.1 Anticonceptivos orales
- 7.7.2 Tratamiento hormonal sustitutivo
- 7.7.3 Hipertensión arterial durante el embarazo

7.8 Síndrome metabólico

7.9 Hipertensión resistente

7.10 Urgencias hipertensivas

7.11 Hipertensión maligna

8. TRATAMIENTO DE LOS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

8.1 Hipolipemiantes

8.2 Tratamiento antiagregante

8.3 Control de la glucemia

9. CRIBADO Y TRATAMIENTO DE LAS FORMAS SECUNDARIAS DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL

9.1 Nefropatía parenquimatosa

9.2 Hipertensión vasculorrenal

9.3 Feocromocitoma

9.4 Hiperaldosteronismo primario

9.5 Síndrome de Cushing

9.6 Apnea obstructiva del sueño

9.7 Coartación de la aorta

9.8 Hipertensión arterial de origen farmacológico

10. SEGUIMIENTO

11. PUESTA EN PRÁCTICA DE LA GUÍA

APÉNDICE

BIBLIOGRAFÍA

1. Introducción y objetivos

Durante varios años, la *European Society of Hypertension* (ESH) y la *European Society of Cardiology* (ESC) decidieron no elaborar su propia guía para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial, sino respaldar las publicadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la *International Society of Hypertension* (ISH) [1,2], con ciertas adaptaciones que reflejaran la situación en Europa. Sin embargo, en 2003 se tomó la decisión de

publicar una guía propia de la ESH/ESC [3] basándose en que, puesto que la guía de la OMS/ISH se dirige a países con una variabilidad importante en la cobertura de la asistencia sanitaria y la disponibilidad de recursos económicos, contiene recomendaciones diagnósticas y terapéuticas que podrían no ser totalmente oportunas para los países europeos. En Europa, las prestaciones asistenciales permiten, con frecuencia, una evaluación diagnóstica más detallada del riesgo cardiovascular y la lesión orgánica de

los hipertensos, así como unas opciones más amplias de tratamiento antihipertensivo.

Las guía de 2003 de la ESH/ESC [3] fue bien recibida por el mundo clínico y ha constituido el artículo más citado en la bibliografía médica durante los dos últimos años [4]. Sin embargo, desde 2003 han aparecido numerosos datos sobre aspectos importantes relacionados con el abordaje diagnóstico y terapéutico de la hipertensión arterial y, por consiguiente, se ha considerado aconsejable actualizarla.

Al preparar la nueva guía, el comité creado por la ESH y la ESC ha acordado seguir los principios en que se basó la edición de 2003, a saber: 1) tratar de ofrecer las mejores recomendaciones disponibles y más equilibradas a todos los profesionales sanitarios implicados en el manejo de la hipertensión arterial; 2) abordar nuevamente este objetivo mediante una revisión extensa y crítica de los datos, acompañada de una serie de recuadros en los que se ofrecen recomendaciones concretas, así como de un conjunto conciso de recomendaciones prácticas que se publicarán poco después, como ya se hizo en 2003 [5]; 3) tener en cuenta fundamentalmente los datos obtenidos en ensayos aleatorizados extensos, aunque utilizando también, en caso de proceder, los derivados de estudios observacionales y de otras fuentes, siempre que se hayan obtenido en estudios que cumplan unas normas científicas de calidad; 4) recalcar que esta guía versa, en general, sobre procesos médicos y que, por consiguiente, su función ha de ser educativa, y no prescriptiva ni coercitiva, en el tratamiento de los pacientes individuales, que pueden diferir notablemente en sus características personales, médicas y culturales, y requerir, por tanto, decisiones diferentes de las habituales que se recomiendan en la guía; y 5) evitar una clasificación rígida de las recomendaciones según el grado o fuerza de la evidencia científica [6]. El comité considera que, con frecuencia, esto es difícil de aplicar, que sólo es aplicable a aspectos terapéuticos y que la fuerza de una recomendación puede valorarse en función del modo en que se formula y de su referencia a estudios relevantes. No obstante, en el texto y en la bibliografía se ha identificado la contribución de ensayos aleatorizados, estudios observacionales, metaanálisis y revisiones críticas u opiniones de expertos.

Los miembros del comité de guías de práctica creados por la ESH y la ESC han participado de manera independiente en la preparación de este documento, sirviéndose de su experiencia académica y clínica y aplicando un análisis objetivo y crítico de toda la bibliografía disponible. La mayoría han llevado a cabo, y lo siguen haciendo, trabajos en colaboración con la industria y con proveedores sanitarios públicos o privados (estudios de investigación, conferencias docentes, consultoría, etc.), si bien todos consideran que tales actividades no han influido en su criterio. La mejor garantía de su independencia radica en la cali-

dad de su trabajo científico pasado y actual. Sin embargo, a fin de garantizar la franqueza, se comunican sus relaciones con la industria y con proveedores sanitarios públicos o privados en las páginas electrónicas de la ESH y la ESC (www.eshonline.org y www.escardio.org). Los gastos derivados del comité de redacción y de la preparación de esta guía corrieron a cargo de la ESH y la ESC en su totalidad.

2. Definición y clasificación de la hipertensión arterial

Desde un punto de vista histórico, se ha hecho un mayor hincapié en la presión arterial diastólica que en la sistólica como factor predictivo de los episodios de morbimortalidad de origen cardiovascular [7]. Así quedó reflejado en la primera guía del *Joint National Committee*, en la que no se tuvieron en cuenta la presión arterial sistólica y la hipertensión sistólica aislada en la clasificación de la hipertensión arterial [8,9]. También se reflejó en el diseño de los primeros ensayos clínicos aleatorizados, cuyos criterios de reclutamiento de pacientes se fundamentaron prácticamente siempre en los valores de presión arterial diastólica [10]. Sin embargo, un número elevado de estudios observacionales ha puesto de manifiesto que la morbimortalidad de origen cardiovascular tiene una relación continua con la presión arterial sistólica y diastólica [7,11]. Se ha comunicado que esta relación es menos pronunciada para los episodios coronarios que para los ictus, motivo por el que se les ha catalogado como la complicación "relacionada con la hipertensión arterial" más importante [7]. No obstante, en varias regiones de Europa, aunque no en todas ellas, el riesgo atribuible, que es el exceso de muertes debido a una presión arterial elevada, es mayor para los episodios coronarios que para los ictus porque las cardiopatías siguen siendo el trastorno cardiovascular más frecuente en estas zonas [12]. Asimismo, tanto la presión arterial sistólica como la diastólica muestran una relación independiente graduada con la insuficiencia cardíaca, la arteriopatía periférica y la nefropatía terminal [13-16]. Por consiguiente, la hipertensión arterial ha de considerarse un factor de riesgo importante de diversas enfermedades cardiovasculares y relacionadas, así como de enfermedades que llevan un incremento pronunciado del riesgo cardiovascular. Este hecho, junto con la prevalencia elevada de hipertensión arterial en la población [17-19], explica por qué en un informe de la OMS se cita la hipertensión arterial como primera causa de muerte en todo el mundo [20].

2.1 Presión sistólica frente a diastólica y presión diferencial

En los últimos años, la relación directa y sencilla entre el riesgo cardiovascular y la presión arterial sistólica y diastólica se ha complicado por los resultados de estudios observacionales, según los cuales, en ancianos, el riesgo es directamente proporcional a la presión arterial sistólica y, para una cifra sistólica dada, el resultado es inversamente proporcional a la presión arterial dias-

tólica [21-23], con un valor predictivo intenso de la presión diferencial (sistólica menos diastólica) [24-27]. Es posible que el valor predictivo de la presión diferencial varíe con las características clínicas de los sujetos. En el metaanálisis más extenso de los datos observacionales disponibles hoy día (61 estudios en prácticamente un millón de sujetos sin enfermedad cardiovascular manifiesta, el 70% de ellos procedentes de Europa) [11], las presiones arteriales sistólica y diastólica fueron predictivas de manera independiente y análoga de la mortalidad por ictus y de origen coronario y la contribución de la presión diferencial fue pequeña, especialmente en los menores de 55 años. En contraste, en los hipertensos de edad madura [24,25] y ancianos [26,27] con factores de riesgo cardiovascular o afecciones clínicas acompañantes, la presión diferencial presentó un valor predictivo intenso de los episodios cardiovasculares [24-27].

Debe tenerse en cuenta que la presión diferencial es una medida derivada que combina la imperfección de las medidas originales. Asimismo, aunque se han recomendado cifras tales como 50 ó 55 mm Hg [28], no se han definido valores de corte prácticos que separen la presión diferencial normal de la anormal a diferentes edades. Según se comenta en la sección 3.1.7, la presión diferencial central, que tiene en cuenta los "fenómenos de amplificación" entre las arterias periféricas y la aorta, representa una evaluación más exacta y es posible que supere estas limitaciones.

En la práctica, la clasificación de la hipertensión arterial y la evaluación del riesgo (véanse las secciones 2.2 y 2.3) deben seguir basándose en la presión arterial sistólica y en la diastólica. Así debe ocurrir, sin duda, en las decisiones relacionadas con el umbral de presión arterial y el objetivo del tratamiento, ya que éstos han sido los criterios empleados en los ensayos aleatorizados y controlados sobre la hipertensión sistólica aislada y sistólica-diastólica. No obstante, la presión diferencial puede utilizarse para identificar a los ancianos con hipertensión sistólica que presentan un riesgo especialmente alto. En estos pacientes, una presión diferencial elevada es un marcador de un aumento pronunciado de la rigidez en las arterias de gran calibre y, por consiguiente, de lesión orgánica avanzada [28] (véase la sección 3.6).

2.2 Clasificación de la hipertensión arterial

La presión arterial sigue una distribución unimodal en la población [29], así como una relación continua con el riesgo cardiovascular en sentido descendente hasta cifras sistólicas y diastólicas de 115-110 y 75-70 mm Hg, respectivamente [7,11]. Este hecho hace que el término hipertensión sea cuestionable desde un punto de vista científico y que su clasificación se base en valores de corte arbitrarios. Sin embargo, las modificaciones de una terminología conocida y aceptada de forma generalizada podrían generar confusión, mientras que el uso de valores

de corte simplifica los abordajes diagnósticos y terapéuticos en la práctica diaria. Por consiguiente, se ha mantenido la clasificación de la hipertensión arterial utilizada en la guía de 2003 de la ESH/ESC (Tabla 1), con las salvedades siguientes:

1. cuando la presión arterial sistólica y la diastólica de un paciente encajan en diferentes categorías, se aplicará la categoría más alta para cuantificar el riesgo cardiovascular total, tomar decisiones acerca de la farmacoterapia y valorar la eficacia del tratamiento;
2. la hipertensión sistólica aislada debe graduarse (grados 1, 2 y 3) con arreglo a los mismos valores de presión arterial sistólica indicados para la hipertensión sistólica-diastólica. No obstante, según se ha mencionado anteriormente, la relación con una presión arterial diastólica baja (p. ej., 60-70 mm Hg) debe considerarse un riesgo adicional;
3. el umbral de hipertensión arterial (y la necesidad de farmacoterapia) debe considerarse flexible basándose en el grado y perfil de riesgo cardiovascular total. Por ejemplo, es posible considerar que un valor de presión arterial es inaceptablemente alto y requiere tratamiento en situaciones de riesgo alto, mientras que sigue siendo aceptable en pacientes de riesgo bajo. Las evidencias que respaldan esta afirmación se presentarán en la sección dedicada al abordaje terapéutico (Sección 5)

En la guía sobre hipertensión arterial del *Joint National Committee* (JNC 7) de EEUU publicada en 2003 [30] se unificaron las categorías de presión arterial normal y de presión en el límite alto de la normalidad en una única entidad, denominada "prehipertensión". Esta decisión se basó en la evidencia del estudio Framingham [31,32], según el cual, la posibilidad de hipertensión, en este tipo de sujetos, es mayor que en los que tienen una presión arterial < 120/80 mm Hg (denominada presión arterial "normal") a todas las edades. El comité del ESH/ESC ha decidido no hacer uso de esta terminología por los motivos siguientes: 1) incluso en el estudio de Framingham, el riesgo de hipertensión fue claramen-

Tabla 1. Definiciones y clasificación de las cifras de presión arterial (PA) (mm Hg).

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

La hipertensión sistólica aislada ha de graduarse (1,2,3) con arreglo a los valores de presión arterial sistólica en los intervalos indicados, siempre que los valores diastólicos sean < 90 mm Hg. Los grados 1, 2 y 3 corresponden a la clasificación en hipertensión arterial leve, moderada y grave, respectivamente. Estos términos se han omitido ahora para evitar confusión con la cuantificación del riesgo cardiovascular total.

te mayor en los sujetos con una presión arterial en el límite alto de la normalidad (130-139/ 85-89 mm Hg) que en los que tienen una presión arterial normal (120-129/80-84 mm Hg) [32,33] y, por consiguiente, hay pocos motivos para juntar los dos grupos, 2) dado el significado ominoso de la palabra hipertensión para un profano en la materia, el término "prehipertensión" puede generar ansiedad y peticiones de visitas médicas y exploraciones innecesarias en muchos casos [34], 3) lo que es más importante, aunque es posible que las modificaciones de los hábitos de vida que se recomiendan en la guía JNC 7 de 2003 en todos los prehipertensos sean una estrategia poblacional útil [30], en la práctica esta categoría se encuentra muy diferenciada, cuyos extremos corresponden a sujetos sin necesidad de intervención alguna (p. ej., un anciano con una presión arterial de 120/80 mm Hg) y a sujetos con un perfil de riesgo alto o muy alto (p. ej., después de un ictus o con diabetes) en los que resulta necesaria la farmacoterapia.

En conclusión, podría resultar oportuno utilizar una clasificación de la presión arterial en la que no se utilice el término "hipertensión". No obstante, se ha mantenido en la Tabla 1 por motivos prácticos y con la reserva de que el umbral real de hipertensión arterial debe considerarse flexible, de modo que es mayor o menor en función del riesgo cardiovascular total de cada individuo. Esto también se ilustra en la Sección 2.3 y la Figura 1.

2.3 Riesgo cardiovascular total (Recuadro 1)

2.3.1 Concepto

Durante mucho tiempo, las guías sobre la hipertensión arterial se centraron en los valores de presión arterial como variables únicas o principales que determinaban

la necesidad y el tipo de tratamiento. Aunque este enfoque se mantuvo en la guía de 2003 del JNC 7 [30], la guía de ese mismo año de la ESH/ESC de 2003 [3] hacía hincapié en que el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión arterial debían relacionarse con una cuantificación del riesgo cardiovascular total (o global). Este concepto se fundamenta en el hecho de que sólo una pequeña fracción de la población hipertensa presenta exclusivamente una elevación de la presión arterial, de modo que la inmensa mayoría tiene otros factores de riesgo cardiovascular [35-39], con una relación entre la intensidad de la elevación de la presión arterial y la de las alteraciones del metabolismo de la glucosa y los lípidos [40]. Asimismo, cuando están presentes de forma simultánea, la presión arterial y los factores de riesgo metabólicos se potencian entre sí, lo que da lugar a un riesgo cardiovascular total que es mayor que la suma de sus componentes individuales [35,41,42]. Por último, hay evidencias de que, en los sujetos de riesgo alto, los umbrales y objetivos del tratamiento antihipertensivo, así como otras estrategias terapéuticas, deberían ser diferentes de los que se aplican en las personas de un riesgo más bajo [3]. A fin de maximizar el coste-efectividad del tratamiento de la hipertensión arterial, ha de graduarse la intensidad del abordaje terapéutico en función del riesgo cardiovascular total [43,44].

2.3.2 Evaluación

La valoración del riesgo cardiovascular total es sencilla en subgrupos concretos de pacientes, como los que presentan 1) un diagnóstico previo de enfermedad cardiovascular, 2) diabetes tipo 2; 3) diabetes tipo 1; y 4) elevaciones

Fig. 1

Presión arterial (mm Hg)					
Otros factores de riesgo, LOS o enfermedad	Normal PAS 120-129 o PAD 80-84	En el límite alto de la normalidad PAS 130-139 o PAD 85-89	HTA de grado 1 PAS 140-159 o PAD 90-99	HTA de grado 2 PAS 160-179 o PAD 100-109	HTA de grado 3 PAS ≥ 180 o PAD ≥ 110
Sin otros factores de riesgo	Riesgo medio	Riesgo medio	Riesgo añadido bajo	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido alto
1-2 factores de riesgo	Riesgo añadido bajo	Riesgo añadido bajo	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido muy alto
3 o más factores de riesgo, SM, LOS o diabetes	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido alto	Riesgo añadido alto	Riesgo añadido alto	Riesgo añadido muy alto
Enfermedad CV o nefropatía establecida	Riesgo añadido muy alto	Riesgo añadido muy alto	Riesgo añadido muy alto	Riesgo añadido muy alto	Riesgo añadido muy alto

Estratificación del riesgo CV en cuatro categorías. CV: cardiovascular; HTA: hipertensión arterial. PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica. Riesgo bajo, moderado, alto y muy alto alude al riesgo a los 10 años de presentar un episodio CV mortal o no mortal. El término "añadido" indica que, en todas las categorías, el riesgo es mayor que el riesgo medio. LOS: lesión orgánica subclínica; SM: síndrome metabólico. La línea intermitente indica cómo puede variar la definición de hipertensión arterial en función del grado de riesgo CV total.

importantes de factores de riesgo aislados. En todas estas situaciones, el riesgo cardiovascular total es alto, lo que exige las medidas intensas de reducción del riesgo cardiovascular que se expondrán en las secciones siguientes. Sin embargo, un número importante de hipertensos no pertenece a ninguna de las categorías anteriores y la identificación de los que tienen un riesgo alto precisa el uso de modelos para calcular el riesgo cardiovascular total a fin de poder adaptar en consecuencia la intensidad del abordaje terapéutico.

Se han desarrollado varios métodos computarizados para calcular el riesgo cardiovascular total, es decir, la posibilidad absoluta de presentar un episodio cardiovascular, normalmente, durante 10 años. Sin embargo, algunos de ellos se basan en los datos del estudio de Framingham [45], que sólo son aplicables a algunas poblaciones europeas debido a la existencia de diferencias importantes en la incidencia de episodios coronarios e ictus [12]. Más recientemente, se ha elaborado un modelo europeo fundamentado en la base de datos extensa que proporcionó el proyecto SCORE [46]. Se cuenta con gráficas SCORE para países europeos de riesgo alto y bajo. Permiten calcular el riesgo de fallecer por una enfermedad cardiovascular (no sólo coronaria) durante 10 años y calibrar las gráficas para países individuales siempre que se conozcan las estadísticas nacionales de mortalidad y cálculos de prevalencia de los principales factores de riesgo cardiovascular. También se ha utilizado el modelo SCORE en el HeartScore, la herramienta de gestión oficial de la ESC para aplicar la prevención de las enfermedades cardiovasculares en la práctica clínica. Puede obtenerse en la página electrónica de la ESC (www.escardio.org).

En la guía de 2003 de la ESH/ESC [3] se clasificó el riesgo cardiovascular total basándose en el esquema propuesto por la guía sobre la hipertensión arterial de la OMS/ISH de 1999 [2], con ampliación a los sujetos con una presión arterial “normal” o “en el límite alto de la normalidad”. Esta clasificación se mantiene en la presente guía (Fig. 1). Se utilizan los términos “riesgo bajo”, “moderado”, “alto” y “muy alto” para indicar un riesgo aproximado de morbimortalidad de origen cardiovascular durante los 10 años siguientes, que son en cierta medida análogos al grado creciente de riesgo cardiovascular total calculado por los modelos Framingham [45] o SCORE [46]. El término “añadido” se emplea para recalcar que, en todas las categorías, el riesgo relativo es mayor que el riesgo medio. Aunque el uso de una clasificación categórica aporta datos que, en principio, son menos precisos que los obtenidos a partir de ecuaciones basadas en variables continuas, este método tiene el mérito de ser sencillo. La guía de la OMS/ISH de 2003 [47] simplificó aún más el abordaje fusionando las categorías de riesgo alto y muy alto, que se consideraron similares en lo que se refiere a la toma de decisiones terapéuticas. La distinción entre las cate-

Recuadro 1 Declaración de posición: riesgo cardiovascular total

- Los factores de riesgo dismetabólicos y la lesión orgánica subclínica son frecuentes en los pacientes hipertensos.
- Ha de clasificarse a todos los pacientes no sólo en relación con los grados de hipertensión arterial, sino también en cuanto al riesgo cardiovascular total como consecuencia de la coexistencia de diferentes factores de riesgo, lesiones orgánicas y enfermedades.
- Todas las decisiones relativas a las estrategias terapéuticas (inicio de la farmacoterapia, umbral y objetivo de PA del tratamiento, uso de tratamiento combinado, necesidad de estatinas y otros fármacos no antihipertensivos) dependen de manera importante del grado inicial de riesgo.
- Existen varios métodos de valoración del riesgo cardiovascular total, todos ellos con ventajas y limitaciones. La clasificación del riesgo total en riesgo añadido bajo, moderado, alto y muy alto tiene el mérito de ser sencilla y, por consiguiente, puede recomendarse. El término ‘riesgo añadido’ alude al riesgo adicional al riesgo medio.
- El riesgo total suele expresarse como el riesgo absoluto de presentar un episodio cardiovascular en el plazo de 10 años. Debido a su dependencia notable de la edad, en los pacientes jóvenes, el riesgo cardiovascular total absoluto puede ser bajo incluso en presencia de una PA elevada con otros factores de riesgo. No obstante, si no se trata de forma suficiente, este proceso puede dar lugar a una situación de riesgo alto parcialmente irreversible años más tarde. En los sujetos más jóvenes, es mejor basar las decisiones terapéuticas en la cuantificación del riesgo relativo, es decir, el aumento del riesgo en relación con el riesgo medio en la población.

gorías de riesgo alto y muy alto se ha mantenido en la guía actual, de modo que se conserva un lugar independiente para la prevención secundaria, es decir, la prevención en los pacientes con enfermedad cardiovascular establecida. En estos pacientes, en comparación con la categoría de riesgo alto, el riesgo total no sólo puede ser mucho mayor, sino que es posible que sea necesario un tratamiento con varios fármacos en todo el intervalo de presión arterial de normal a elevada. La línea intermitente que se ha trazado en la Figura 1 representa cómo influye la evaluación del riesgo cardiovascular total en la definición de hipertensión arterial cuando se considera correctamente como el valor de presión arterial por encima del cual el tratamiento conlleva más efectos beneficiosos que perjudiciales [48].

En la Tabla 2 se indican las variables clínicas más frecuentes que deben utilizarse para estratificar el riesgo. Se basan en los factores de riesgo (características demográficas, antropometría, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura, presión arterial, tabaquismo, variables de glucosa y lípidos), las medidas de lesión de órganos vulnerables y el diagnóstico de diabetes y procesos clínicos acompañantes que se explican en la guía de 2003 [3]. Han de destacarse los puntos nuevos siguientes:

1. Se ha mencionado el síndrome metabólico [49] porque representa un conjunto de factores de riesgo que se asocian con frecuencia a hipertensión arterial, lo que incrementa notablemente el riesgo cardiovascular. No implica que represente una entidad patogénica.
2. Se ha hecho un mayor hincapié en la identificación de lesiones de órganos vulnerables, ya que las alteraciones subclínicas relacionadas con la hipertensión en varios órganos indican progresión en el espectro continuo de la enfermedad cardiovascular [50], lo que aumenta notablemente el riesgo por encima del debido a la simple presencia de factores de riesgo. Se dedica una sección independiente (3.6) a la búsqueda de lesiones orgánicas subclínicas en la que se comenta la evidencia que respalda el riesgo adicional de cada alteración subclínica y se justifican los valores de corte propuestos.
3. Se ha ampliado la lista de marcadores renales de lesión orgánica a fin de incluir estimaciones del aclaramiento de creatinina por la fórmula de Cockcroft-Gault [51] o de la filtración glomerular por la fórmula MDRD [52], debido a las pruebas de que estos valores calculados son un índice más exacto del riesgo cardiovascular que acompaña a la disfunción renal.

ramiento de creatinina por la fórmula de Cockcroft-Gault [51] o de la filtración glomerular por la fórmula MDRD [52], debido a las pruebas de que estos valores calculados son un índice más exacto del riesgo cardiovascular que acompaña a la disfunción renal.

4. Ahora se considera que la oligoalbuminuria es un componente esencial en la evaluación de la lesión orgánica porque su detección es fácil y relativamente económica.
5. La hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo se ha identificado como el parámetro estructural cardíaco que incrementa el riesgo cardiovascular de una forma más notable.
6. Siempre que sea posible, se hace la recomendación de medir la lesión orgánica en diferentes tejidos (p. ej., corazón, vasos sanguíneos, riñón y cerebro) porque la lesión multiorgánica conlleva un peor pronóstico [53].
7. Se agrega el aumento de velocidad de la onda del pulso a la lista de factores que influyen en el pronóstico como un índice precoz de rigidez de las arterias de gran calibre [54,55], aunque con la advertencia de que su disponibilidad en la práctica clínica es limitada.
8. Se cita un cociente bajo de presión arterial entre el tobillo y el brazo ($< 0,9$) como un marcador relativamente fácil de obtener de enfermedad aterosclerótica y mayor riesgo cardiovascular total [56].
9. No sólo se recomienda la evaluación de la lesión orgánica antes del tratamiento (a fin de estratificar el riesgo)

Tabla 2 Factores que influyen en el pronóstico

Factores de riesgo	Lesión orgánica subclínica
<ul style="list-style-type: none"> • Cifras de PA sistólica y diastólica • Cifras de presión diferencial (en los ancianos) • Edad (V > 55 años; M > 65 años) • Tabaquismo • Dislipemia <ul style="list-style-type: none"> - CT > 5,0 mmol/l (190 mg/dl) o: - C-LDL > 3,0 mmol/l (115 mg/dl) o: - C-HDL: V < 1,0 mmol/l (40 mg/dl), M < 1,2 mmol/l (46 mg/dl) o: - TG > 1,7 mmol/l (150 mg/dl) • Glucemia en ayunas 5,6-6,9 mmol/l (102-125 mg/dl) • Prueba de sobrecarga de glucosa anormal • Obesidad abdominal (perímetro de la cintura > 102 cm (V), > 88 cm (M)) • Antecedentes familiares de enfermedad CV prematura (V a una edad < 55 años; M a una edad < 65 años) 	<ul style="list-style-type: none"> • HVI electrocardiográfica (Sokolow-Lyon > 38 mm; Cornell > 2.440 mm*ms) o: • HVI ecocardiográfica^a (IMVI V ≥ 125 g/m², M ≥ 110 g/m²) • Engrosamiento de la pared de la carótida (EIM > 0,9 mm) o placa • Velocidad de la onda del pulso carotídea-femoral > 12 m/s • Índice de PA de tobillo/brazo < 0,9 • Aumento ligero de la creatinina plasmática: V: 115-133 µmol/l (1,3-1,5 mg/dl); M: 107-124 µmol/l (1,2-1,4 mg/dl) • Filtración glomerular estimada baja^b (< 60 ml/min · 1,73 m²) o aclaramiento de creatinina bajo^c (< 60 ml/min) • Oligoalbuminuria 30-300 mg/24 h o cociente albúmina-creatinina: ≥ 22 (V); o ≥ 31 (M) mg/g de creatinina
Diabetes mellitus	Enfermedad CV o nefropatía establecida
<ul style="list-style-type: none"> • Glucemia en ayunas ≥ 7,0 mmol/l (126 mg/dl) en determinaciones repetidas, o • Glucemia después de una sobrecarga > 11,0 mmol/l (198 mg/dl) 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad cerebrovascular: ictus isquémico, hemorragia cerebral, accidente isquémico transitorio • Cardiopatía: infarto de miocardio, angina, revascularización coronaria, insuficiencia cardíaca • Nefropatía: nefropatía diabética, insuficiencia renal (creatinina sérica V > 133, M > 124 mmol/l), proteinuria (> 300 mg/24 h) • Arteriopatía periférica • Retinopatía avanzada: hemorragias o exudados, edema de papila
<p>Nota: el conjunto de tres de cinco factores de riesgo entre obesidad abdominal, alteración de la glucemia en ayunas, PA ≥ 130/85 mm Hg, colesterol-HDL bajo y TG elevados (según lo definido anteriormente) indica la presencia de un síndrome metabólico.</p>	

C: colesterol; CV: enfermedad cardiovascular; EIM: espesor de la íntima-media; M: mujeres; PA: presión arterial; TG: triglicéridos; V: varones; ^afórmula de Cockcroft-Gault; ^bfórmula MDRD; ^criesgo máximo con la HVI (hipertrofia del ventrículo izquierdo) concéntrica: mayor IMVI (índice de masa del ventrículo izquierdo) con un cociente espesor de la pared/radio ≥ 0,42.

go), sino también durante el mismo debido a las evidencias de que la regresión de la hipertrofia del ventrículo izquierdo y la reducción de la proteinuria indican una protección cardiovascular generada por el tratamiento [57-61].

10. Es posible que haya motivos para incluir una frecuencia cardíaca elevada como factor de riesgo debido a la evidencia cada vez mayor de que unos valores elevados de frecuencia cardíaca guardan relación con el riesgo de morbimortalidad de origen cardiovascular, así como de mortalidad global [62-65]. También existen pruebas de que una frecuencia cardíaca elevada incrementa el riesgo de hipertensión arterial de nueva aparición [66,67] y que, con frecuencia, se acompaña de trastornos metabólicos y síndrome metabólico [67-69]. Sin embargo, debido al amplio intervalo de valores aceptados de normalidad de la frecuencia cardíaca en reposo (60 a 90 latidos/min), en la actualidad no puede ofrecerse una frecuencia cardíaca límite que aumente la exactitud de la estratificación del riesgo cardiovascular total.
11. Los elementos diagnósticos más importantes para clasificar a los sujetos en las categorías de riesgo alto o muy alto se resumen en la Tabla 3. Merece la pena destacar que la presencia de varios factores de riesgo, diabetes o lesión orgánica sitúa invariablemente a un sujeto con hipertensión arterial, e incluso con una presión arterial en el límite alto de la normalidad, en la categoría de riesgo alto.

2.3.3 Limitaciones

Todos los modelos disponibles en la actualidad para evaluar el riesgo cardiovascular cuentan con limitaciones que han de tenerse en cuenta. Los modelos de riesgo cardiovascular total no tienen en cuenta la duración de la exposición a un factor de riesgo o enfermedad y su cuantificación suele fundamentarse únicamente en algunos factores de riesgo, a la vez que prestan una atención limitada a otras variables vinculadas con el resultado cardiovascular (p. ej., actividad física y estrés) [70].

Tabla 3 Sujetos de riesgo alto o muy alto

- PA \geq 180 mm Hg de sistólica, \geq 110 mm Hg de diastólica o ambas
- PA sistólica $>$ 160 mm Hg con PA diastólica baja ($<$ 70 mm Hg)
- Diabetes mellitus
- Síndrome metabólico
- \geq 3 factores de riesgo cardiovascular
- Una o más de las lesiones orgánicas subclínicas siguientes:
 - Hipertrofia del ventrículo izquierdo electrocardiográfica (especialmente, con sobrecarga) o ecocardiográfica (especialmente, concéntrica)
 - Datos ecográficos de engrosamiento de la pared de la arteria carótida o placa
 - Aumento de la rigidez arterial
 - Aumento moderado de la creatinina sérica
 - Reducción de la filtración glomerular estimada o del aclaramiento de creatinina
 - Oligoalbuminuria o proteinuria
- Enfermedad cardiovascular o nefropatía establecida

Asimismo, la importancia de la lesión de órganos vulnerables al determinar el cálculo del riesgo global depende del cuidado con que se evalúa la lesión, en función de las instalaciones disponibles. También existen varios marcadores adicionales de lesión de órganos vulnerables que no se han enumerado en la Tabla 2 debido a dificultades en su determinación, importancia pronóstica peor definida o problemas prácticos (disponibilidad baja, dependencia elevada de la destreza del médico, falta de normalización, requisitos temporales, naturaleza cruenta, coste, etc.). Sin embargo, dado que estas determinaciones son objeto, en la actualidad, de una investigación extensa, que quizás las haga más útiles en un futuro próximo, se han comentado en la Sección 3.6 y se citan en la Tabla 4 junto con una evaluación de su utilidad clínica y limitaciones. Este tema se comenta en mayor detalle en la Sección 3.6.

También han de mencionarse limitaciones conceptuales. No debe olvidarse nunca que la justificación para calcular el riesgo cardiovascular total radica en guiar el mejor uso de unos recursos limitados para prevenir la enfermedad cardiovascular, es decir, para graduar las medidas preventivas en relación con el aumento del riesgo. No obstante, los profesionales sanitarios privados o públicos utilizan con frecuencia la estratificación del riesgo absoluto para definir una barrera por debajo de la cual se desaconseja el tratamiento. El umbral de riesgo de enfermedad cardiovascular del 20% a los 10 años es arbitrario y simplista y no puede respaldarse el uso de un valor de corte que conlleve intervenciones intensas por encima de este umbral y ninguna acción por debajo. Se ha de ser consciente del efecto intenso de la edad sobre los modelos de riesgo cardiovascular total. Es tan intenso que es poco probable que los adultos más jóvenes (especialmente las mujeres) alcancen cifras de riesgo alto incluso cuando tienen más de un factor de riesgo importante y un aumento claro del riesgo relativo (es decir, el riesgo

Tabla 4 Disponibilidad, valor pronóstico y coste de algunos marcadores de lesión orgánica (puntuados de 0 a 4 cruces)

Marcadores	Valor predictivo CV	Disponibilidad	Coste
Electrocardiografía	++	++++	+
Ecocardiografía	+++	+++	++
Espesor de la íntima-media de la carótida	+++	+++	++
Rigidez arterial (velocidad de la onda del pulso)	+++	+	++
Índice de tobillo-brazo	++	++	+
Contenido coronario de calcio	+	+	++++
Composición del tejido cardíaco/vascular	?	+	++
Marcadores del colágeno circulatorios	?	+	++
Disfunción endotelial	++	+	+++
Lagunas cerebrales/lesiones en la sustancia blanca	?	++	++++
Filtración glomerular estimada o aclaramiento de creatinina	+++	++++	+
Oligoalbuminuria	+++	++++	+

existente en comparación con sus congéneres). En contraste, la mayoría de los varones ancianos (p. ej., > 70 años) alcanzarán con frecuencia una cifra de riesgo total alto mientras que presentan un incremento muy pequeño del riesgo con respecto a sus congéneres. Las consecuencias son que la mayor parte de los recursos se concentra en los sujetos de mayor edad, cuya esperanza de vida potencial es relativamente breve a pesar de la intervención y se presta escasa atención a los jóvenes con un riesgo relativo alto a pesar de que, en ausencia de intervención, su exposición a largo plazo a un mayor riesgo podría dar lugar a una situación de riesgo alto y parcialmente irreversible en la edad madura, con posible acortamiento de su esperanza de vida que, por lo demás, es más prolongada. Como ya se indicaba en la guía de la ESH/ESC de 2003 [3], estos defectos podrían evitarse utilizando el riesgo relativo como guía de la necesidad y la intensidad de las intervenciones terapéuticas en las personas jóvenes. Esto es posible con el instrumento de gestión HeartScore (www.escardio.org), con la actualización proporcionada por la guía para la prevención de las enfermedades cardiovasculares en la práctica clínica publicada por el *Fourth Joint European Task Force* [71]. Es importante recordar que, en los sujetos jóvenes que tienen un riesgo absoluto bajo debido exclusivamente a su edad, pero que presentan factores de riesgo importantes, han de aplicarse intervenciones no farmacológicas y, en caso necesario, farmacológicas para mejorar su perfil de riesgo y prevenir la aparición de una situación de riesgo alto en una etapa más avanzada de la vida. En ausencia de tratamiento, esto puede suceder incluso antes de lo indicado en las gráficas de riesgo porque los factores de riesgo tienden a tornarse más pronunciados con el envejecimiento y una elevación de la presión arterial prolongada se acompaña con frecuencia de la aparición de lesiones orgánicas.

3. Evaluación diagnóstica

El objetivo de los procedimientos diagnósticos consiste en: 1) definir las cifras de presión arterial, 2) identificar causas secundarias de hipertensión arterial y 3) evaluar el riesgo cardiovascular global mediante la búsqueda de otros factores de riesgo, lesión de órganos vulnerables y enfermedades concomitantes o afecciones clínicas acompañantes.

Estos procedimientos diagnósticos comprenden:

- determinaciones repetidas de presión arterial
 - anamnesis
 - exploración física
 - investigaciones de laboratorio e instrumentales.
- Algunos de ellos deben considerarse parte del abordaje sistemático de todos los sujetos con hipertensión arterial, algunos se recomiendan y pueden utilizarse extensamente en los sistemas sanitarios desarrollados

de Europa y algunos sólo se encuentran indicados cuando lo sugieren la exploración básica o la evolución clínica del paciente.

3.1 Determinación de la presión arterial

La presión arterial se caracteriza por variaciones espontáneas importantes durante el día, así como entre días, meses y estaciones [72-74]. Por consiguiente, el diagnóstico de hipertensión debe basarse en varias determinaciones de presión arterial, efectuadas en ocasiones independientes durante un período de tiempo. Cuando la presión arterial sólo se encuentra ligeramente elevada, han de obtenerse determinaciones repetidas durante un período de varios meses para definir a los pacientes con presión arterial "habitual" con la mayor exactitud posible. Por otro lado, si el paciente presenta una elevación más pronunciada de la presión arterial, datos de lesión orgánica relacionada con la hipertensión o un perfil cardiovascular de riesgo alto o muy alto, se obtendrán determinaciones repetidas durante períodos más breves (semanas o días). En general, el diagnóstico de hipertensión arterial debe fundamentarse en, al menos, dos determinaciones de presión arterial por visita y, como mínimo, en 2 ó 3 visitas, si bien, en casos especialmente intensos, el diagnóstico puede basarse en las determinaciones efectuadas en una sola visita. La presión arterial puede ser medida por el médico o enfermero en el consultorio (presión arterial en el consultorio), por el paciente o un familiar en el domicilio o de forma automática durante 24 h. Basándose en las recomendaciones específicas de la *European Society of Hypertension* [75], estos procedimientos pueden resumirse de la manera siguiente:

3.1.1 Presión arterial en el consultorio

La presión arterial puede determinarse con un esfigmomanómetro de mercurio, cuyas diversas partes (tubos de goma, válvulas, cantidad de mercurio, etc.) han de funcionar correctamente. También pueden utilizarse otros dispositivos no invasores (dispositivos semiautomáticos auscultatorios u oscilométricos) y, de hecho, se tornarán cada vez más importantes debido a la prohibición progresiva del uso médico del mercurio. Sin embargo, estos dispositivos han de validarse con arreglo a protocolos normalizados ([76] y página electrónica: www.dableducational.org) y su exactitud debe comprobarse de forma periódica por comparación con los valores obtenidos con un esfigmomanómetro de mercurio. En el Recuadro 2 se resumen las instrucciones para obtener unas determinaciones correctas de presión arterial en el consultorio.

3.1.2 Presión arterial ambulatoria (Recuadro 3)

Existen varios dispositivos (en su mayor parte oscilométricos) para realizar determinaciones automáticas de la presión arterial en pacientes a los que se permite llevar una vi-

da casi normal. Aportan información sobre la presión arterial media durante 24 horas, así como sobre los valores medios durante períodos más limitados, como día, noche o mañana. Esta información no debe considerarse un sustituto de la información derivada de las determinaciones convencionales de presión arterial. Sin embargo, puede considerarse que tiene una utilidad clínica adicional importante debido a que, en estudios transversales y longitudinales, se ha comprobado que la presión arterial en el consultorio presenta una relación limitada con la presión arterial durante 24 h y, por tanto, con lo que ocurre en la vida diaria [77-79]. Estos estudios también han constatado que la presión arterial ambulatoria 1) se correlaciona con la lesión orgánica relacionada con la hipertensión y sus variaciones por el tratamiento de una forma más íntima que la presión arterial en el consultorio [80-85]; 2) guarda una relación con los episodios cardiovasculares más pronunciada que la observada con la presión arterial en el consultorio, con una predicción del riesgo cardiovascular mayor y adicional a la aportada por los valores de presión arterial en el consultorio en poblaciones, así como en hipertensos sin y con tratamiento [86-96]; y 3) mide con más exactitud que la presión arterial en el consultorio el grado de reducción de la presión arterial provocado por el tratamiento, debido a una mayor reproducibilidad con el tiempo [97,98] y a unos efectos "de bata blanca" [99] y placebo [100,101] ausentes o insignificantes. Aunque algunas de las ventajas anteriores pueden obtenerse incrementando el número de determinaciones de presión arterial en el consultorio [82,98], la monitorización ambulatoria de la presión arterial durante 24 horas puede resultar útil en el momento del diagnóstico y a intervalos variables durante el tratamiento. Debería intentarse ampliar la monitorización ambulatoria de la presión arterial a 24 horas a fin de obtener información relativa a los perfiles de presión arterial diurna y nocturna, la diferencia de presión arterial entre el día y la noche, la elevación de la presión arterial por la mañana y la variabilidad de la presión arterial. Los valores de presión arterial diurna y nocturna y las variaciones por el tratamiento se relacionan entre sí [78,79], aunque se ha comprobado que el valor pronóstico de la presión arterial nocturna es superior al de la presión arterial diurna [87,89-92, 94]. Además, se ha comunicado que los sujetos en que se atenúa la disminución nocturna de la presión arterial (pacientes sin oscilaciones) [102] presentan una mayor prevalencia de lesión orgánica y una evolución menos favorable, aunque en algunos estudios desapareció el valor pronóstico de este fenómeno cuando se incluyó en el análisis multifactorial la presión arterial media durante 24 h [87,88,90,92,93,103-106]. También hay evidencias de que la prevalencia de episodios cardíacos y cerebrovasculares es máxima por la mañana [107-110], posiblemente en relación con la elevación brusca de la presión arterial que se produce al despertar del sueño [72,111-113], así como a una mayor agregabilidad plaquetaria, una actividad fibrinolítica reducida y una activación simpática [114-118]. El empeoramiento de la le-

Recuadro 2 Determinación de la presión arterial (PA)

Al determinar la PA, se prestará atención a:

- Permitir que los pacientes permanezcan sentados durante varios minutos en una habitación tranquila antes de comenzar las determinaciones de PA.
- Efectuar al menos dos determinaciones con una diferencia de 1-2 minutos y determinaciones adicionales en caso de que las dos primeras sean bastante diferentes.
- Utilizar un manguito normalizado (12-13 cm de longitud y 35 cm de anchura), pero disponer de manguitos de mayor y menor tamaño para brazos gruesos y delgados respectivamente. Utilizar el manguito más pequeño en los niños.
- Mantener el manguito a la altura del corazón, con independencia de la posición del paciente.
- Utilizar los ruidos de Korotkov en fase I y V (desaparición) para identificar la PA sistólica y diastólica respectivamente
- Medir la PA en ambos brazos en la primera visita para detectar posibles diferencias debido a una vasculopatía periférica. En tal caso, tomar el valor más alto como el de referencia.
- Medir la PA 1 y 5 minutos después de adoptar la posición de bipedestación en los ancianos, diabéticos y en otras situaciones en que la hipotensión postural pueda ser frecuente o sospecharse.
- Medir la frecuencia cardíaca mediante la palpación del pulso (al menos 30 segundos) después de la segunda determinación en sedestación.

sión orgánica y la incidencia de episodios también se han relacionado con la variabilidad de la presión arterial según lo cuantificado por la desviación estándar alrededor de los valores medios [119-121]. Aunque en estos estudios no siempre se excluyó la intervención de factores de confusión, en un estudio observacional a largo plazo se ha confirmado recientemente una función independiente de la variabilidad de la presión arterial [122].

Al determinar la presión arterial durante 24 horas [75], se tendrá precaución de:

- Utilizar exclusivamente dispositivos validados mediante protocolos normalizados internacionales.
- Utilizar manguitos de tamaño adecuado y comparar los valores iniciales con los de un esfigmomanómetro para comprobar que las diferencias no son mayores de ± 5 mm Hg
- Establecer las lecturas automáticas a intervalos no superiores a 30 minutos para obtener un número suficiente de valores y contar con una representación de la mayor parte de las horas en caso de rechazar algunas lecturas por artefactos.

**Recuadro 3 Declaración de posición:
determinaciones de PA ambulatoria
y domiciliaria**

PA ambulatoria

- Aunque la PA en el consultorio debe utilizarse como referencia, es posible que la PA ambulatoria mejore la predicción del riesgo cardiovascular en los pacientes sin y con tratamiento.
- Los valores normales son diferentes para la PA en el consultorio y ambulatoria (Tabla 5).
- Ha de contemplarse una monitorización ambulatoria de la PA durante 24 h, en particular, cuando
 - se identifica una variabilidad considerable de la PA en el consultorio durante la misma o en diferentes visitas;
 - se mide una PA elevada en el consultorio en sujetos, por lo demás, con un riesgo cardiovascular total bajo;
 - existe una discrepancia pronunciada entre los valores de PA medidos en el consultorio y en el domicilio;
 - se sospecha resistencia a la farmacoterapia;
 - se sospechan episodios de hipotensión, especialmente en ancianos y diabéticos;
 - se encuentra elevada la PA en el consultorio en mujeres embarazadas y se sospecha preeclampsia.

PA domiciliaria

- La autodeterminación de la PA en el domicilio tiene utilidad clínica y ahora se ha comprobado su importancia pronóstica. Han de aconsejarse estas determinaciones a fin de:
 - aportar más información sobre el efecto hipotensor del tratamiento en el momento de mínimo efecto de la medicación y, por tanto, sobre la cobertura terapéutica durante todo el intervalo entre dosis;
 - mejorar el cumplimiento de los regímenes de tratamiento por parte del paciente;
 - cuando existen dudas acerca de la fiabilidad técnica/condiciones ambientales de los datos de PA ambulatoria.
- La autodeterminación de la PA en el domicilio ha de desaconsejarse siempre que:
 - genere ansiedad en el paciente;
 - desencadene modificaciones del régimen de tratamiento por el propio paciente.
- Los valores normales son diferentes para la PA en el consultorio y domiciliaria (Tabla 5).

- Realizar el desinflado automático del equipo a un ritmo no superior a 2 mm Hg/s.
- Indicar a los pacientes que lleven a cabo sus actividades normales, pero que se abstengan de realizar un ejercicio energético, así como que mantengan el brazo extendido y quieto en los momentos de inflado del manguito.

- Pedir al paciente que facilite información en un diario acerca de los acontecimientos inusuales, así como sobre la duración y calidad del sueño nocturno.
- Obtener otra presión arterial ambulatoria cuando la primera exploración cuenta con menos de un 70% del número previsto de valores válidos debido a artefactos frecuentes. Garantizar que la proporción de valores válidos es semejante durante los períodos diurno y nocturno.
- Recordar que la presión arterial ambulatoria suele ser varios mm Hg inferior a la presión arterial en el consultorio [123-125]. Según se aprecia en la Tabla 5, diferentes estudios poblacionales indican que los valores en el consultorio de 140/90 mm Hg se corresponden con unos valores medios durante 24 h de 125-130 mm Hg de sistólica y 80 mm Hg de diastólica, siendo los valores diurnos y nocturnos medios correspondientes de 130-135/85 y 120/70 mm Hg. Estos valores podrían considerarse valores umbral aproximados para diagnosticar hipertensión arterial mediante la presión arterial ambulatoria.
- El criterio clínico debería basarse principalmente en los valores durante 24 horas, diurnos o nocturnos medios. Otros tipos de información derivada de la presión arterial ambulatoria (p. ej., elevación matutina de la presión arterial y desviaciones estándar de la presión arterial) son clínicamente prometedores, aunque este campo aún debe considerarse en fase de investigación.

3.1.3 Presión arterial domiciliaria (Recuadro 3)

La autodeterminación de la presión arterial en el domicilio no puede aportar la extensa información sobre los valores de presión arterial durante la vida cotidiana que facilita la monitorización ambulatoria de la presión arterial. Sin embargo, puede aportar valores en diferentes días en un contexto parecido al de la vida cotidiana. Cuando se promedian durante un período de unos días, estos valores comparten algunas de las ventajas de la presión arterial ambulatoria, a saber, que están exentos de un efecto de bata blanca significativo, que son más reproducibles y que predicen mejor la presencia y progresión de la lesión orgánica, así como el riesgo de episodios cardiovasculares, que los valores en el consultorio [81,89,90,92,126,127]. Por consiguiente, las determinaciones de presión arterial domiciliaria durante períodos adecuados también pueden recomendarse antes y durante el tratamiento porque es posible que este procedimiento relativamente barato mejore el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente [128].

Al recomendar la autodeterminación de presión arterial en el domicilio [75] se ha de:

- Aconsejar el uso de dispositivos validados. Pocos de los dispositivos de muñeca disponibles en la actualidad para determinar la presión arterial se han validado

Tabla 5 Umbrales de presión arterial (mm Hg) para definir la hipertensión arterial con diferentes tipos de determinaciones

	PAS	PAD
En el consultorio	140	90
Durante 24 horas	125-130	80
Diurna	130-135	85
Nocturna	120	70
Domiciliaria	130-135	85

de manera satisfactoria [76]; en caso de utilizar alguno de estos dispositivos de muñeca, se recomendará al sujeto que mantenga el brazo a la altura del corazón durante la determinación.

- Preferir los dispositivos semiautomáticos en lugar de un esfigmomanómetro de mercurio, para evitar la dificultad que supone tener que enseñar su uso al paciente y el error derivado de los problemas auditivos en los ancianos.
- Indicar al paciente que realice determinaciones en sedestación después de varios minutos en reposo, de forma preferente por la mañana y por la noche. Informarle de que los valores pueden diferir entre las determinaciones debido a la variabilidad espontánea de la presión arterial.
- Evitar pedir que se determine un número excesivo de valores y garantizar que estas determinaciones abarcan el período anterior al consumo de los fármacos a fin de obtener información acerca de la duración de los efectos del tratamiento.
- Recordar que, al igual que en el caso de la presión arterial ambulatoria, los valores normales de presión arterial domiciliaria son inferiores a los de presión arterial en el consultorio. Tomar 130-135/85 mm Hg como valores que se corresponden aproximadamente con los de 140/90 mm Hg medidos en el consultorio (Tabla 5).
- Dar al paciente instrucciones claras sobre la necesidad de ofrecer al médico una documentación adecuada de los valores medidos y evitar modificaciones propias de los regímenes de tratamiento.

3.1.4 Hipertensión en el consultorio aislada o de bata blanca

En algunos pacientes, la presión arterial en el consultorio se encuentra elevada de manera persistente, mientras que la presión arterial diurna o durante 24 horas, o la presión arterial domiciliaria, está dentro del intervalo normal. Esta situación se conoce de forma generalizada como "hipertensión de bata blanca" [129], aunque es preferible el término más descriptivo y menos mecánico de "hipertensión en el consultorio aislada" porque la diferencia de presión arterial ambulatoria en el consultorio no se correlaciona con la elevación de la presión arterial en el consultorio inducida por la respuesta de alerta ante un médico o enfermero [130], que representa el auténtico "efecto de bata blanca" [131,132]. Con independencia de la terminología,

ahora se cuenta con datos que indican que se da la hipertensión en el consultorio aislada en cerca del 15% de la población general y que podría explicar una fracción importante (un tercio o más) de los sujetos en que se diagnostica hipertensión arterial [106,133,134]. Hay evidencias de que, en los sujetos con hipertensión en el consultorio aislada, el riesgo cardiovascular es menor que en el de aquellos con una presión arterial elevada tanto en el consultorio como ambulatoria [90,92,106,133-138]. Sin embargo, en varios estudios, aunque no en todos, se ha comunicado que esta situación se acompaña de una prevalencia de lesión orgánica y anomalías metabólicas mayor que en los sujetos normotensos, lo que indica que quizás no se trate de un fenómeno clínicamente inocente [133]. Los indicios de su importancia pronóstica adversa en estudios de resultados son menos coherentes cuando se ajustan los datos de manera adecuada con respecto a edad y sexo [92,106,133,138], aunque existe un trabajo en el que se comunicó su asociación con una tasa de episodios cardiovasculares intermedia entre la de los sujetos en que se identifica una presión arterial normal e hipertensión dentro y fuera del consultorio [133].

Resulta difícil predecir en qué pacientes de los que se detecta hipertensión en el consultorio hay una hipertensión en el consultorio aislada, si bien esta situación es más frecuente cuando existe una hipertensión arterial de grado 1 (leve) en mujeres, a edades más avanzadas, en no fumadores, en la hipertensión arterial de inicio reciente y cuando se obtiene un número limitado de determinaciones de presión arterial en el consultorio [75]. La hipertensión en el consultorio aislada debe diagnosticarse siempre que la presión arterial en el consultorio sea $\geq 140/90$ mm Hg en al menos 3 ocasiones, mientras que las presiones arteriales medias durante 24 horas y diurna se mantienen dentro del intervalo normal. Su diagnóstico también puede basarse en los valores de presión arterial domiciliaria (cuando la media de varias lecturas domiciliarias es $< 135/85$ mm Hg y los valores en el consultorio son $\geq 140/90$ mm Hg), teniendo presente que los sujetos con hipertensión en el consultorio aislada diagnosticada mediante monitorización ambulatoria de la presión arterial quizás no representen en su totalidad el mismo grupo identificado por las determinaciones de presión arterial domiciliaria [133,139]. Algunas personas presentan una presión arterial domiciliaria elevada y una presión arterial ambulatoria normal y viceversa. La identificación de una hipertensión en el consultorio aislada ha de seguirse de una búsqueda de factores de riesgo metabólico y lesión orgánica. Se instaurará farmacoterapia en caso de haber signos de lesión orgánica o un perfil cardiovascular de riesgo alto. No obstante, se recomiendan las modificaciones de los hábitos de vida y un seguimiento estrecho en todos los pacientes con hipertensión en el consultorio aislada, incluso cuando se decide no iniciar un tratamiento farmacológico.

3.1.5 Hipertensión ambulatoria aislada o enmascarada

También se ha descrito el fenómeno inverso de la “hipertensión de bata blanca”: sujetos con una presión arterial normal en el consultorio ($< 140/90$ mm Hg) que tienen valores elevados de presión arterial ambulatoria o domiciliaria, una situación denominada “hipertensión ambulatoria aislada” o “hipertensión enmascarada” [92,95,106,132-134,137,139-141]. La prevalencia en la población es aproximadamente la misma que de hipertensión en el consultorio aislada [106,133,134,141], y se ha calculado que en torno a 1 de cada 7 u 8 sujetos con una presión arterial normal en el consultorio queda englobado en esta categoría [133]. Aunque existe información limitada acerca de la persistencia de esta situación con el tiempo [142], se ha comprobado que estos sujetos presentan una prevalencia de lesión orgánica mayor de la normal [139], con una mayor prevalencia de factores de riesgo metabólico [133] que los sujetos con una presión arterial realmente normal. Los estudios de resultados han indicado que la hipertensión enmascarada incrementa el riesgo cardiovascular, algo parecido a lo que sucede con la hipertensión dentro y fuera del consultorio [92,106,133,134,137,141].

En conclusión, los estudios efectuados durante los últimos años han aportado un conjunto cada vez mayor de evidencias de la importancia clínica de las determinaciones de presión arterial fuera del consultorio, ya que éstas caracterizan con mayor exactitud la intensidad de la hipertensión arterial e identifican un perfil de riesgo más alto en algunos sujetos aparentemente normotensos. En un reciente estudio observacional a largo plazo, el riesgo de muerte a los 12 años aumentó de manera progresiva desde la situación de normotensión con las definiciones de presión arterial en el consultorio, domiciliaria y durante 24 horas a la hipertensión detectada por una, dos y las tres modalidades de determinación de la presión arterial [133]. Es posible que la presión arterial ambulatoria y domiciliaria aporte información útil aun cuando no exista una elevación evidente de la presión arterial en el consultorio, especialmente en los sujetos con varios factores de riesgo y lesión orgánica.

3.1.6 Presión arterial durante el ejercicio y el esfuerzo en un laboratorio

En el laboratorio se han aplicado factores estresantes físicos y mentales para evaluar la respuesta de la presión arterial a estímulos provocadores y su posible utilidad clínica. El estrés físico supone una actividad física activa (ejercicio dinámico o estático) o un estrés físico pasivo, como la prueba vasopresora con frío. El estrés mental se genera mediante un problema de naturaleza matemática, técnica o de toma de decisiones [143].

Todos los factores estresantes aumentan la presión arterial y se ha evaluado la respuesta variable de la presión arterial individual con respecto a la predicción de la hipertensión arterial de nueva aparición, lesión de órga-

nos vulnerables y aparición de enfermedad cardiovascular o muerte.

Los datos relativos a la predicción de la hipertensión arterial futura son contradictorios [144]. En algunos estudios se ha comunicado un riesgo significativo e independiente de aparición de hipertensión arterial en los sujetos que muestran unas respuestas desproporcionadas de la presión arterial al ejercicio [145] y, en varones funcionarios, las reacciones de la presión arterial al estrés mental predijeron los valores futuros de presión arterial y la hipertensión arterial al cabo de 10 años de seguimiento [146]. Sin embargo, la respuesta diferente al estrés mental sólo explicó una pequeña fracción de la varianza de los valores futuros de presión arterial y otros estudios [147] han deparado resultados negativos.

En relación con la lesión orgánica, en la mayoría de los estudios con sujetos normotensos y hipertensos no se observó una relación significativa entre el efecto vasopresor del ejercicio dinámico y la hipertrofia del ventrículo izquierdo tras un ajuste adecuado respecto a la presión arterial en reposo [148-154], si bien en un trabajo reciente se ha constatado que la variación de la presión arterial sistólica entre el reposo y el ejercicio submáximo es un factor predictivo importante de la hipertrofia del ventrículo izquierdo en los sujetos prehipertensos [155]. Rara vez se ha estudiado la importancia de la reactividad de la presión arterial al ejercicio estático, si bien en un estudio no se ha descrito una asociación significativa entre la respuesta de la presión arterial al ejercicio isométrico submáximo (apretar un resorte con la mano) y la masa del ventrículo izquierdo [156], mientras que el aumento de la presión arterial provocado por la prueba vasopresora con frío fue predictiva de la masa del ventrículo izquierdo [153] en un estudio, pero no en otro [157]. El efecto sobre la presión arterial de una tarea aritmética guardó una relación significativa con el remodelado concéntrico del ventrículo izquierdo, pero no con la masa del ventrículo izquierdo, en un estudio [158], mientras que en otros estudios no han logrado detectarse asociaciones positivas entre la estructura del ventrículo izquierdo y este tipo de reactividad de la presión arterial [153,157].

Existen evidencias contradictorias acerca de si una respuesta exagerada de la presión arterial al ejercicio en bicicleta puede predecir la morbilidad de origen cardiovascular con independencia de los valores en reposo [149,159], aunque los resultados de un seguimiento durante 21 años han demostrado recientemente que la presión arterial sistólica en decúbito supino y tras 6 minutos de ejercicio aporta información predictiva sobre la muerte de origen cardiovascular, especialmente en los sujetos con una elevación leve de la presión arterial [160]. No obstante, es posible que esta cuestión sea diferente en caso de una hipertensión arterial más intensa. El hecho de si una elevación excesiva de la presión

arterial durante el ejercicio añade información pronóstica a la presión arterial en reposo podría depender del efecto del ejercicio sobre el gasto cardíaco. En caso de un deterioro de la elevación inducida por el ejercicio del gasto cardíaco, como el que puede observarse en caso de hipertensión arterial intensa, la presión arterial durante el ejercicio ya no conlleva una importancia pronóstica independiente. Hay ciertas evidencias de que una alteración de la reducción de la resistencia vascular sistémica durante el ejercicio entraña un peor pronóstico [159,161].

En conclusión, los resultados relativos a las relaciones independientes de la respuesta de la presión arterial a factores estresantes físicos y mentales, la hipertensión arterial futura y la lesión de órganos vulnerables no son coherentes y, en caso de ser significativos, la varianza explicada adicional es pequeña. Con respecto a la predicción de los episodios cardiovasculares, el estudio con un seguimiento de 21 años mencionado anteriormente [160] indica que una prueba de esfuerzo podría aportar cierta información pronóstica adicional, al menos en los sujetos con una elevación leve de la presión arterial, dado que, en ausencia de otros factores de riesgo o lesión orgánica, puede ser difícil tomar una decisión acerca de la necesidad de intervención terapéutica. Por último, no debe olvidarse que las determinaciones incruentas de la presión arterial durante el ejercicio se limitan a valores sistólicos y que su exactitud es mucho menor que la de los valores en reposo.

3.1.7 Presión arterial central

Debido a la superposición variable de las ondas de presión entrantes y reflejadas a lo largo del árbol arterial, es posible que la presión aórtica sistólica y la presión diferencial (es decir, la presión ejercida a la altura del corazón, el cerebro y el riñón) sean diferentes de la presión braquial medida de manera convencional [162]. Asimismo, durante mucho tiempo se ha afirmado que las presiones sistólica y diferencial periféricas y centrales podrían verse afectadas de manera diferente por los antihipertensivos [163]. La necesidad de una determinación invasora de la presión arterial central ha limitado este tema al contexto de investigación. Sin embargo, hace poco se ha descrito un método para estimar de forma incruenta la presión arterial aórtica calculando el “índice de potenciación” a partir del contorno de presión de la onda del pulso registrada en una arteria periférica [164,165]. El uso de este método ha confirmado que los efectos de los antihipertensivos sobre la presión sistólica y diferencial central no reflejan de manera invariable los observados a la altura de la arteria braquial [166,167]. Asimismo, los resultados obtenidos en un subestudio extenso realizado en un ensayo aleatorizado han constatado que la presión diferencial central, según lo evaluado mediante el “índice de potenciación”, se relaciona significativamente con los episodios cardiovasculares [166]. No obstante, aún ha de confirmarse la impor-

tancia pronóstica de la presión arterial central con respecto a la periférica en estudios observacionales e intervencionistas a mayor escala.

3.2 Antecedentes familiares y clínicos (Recuadro 4)

Han de obtenerse unos antecedentes familiares exhaustivos con especial atención a hipertensión arterial, diabetes, dislipemia, cardiopatía coronaria prematura, ictus, arteriopatía periférica o nefropatía.

Entre los antecedentes clínicos deben figurar: a) duración y cifras previas de presión arterial elevada; b) síntomas indicativos de causas secundarias de hipertensión arterial y consumo de fármacos o sustancias que pueden elevar la presión arterial, tales como regaliz, gotas nasales, cocaína, anfetaminas, anticonceptivos orales, esteroides, antiinflamatorios no esteroideos, eritropoyetina y ciclosporina; c) factores relacionados con los hábitos de vida, como consumo alimentario de grasas (grasas animales en particular), sal y alcohol, cuantificación del tabaquismo y la actividad física, aumento de peso desde el comienzo de la vida adulta; d) antecedentes o síntomas presentes de enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular o vasculopatía periférica, nefropatía, diabetes mellitus, gota, dislipemia, asma o cualquier otra enfermedad importante y fármacos que se utilizan para tratar estas afecciones; e) tratamiento antihipertensivo previo, con sus resultados y efectos adversos, y f) factores personales, familiares y ambientales que pueden influir en la presión arterial, el riesgo cardiovascular, así como en la evolución y el resultado del tratamiento. Los médicos también han de preguntar al paciente o su pareja acerca de la existencia de ronquidos, que pueden ser un signo del síndrome de apnea del sueño y de un mayor riesgo cardiovascular.

3.3 Exploración física (Recuadro 5)

Además de la presión arterial, debe medirse con cuidado la frecuencia cardíaca (recuento del pulso durante un mínimo de 30 segundos o más cuando se notifican arritmias) porque la observación repetida de valores por encima de lo normal podría ser indicio de un mayor riesgo, un aumento de la actividad simpática o una disminución de la parasimpática [62-65] o de insuficiencia cardíaca. En la exploración física han de buscarse datos de factores de riesgo adicionales, signos indicativos de hipertensión arterial secundaria y datos de lesión orgánica. Se medirá el perímetro de la cintura con el paciente en bipedestación y se obtendrán el peso corporal y la talla para calcular el índice de masa corporal mediante una fórmula normalizada.

3.4 Investigaciones de laboratorio (Recuadro 6)

Las investigaciones de laboratorio se dirigen a obtener evidencias de la existencia de factores de riesgo adicionales, buscar una hipertensión arterial secundaria y detectar la ausencia o presencia de lesión orgánica. Estas investi-

Recuadro 4 Guía sobre los antecedentes familiares y clínicos

1. Duración y cifras previas de PA elevada
2. Indicios de hipertensión arterial secundaria:
 - a) antecedentes familiares de nefropatía (riñón poliquístico)
 - b) nefropatía, infección urinaria, hematuria, abuso de analgésicos (nefropatía parenquimatosa)
 - c) consumo de fármacos/sustancias: anticonceptivos orales, regaliz, carbinoxolona, gotas nasales, cocaína, anfetaminas, esteroides, antiinflamatorios no esteroideos, eritropoyetina, ciclosporina
 - d) episodios de transpiración, cefalea, ansiedad y palpitaciones (feocromocitoma)
 - e) episodios de debilidad muscular y tetania (hiperaldosteronismo)
3. Factores de riesgo:
 - a) antecedentes familiares y personales de hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular
 - b) antecedentes familiares y personales de dislipemia
 - c) antecedentes familiares y personales de diabetes mellitus
 - d) tabaquismo
 - e) hábitos alimentarios
 - f) obesidad; cantidad de ejercicio físico
 - g) ronquidos; apnea del sueño (con obtención también de información de la pareja)
 - h) personalidad
4. Síntomas de lesión orgánica
 - a) cerebro y ojos: cefalea, vértigo, alteración de la visión, accidentes isquémicos transitorios, déficit sensitivo o motor
 - b) corazón: palpitaciones, dolor torácico, disnea, edema de tobillos
 - c) riñón: sed, poliuria, nicturia, hematuria
 - d) arterias periféricas: extremidades frías, claudicación intermitente
5. Tratamiento antihipertensivo previo:
 - a) Fármacos utilizados, eficacia y efectos adversos
6. Factores personales, familiares y ambientales

gaciones han de avanzar desde las más simples a las más complicadas. Cuanto más joven es el paciente, más alta es la presión arterial y más rápido es el desarrollo de la hipertensión, más detallado ha de ser el estudio diagnóstico. No obstante, las investigaciones de laboratorio mínimas necesarias siguen siendo tema de debate.

En el contexto europeo bastante uniforme, en el que las enfermedades cardiovasculares representan la principal causa de morbilidad, las investigaciones de laboratorio sistemáticas han de incluir: bioquímica sanguínea con glucosa en ayunas, colesterol total, colesterol-LDL, colesterol-HDL, triglicéridos (en ayunas), urato, creatini-

Recuadro 5 Exploración física para detectar hipertensión arterial secundaria, lesión orgánica y obesidad visceral

Signos indicativos de hipertensión arterial secundaria y lesión orgánica

- Características del síndrome de Cushing
- Estigmas cutáneos de neurofibromatosis (feocromocitoma)
- Palpación de riñones aumentados de tamaño (riñón poliquístico)
- Auscultación de soplos abdominales (hipertensión vascular renal)
- Auscultación de soplos precordiales o torácicos (coartación o enfermedad aórtica)
- Disminución y retraso de los pulsos femorales y reducción de la PA femoral (coartación o enfermedad aórtica)

Signos de lesión orgánica

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

Evidencia de obesidad visceral

- Peso corporal Aumento del perímetro de la cintura (en bipedestación) V: > 102 cm; M: > 88 cm
- Aumento del índice de masa corporal [peso corporal (kg)/talla (m)²]
- Sobrepeso ≥ 25 kg/m²; obesidad ≥ 30 kg/m²

na, potasio, hemoglobina y hematocrito, análisis de orina con tira reactiva que permite la detección de oligoalbuminuria, examen microscópico de orina y electrocardiograma. La creatinina sérica es una medida imprecisa de la función renal. No obstante, incluso una pequeña elevación puede indicar una lesión renal considerable y un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Los valores de creatinina sérica también deben utilizarse para calcular el aclaramiento de creatinina mediante la fórmula de Cockroft Gault o la filtración glomerular por la fórmula MDRD abreviada [51,52], procedimientos fáciles que permiten identificar a los pacientes con una filtración glomerular reducida y un mayor riesgo cardiovascular, pero en los que los valores de creatinina sérica siguen encontrándose dentro del intervalo normal (véase también la Sección 3.6.3). Cuando la glucemia en ayunas es ≥ 5,6 mmol/l (100 mg/dl), se recomienda determinar la glucemia después de una sobrecarga (prueba de sobrecarga de glucosa) [168]. La observación repetida de una glucemia en ayunas ≥ 7,0 mmol/l (126 mg/dl) y una prue-

Recuadro 6 Investigaciones de laboratorio

Pruebas sistemáticas

- Glucemia en ayunas
- Colesterol total en suero
- Colesterol-LDL en suero
- Colesterol-HDL en suero
- Triglicéridos séricos en ayunas
- Potasemia
- Ácido úrico en suero
- Creatinina sérica
- Aclaramiento de creatinina (fórmula de Cockcroft-Gault) o filtración glomerular (fórmula MDRD) calculados
- Hemoglobina y hematocrito
- Análisis de orina (complementado con oligoalbuminuria mediante análisis con tira reactiva y examen microscópico)
- Electrocardiograma

Pruebas recomendadas

- Ecocardiograma
- Ecografía carotídea
- Proteinuria cuantitativa (en caso de análisis con tira reactiva positivo)
- Índice de PA en tobillo-brazo
- Fondo de ojo
- Prueba de sobrecarga de glucosa (en caso de glucemia en ayunas $> 5,6 \text{ mmol/l}$ (100 mg/dl))
- Monitorización domiciliaria y ambulatoria durante 24 h de la PA
- Determinación de la velocidad de la onda del pulso (en caso de estar disponible)

Evaluación ampliada (competencia del especialista)

- Búsqueda en profundidad de lesión cerebral, cardíaca, renal y vascular. Obligatorio en caso de hipertensión arterial complicada
- Búsqueda de hipertensión arterial secundaria cuando lo sugieren la anamnesis, la exploración física o las pruebas sistemáticas: determinación de renina, aldosterona, corticosteroides y catecolaminas en plasma u orina, arteriografías, ecografía renal y suprarrenal, tomografía computarizada o resonancia magnética

ba de sobrecarga de glucosa anormal se consideran indicativas de diabetes mellitus [168]. Aunque se ha comunicado que la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRAs) predice la aparición de episodios cardiovasculares en varios contextos clínicos [169], no está claro su valor añadido en la determinación del riesgo cardiovascular total [170], salvo en los pacientes con síndrome metabólico, en los que se ha descrito que los valores de PCRAs se asocian a un aumento pronunciado adicional del riesgo [171,172]. La utilidad de otros marcadores inflamatorios (concentraciones de fibrinógeno, citocinas, homocisteína y péptido natriurético cerebral, etc.) [173]

en la estratificación del riesgo cardiovascular es objeto de investigación activa, si bien, por ahora, no puede recomendarse su determinación como orientación clínica en la hipertensión arterial.

3.5 Análisis genético

Con frecuencia existen antecedentes familiares de hipertensión arterial en los pacientes hipertensos, lo que indica que la herencia contribuye a la patogenia de este trastorno. La hipertensión esencial es un trastorno sumamente heterogéneo, lo que apunta a una etiología multifactorial y anomalías poligénicas [174,175]. Las variantes en algunos genes podrían hacer que una persona se tornara sensible a un factor dado en el ambiente. En los seres humanos se han identificado varias mutaciones en genes que codifican los principales sistemas de control de la presión arterial, aunque aún no está clara su función exacta en la patogenia de la hipertensión esencial. Sin embargo, la predisposición genética del paciente podría influir en enzimas metabolizadoras de fármacos y esto podría, a su vez, afectar a la eficacia y los efectos adversos de los antihipertensivos. Hay cada vez más ejemplos de estudios farmacogenéticos y farmacogenómicos que abordan estos temas, según se ha resumido recientemente [176]. Asimismo, se han descrito varias formas monogénicas raras de hipertensión arterial, tales como el hiperaldosteronismo corregible con glucocorticoides, el síndrome de Liddle y otras en que la mutación de un único gen explica plenamente la patogenia de la hipertensión arterial y determina la mejor modalidad terapéutica [177].

3.6 Búsqueda de lesión orgánica subclínica (Recuadro 7)

Debido a la importancia de la lesión orgánica subclínica como etapa intermedia en el espectro continuo de la vasculopatía y como determinante del riesgo cardiovascular global, han de buscarse minuciosamente signos de afectación orgánica. Debe señalarse que ahora se dispone de pruebas abundantes de la importancia crucial de la lesión orgánica subclínica al determinar el riesgo cardiovascular de los sujetos con y sin hipertensión arterial.

- 1) En repetidas ocasiones se ha comprobado que la oligoalbuminuria se asocia a una mayor incidencia de enfermedad cardiovascular, no sólo en la diabetes, sino también en la población no diabética [178-184]. Además, se ha documentado un mayor riesgo en caso de unas cifras de proteinuria inferiores a las definidas como oligoalbuminuria [181,182,185,186].
- 2) También se ha confirmado la importancia pronóstica adversa de la hipertrofia del ventrículo izquierdo [187-189], así como del espesor de la íntima-media de la carótida [190-193], junto con evidencias de que su prevalencia en hipertensos "normales y corrientes" es mucho más frecuente que la observada cuando sólo se practican las investigaciones sistemáticas [194].

Sin estudios ecográficos en busca de hipertrofia del ventrículo izquierdo y de engrosamiento vascular o placas, es posible clasificar de forma errónea hasta al 50% de los hipertensos como de riesgo añadido bajo o moderado, en tanto que la presencia de lesión cardíaca o vascular los clasifica en un grupo de riesgo más alto [194].

- 3) Los análisis retrospectivos de ensayos prospectivos [57-61, 195] han puesto de manifiesto que las reducciones provocadas por el tratamiento de la proteinuria y la hipertrofia del ventrículo izquierdo se acompañan de una menor incidencia de episodios cardiovasculares, lo que indica que la medición de la lesión orgánica es aconsejable no sólo para cuantificar inicialmente el riesgo cardiovascular total, sino también para vigilar la protección aportada por el tratamiento.

Por estos motivos, en la guía actual, como también sucedió en 2003 [3], se dedica una sección especial a comentar los datos relativos al riesgo que representan diversas anomalías orgánicas y los métodos para su detección. En general, el cribado de la oligoalbuminuria debe considerarse ahora un procedimiento sistemático a efectuar en todos los hipertensos, así como en los sujetos con síndrome metabólico, incluso en presencia de una presión arterial en el límite alto de la normalidad. La ecocardiografía y la ecografía vascular pueden considerarse pruebas recomendadas, especialmente en los pacientes en que no se detecta lesión orgánica mediante las investigaciones sistemáticas, como el electrocardiograma, y en los ancianos en que son frecuentes la hipertrofia cardíaca y las arteriopatías. También puede obtenerse información útil sobre la lesión vascular midiendo la rigidez arterial mediante la velocidad de la onda del pulso. Sin embargo, esta técnica no se encuentra suficientemente generalizada en la actualidad y, por tanto, la información que aporta sigue siendo deseable, pero difícil de obtener.

A continuación se mencionan en detalle los métodos de evaluación de la lesión orgánica.

3.6.1 Corazón

Un electrocardiograma debe formar parte de la evaluación sistemática de los sujetos con hipertensión arterial. Su sensibilidad en la detección de hipertrofia del ventrículo izquierdo es baja, aunque, no obstante, la hipertrofia detectada por el índice de Sokolow-Lyons ($SV_1 + RV_{5-6} > 38$ mm) o por el producto de voltaje por duración del QRS de Cornell ($> 2.440 \text{ mm}^*\text{ms}$) es un factor predictivo independiente de los episodios cardiovasculares [187] y su uso como marcador de lesión cardíaca, así como de regresión de esta lesión y protección de los pacientes por el tratamiento, parece útil, al menos en los mayores de 55 años de edad [195,196]. El electrocardiograma también puede utilizarse para detectar patrones

Recuadro 7 Declaración de posición: búsqueda de lesión orgánica subclínica

Debido a la importancia de la lesión orgánica subclínica como etapa intermedia en el espectro continuo de la vasculopatía y como determinante del riesgo cardiovascular total, han de buscarse minuciosamente signos de afectación orgánica mediante las técnicas oportunas:

1. **Corazón:** un electrocardiograma debe formar parte de la evaluación sistemática de los sujetos con una PA elevada a fin de detectar hipertrofia del ventrículo izquierdo, patrones de "sobrecarga", isquemia y arritmias. Se recomienda realizar un ecocardiograma cuando se considera útil una detección más sensible de la hipertrofia del ventrículo izquierdo. Mediante la ecocardiografía pueden definirse patrones geométricos, de los que la hipertrofia concéntrica es el que conlleva un peor pronóstico. La disfunción diastólica puede evaluarse mediante Doppler transmitral.
2. **Vasos sanguíneos:** se recomienda una ecografía de las arterias carótidas cuando se considera útil la detección de hipertrofia vascular o aterosclerosis asintomática. La rigidez de las arterias de gran calibre (que da lugar a hipertensión sistólica aislada en los ancianos) puede medirse mediante la velocidad de la onda del pulso. Podría recomendarse de una forma más generalizada en caso de que su disponibilidad fuera mayor. Un índice de PA en el tobillo-brazo bajo señala la existencia de una arteriopatía periférica avanzada.
3. **Riñón:** el diagnóstico de la lesión renal relacionada con la hipertensión se basa en una función renal reducida o una excreción urinaria elevada de albúmina. La estimación a partir de la creatinina sérica de la filtración glomerular (fórmula MDRD, que requiere edad, sexo y raza) o el aclaramiento de creatinina (fórmula de Cockcroft-Gault, que también requiere el peso corporal) ha de ser un procedimiento sistemático. En todos los hipertensos debe buscarse proteinuria mediante una tira reactiva. En los pacientes con una tira reactiva negativa ha de determinarse la presencia de una albuminuria de bajo grado (oligoalbuminuria) en una muestra de orina puntual y en relación con la excreción urinaria de creatinina.
4. **Fondo de ojo:** la exploración del fondo de ojo sólo se recomienda en caso de hipertensión intensa. Las alteraciones retinianas leves son, en gran medida, inespecíficas, salvo en los pacientes jóvenes. Hemorragias, exudados y edema de papila, que sólo están presentes en la hipertensión intensa, se asocian a un mayor riesgo CV.
5. **Cerebro:** en los hipertensos no son infrecuentes los infartos cerebrales asintomáticos, infartos lagunares, microhemorragias y lesiones de la sustancia blanca, que pueden detectarse mediante RM o TC. Su disponibilidad y coste no permite el uso indiscriminado de estas técnicas. En los ancianos hipertensos, las pruebas cognitivas ayudan a detectar un deterioro cerebral inicial.

En la Tabla 4 se resumen la disponibilidad, el valor pronóstico y el coste de los métodos para detectar una lesión orgánica subclínica.

de sobrecarga ventricular (indicativa de un riesgo más intenso) [187], isquemia, defectos de conducción y arritmias, incluida fibrilación auricular, que no son infrecuentes en los ancianos hipertensos. Un electrocardiograma Holter se encuentra indicado en la hipertensión arterial cuando pretenden detectarse arritmias o episodios isquémicos. También aporta datos de una variabilidad reducida de la frecuencia cardíaca, lo que puede suceder en la hipertensión grave [72]. Sin embargo, no se ha confirmado la importancia pronóstica negativa de esta observación, aunque sí se ha comprobado en la insuficiencia cardíaca y tras un infarto de miocardio [197-199].

Aunque no exenta de limitaciones técnicas (variabilidad entre observadores, imágenes de baja calidad en los obesos y los sujetos con neumopatías obstructivas, etc.), la ecocardiografía es más sensible que la electrocardiografía en el diagnóstico de la hipertrofia del ventrículo izquierdo [200] y la predicción del riesgo cardiovascular [188] y puede ayudar a lograr una estratificación más exacta del riesgo global y a determinar el tratamiento [194]. La evaluación adecuada comprende determinaciones del tabique interventricular, espesor de la pared posterior del ventrículo izquierdo y diámetro telediastólico, con cálculo de la masa del ventrículo izquierdo con arreglo a las fórmulas actuales [201]. Aunque la relación entre índice de masa del ventrículo izquierdo y riesgo cardiovascular es continua, se emplean mucho unos umbrales de 125 g/m^2 en los varones y 110 g/m^2 en las mujeres para las estimaciones conservadoras de la hipertrofia del ventrículo izquierdo. La hipertrofia concéntrica (cociente entre pared y radio de $0,42$ con aumento de la masa del ventrículo izquierdo) [202], la hipertrofia excéntrica (aumento de la masa del ventrículo izquierdo con cociente entre pared y radio $< 0,42$) y el remodelado concéntrico (cociente entre pared y radio $\geq 0,42$ con masa del ventrículo izquierdo normal) predicen una mayor incidencia de enfermedad cardiovascular, aunque se ha comprobado de manera sistemática que la hipertrofia concéntrica es la situación que incrementa de una forma más notable el riesgo [203,204].

Además, la ecocardiografía ofrece un medio de evaluar la función sistólica del ventrículo izquierdo; se han propuesto la fracción de eyección, así como el acortamiento fraccional endocárdico y de la porción media de la pared, como otros posibles factores predictivos de los episodios cardiovasculares [205,206]. El llenado diastólico del ventrículo izquierdo (una medida de la denominada "función diastólica") también puede evaluarse mediante una determinación Doppler del cociente entre las ondas E y A de velocidad del flujo sanguíneo transmítal, del tiempo de relajación protodiastólica y del desagüe de las venas pulmonares en la aurícula izquierda [207]. También puede obtenerse información útil a partir de las imágenes de Doppler tisular a la altura del anillo mitral lateral [208].

Todas estas determinaciones tienen un notable interés actual porque ahora se reconoce que una proporción considerable (en torno al 50%) de la insuficiencia cardíaca puede explicarse por una "disfunción diastólica", con un deterioro escaso o nulo de la función sistólica, y que la denominada "insuficiencia cardíaca diastólica" es un trastorno ominoso [209]. Las alteraciones de la función diastólica son frecuentes en los hipertensos y, en los ancianos con una presión arterial elevada, es posible que se encuentre afectado al menos uno de cada cuatro [210]. Estas alteraciones pueden surgir en ausencia de anomalías de la función sistólica e incluso sin hipertrofia del ventrículo izquierdo. Hay evidencias de que la disfunción diastólica aumenta el riesgo de fibrilación auricular [211]. Asimismo, en dos estudios se ha comunicado que la disfunción diastólica predice la insuficiencia cardíaca posterior [206] y se asocia a una mayor incidencia de mortalidad global [212], aunque en otro estudio se comprobó que esta asociación no es independiente de otras covariables [213]. Por último, la ecocardiografía aporta cierta información acerca de la presencia y el grado de dilatación de la aurícula izquierda, que se relaciona con el riesgo de fibrilación auricular, enfermedad cardiovascular y muerte [214-216]. También pueden obtenerse datos relativos a defectos segmentarios de contracción de la pared del ventrículo izquierdo por isquemia o infarto previo.

Otras técnicas diagnósticas cardíacas, tales como resonancia magnética, gammagrafía cardíaca, prueba de esfuerzo y coronariografía, se reservan para indicaciones concretas. Una radiografía torácica representa otra modalidad diagnóstica útil, cuando la disnea es el síntoma de consulta o se busca información acerca de las arterias intratorácicas de gran calibre o la circulación pulmonar, si bien, en general, las radiografías de tórax son una técnica convencional obsoleta para identificar la cardiopatía hipertensiva.

Durante los últimos años ha crecido el interés en la posibilidad de evaluar el grado de fibrosis cardíaca a fin de mejorar la capacidad de que el aumento de la masa del ventrículo izquierdo sirva para predecir el resultado. Se han utilizado técnicas basadas en la reflectancia de las imágenes de ecografía cardíaca [217,218]: es posible que las variaciones cíclicas de la señal de retrodispersión reflejen más en cierta medida las propiedades contráctiles del miocardio que el contenido en colágeno, en tanto que la ecorreflectancia se correlaciona más directamente con la fibrosis medida histológicamente. La ecorreflectancia ha puesto de manifiesto que la constitución tisular de la hipertrofia del ventrículo izquierdo puede variar y que los fármacos que favorecen su regresión pueden diferir en lo que se refiere a reducir la fibrosis [219]. Hasta ahora, la determinación más exacta de la constitución del tejido cardíaco se logra mediante resonancia magnética, cuyo coste, sin embargo, impide su uso a gran escala. También se en-

cuentan en investigación marcadores circulantes de la composición tisular de colágeno [219], aunque sólo derivan en parte del corazón.

3.6.2 Vasos sanguíneos

Se dispone de varias pruebas de cribado incruentas para identificar la estructura y función anormal de las arterias de gran calibre en la hipertensión arterial. Se ha comprobado que la exploración ecográfica de las arterias carótidas con determinación del espesor de la íntima-media (EIM) o la presencia de placas predicen la aparición de ictus e infartos de miocardio [190-193]. La relación entre el EIM de la carótida y los episodios cardiovasculares es continua, aunque en las arterias carótidas primitivas puede tomarse un EIM > 0,9 mm como una estimación conservadora de anomalías existentes. Es probable que los estudios eco-gráficos limitados a las arterias carótidas primitivas (una localización infrecuente de la aterosclerosis) midan exclusivamente la hipertrofia vascular, en tanto que la evaluación de la aterosclerosis también precisa un estudio de las bifurcaciones o carótidas internas, donde son más frecuentes las placas [220-222]. La presencia de una placa puede identificarse por un EIM > 1,3 o 1,5 mm o por un aumento focal del espesor de 0,5 mm o del 50% con respecto al valor del EIM circundante [220-222]. Hay evidencias de que, en los hipertensos sin tratamiento y sin lesión de órganos vulnerables en exploraciones sistemáticas, estas alteraciones son frecuentes y, por tanto, la exploración ecográfica de la carótida detecta a menudo una lesión vascular y hace que la estratificación del riesgo sea más exacta [194]. Asimismo, es posible que un índice de PA en el tobillo-brazo < 0,9, utilizando una unidad Doppler de onda continua y un manómetro de presión arterial, indique la existencia de datos de lesión arterial. Un índice de PA en el tobillo-brazo bajo señala una arteriopatía periférica y, en general, una aterosclerosis avanzada [56], mientras que las determinaciones del EIM de la carótida pueden detectar cambios más precoces [220]. No obstante, un índice de tobillo-brazo reducido guarda relación con la aparición de angina, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, necesidad de cirugía de derivación coronaria, ictus, cirugía carotídea y vascular periférica [15,223-226] y, en los pacientes con enfermedad de varios vasos coronarios, confiere un riesgo adicional [227].

Durante los 10 últimos años, se han recopilado evidencias abundantes de la rigidez de las arterias de gran calibre y del fenómeno de reflexión de ondas, que se han identificado como los determinantes fisiopatológicos más importantes de la hipertensión sistólica aislada y los aumentos de la presión diferencial [228]. La determinación de la rigidez arterial mediante las variaciones del diámetro vascular en relación con los cambios de la presión arterial es compleja y no resulta apropiada para la práctica clínica habitual. Por otro lado, la determinación

de la velocidad de la onda del pulso carotídeo-femoral ofrece una evaluación incruenta exhaustiva de la rigidez arterial, que es suficientemente sencilla y exacta para poder considerarla un procedimiento diagnóstico [28]. Esto se debe a que se ha comprobado que esta medida tiene un valor predictivo independiente de la mortalidad global y la morbilidad de origen cardiovascular, los episodios coronarios y los ictus en los pacientes con hipertensión esencial no complicada [54,55,229,230]. Aunque la relación entre rigidez aórtica y episodios es continua, se ha propuesto un umbral > 12 m/s como una estimación conservadora de alteraciones significativas de la función aórtica en los hipertensos de edad madura. Aunque es posible que un uso clínico más generalizado de las determinaciones de velocidad de la onda del pulso e índice de potenciación añada más exactitud a la evaluación de la lesión arterial, la disponibilidad de estas técnicas se encuentra limitada en gran medida a centros de investigación.

Según se aprecia en la Tabla 4, no puede respaldarse el uso clínico de varios métodos más de detección de la lesión orgánica vascular por diversos motivos. Puede medirse un incremento del cociente entre pared y luz de arterias de pequeño calibre en los tejidos subcutáneos obtenidos mediante biopsias glúteas. Estas determinaciones pueden poner de manifiesto alteraciones precoces en la diabetes y la hipertensión arterial [231-234] y tienen un valor predictivo de la morbimortalidad de origen cardiovascular [235], aunque la naturaleza invasora del método no lo hace adecuado para uso general. También se ha validado de manera prospectiva el aumento del calcio coronario cuantificado mediante tomografía computarizada cardíaca de alta resolución como factor predictivo de enfermedad cardiovascular [236], aunque su disponibilidad limitada y el coste elevado de los equipos necesarios son problemas serios. La disfunción endotelial predice la evolución en varias enfermedades cardiovasculares [237,238], aunque los datos relativos a la hipertensión arterial aún son bastante escasos [239]. Asimismo, las técnicas disponibles para investigar la capacidad de respuesta endotelial a diversos estímulos son invasoras, laboriosas y llevan mucho tiempo. Por último, aún no se han normalizado los métodos y no existe certeza respecto a si la función endotelial evaluada en un órgano es representativa de otros lechos vasculares. Por tanto, en la actualidad no puede aconsejarse la evaluación de la función endotelial como útil en la valoración clínica de los pacientes hipertensos. Sin embargo, los estudios actuales sobre marcadores circulantes de la actividad endotelial, así como sobre progenitores de células endoteliales, son prometedores [240] y es posible que en un futuro se disponga de pruebas o marcadores más sencillos de disfunción o lesión endotelial. Este hecho podría favorecer la evaluación prospectiva de su importancia pronóstica a mayor escala y un uso clínico más generalizado.

3.6.3 Riñón

El diagnóstico de lesión renal por hipertensión arterial se basa en la observación de una función renal reducida o la detección de una excreción urinaria elevada de albúmina [241]. Ahora se clasifica la insuficiencia renal con arreglo a la filtración glomerular estimada mediante la fórmula MDRD abreviada, que requiere edad, sexo, raza y creatinina sérica [52]. Los valores de filtración glomerular estimada por debajo de $60 \text{ ml/min} \cdot 1,73 \text{ m}^2$ indican una nefropatía crónica en estadio 3, en tanto que los situados por debajo de $30 \text{ y } 15 \text{ ml/min} \cdot 1,73 \text{ m}^2$ señalan una nefropatía crónica en estadio 4 y 5, respectivamente [242]. La otra fórmula (la denominada fórmula de Cockcroft-Gault) permite estimar el aclaramiento de creatinina y se basa en edad, sexo, peso corporal y creatinina sérica [51]. Esta fórmula es válida en el intervalo $> 60 \text{ ml/min}$, pero sobrevalora el aclaramiento de creatinina en la nefropatía crónica en estadio 3 a 5 [242]. Ambas fórmulas ayudan a detectar una insuficiencia renal leve ante unos valores de creatinina sérica que aún se encuentran dentro de los límites normales [242]. A partir del incremento de la concentración sérica de cistatina C también puede deducirse una reducción de la filtración glomerular y un aumento del riesgo cardiovascular [243].

En ocasiones se produce una pequeña elevación de la creatinina sérica (hasta del 20%) cuando se instaura o potencia el tratamiento antihipertensivo, aunque este hecho no debe tomarse como un signo de deterioro renal progresivo. Con frecuencia se observa hiperuricemia en los hipertensos sin tratamiento (especialmente en caso de preeclampsia) y también se ha comprobado que se correlaciona con un flujo sanguíneo renal reducido y la presencia de nefrosclerosis [244].

Mientras que una concentración elevada de creatinina sérica o una filtración glomerular estimada (o aclaramiento de creatinina) baja apunta a una reducción de la filtración glomerular, un aumento de la excreción urinaria de albúmina o proteínas apunta a una alteración de la barrera de filtración glomerular. Se ha comprobado que la oligoalbuminuria (véase la Tabla 2) sirve para predecir la aparición de una nefropatía diabética manifiesta en los diabéticos tipo 1 y 2 [245], en tanto que la presencia de proteinuria manifiesta indica generalmente la existencia de una lesión parenquimatosa renal establecida [246]. En los hipertensos diabéticos y no diabéticos se ha comprobado que la oligoalbuminuria, incluso por debajo de los valores umbral considerados en la actualidad [247], permite predecir los episodios cardiovasculares [178-186,248] y en varios estudios se ha comunicado una relación continua entre la mortalidad de origen cardiovascular, así como no cardiovascular, y los cocientes urinarios de proteínas/creatinina $\geq 3,9 \text{ mg/g}$ en los varones y $7,5 \text{ mg/g}$ en las mujeres [185,186]. Por tanto, el término oligoalbuminuria puede resultar engañoso (también porque sugiere falsamente una lesión poco importante) y, en teoría, debería

sustituirse por el de “albuminuria de bajo grado” [248]. La oligoalbuminuria puede medirse a partir de muestras puntuales de orina (no se recomiendan las muestras de orina recogidas durante 24 horas o por la noche debido a la inexactitud de la obtención de muestras urinarias) mediante una indización de la concentración urinaria de albúmina con respecto a la de creatinina [242]. Los análisis clásicos con tira reactiva detectan albuminuria por encima de 300 mg/g de creatinina y el análisis con tira reactiva de “oligoalbuminuria”, por encima de 30 mg/g de creatinina. Se encuentran en investigación tiras reactivas sensibles para el intervalo inferior de albuminuria de bajo grado.

En conclusión, la observación de insuficiencia renal en un hipertenso, expresada en forma de alguna de las anomalías mencionadas anteriormente, es frecuente y constituye un factor predictivo muy potente de futuros episodios cardiovasculares y muerte, incluso en los pacientes tratados [179,249-253]. Por consiguiente, se recomienda calcular la filtración glomerular y buscar la presencia de proteinuria (con tira reactiva) en todos los hipertensos. En los pacientes con un análisis negativo con tira reactiva también debe determinarse la albuminuria de bajo grado en orina puntual con uno de los métodos comerciales validados al menos dos veces en ocasiones independientes. La albuminuria ha de ponerse en relación con la excreción urinaria de creatinina, con aplicación de criterios específicos según el sexo.

3.6.4 Fondo de ojo

En comparación con el decenio 1930-1940, momento en que Keith, Wagener y Barker clasificaron las alteraciones retinianas hipertensivas en cuatro grados [254], la mayoría de los hipertensos actuales consultan al comienzo de la evolución de su enfermedad, por lo que muy rara vez se observan hemorragias y exudados (grado 3), por no mencionar el edema de papila (grado 4). Por el contrario, las alteraciones retinianas de grado 1 (estrechamiento arteriolar de naturaleza focal o general) y 2 (cruces arteriovenosos) se notifican con mucha mayor frecuencia que los marcadores de lesión orgánica con importancia clínica documentada (hipertrofia del ventrículo izquierdo, placas carotídeas y oligoalbuminuria) [255], si bien se ha puesto en duda la capacidad de utilizar con fines pronósticos estos grados más leves de retinopatía detectados en el análisis del fondo de ojo [255-257]. Esto obedece a que estas alteraciones parecen, en gran medida, anomalías arteriales inespecíficas, salvo quizás en los pacientes jóvenes, en los que la desviación de una retina totalmente normal debe plantear preocupación. En comparación, las alteraciones retinianas de grado 3 y 4 se asocian a un mayor riesgo de episodios cardiovasculares [258,259]. Se han desarrollado y estudiado métodos más selectivos para investigar objetivamente la lesión ocular en la hipertensión arterial [260]. Por ejemplo, las fotografías retinianas digitalizadas pueden analizarse con un programa semiau-

tomático para cuantificar propiedades geométricas y topológicas del árbol arteriolar y venular. Este método ha identificado alteraciones topológicas relacionadas con la hipertensión de la vasculatura retiniana [261] y ha revelado que el estrechamiento arteriolar y venular retiniano puede preceder al desarrollo de la hipertensión arterial [262,263]. Sin embargo, su uso aún se encuentra limitado principalmente a contextos de investigación.

3.6.5 Cerebro

En los pacientes que han sufrido un ictus, las técnicas de imagen permiten un mejor diagnóstico de la existencia, naturaleza y localización de una lesión [264,265]. La tomografía computarizada (TC) craneal es la técnica convencional para el diagnóstico de un ictus, aunque, con la excepción de la identificación inmediata de una hemorragia intracraneal, la TC se está viendo sustituida de manera gradual por técnicas de resonancia magnética (RM). La RM ponderada por difusión puede identificar una lesión isquémica en cuestión de minutos después de una oclusión arterial. Asimismo, la RM, especialmente en secuencias de recuperación-inversión con atenuación de líquidos (FLAIR), es muy superior a la TC en lo que se refiere a descubrir infartos cerebrales asintomáticos, que en la inmensa mayoría de los casos son pequeños y profundos (infartos lagunares). Varios estudios han revelado que los infartos cerebrales asintomáticos pequeños, las microhemorragias y las lesiones de la sustancia blanca detectados mediante RM no son infrecuentes en la población general [266,267] y que su prevalencia aumenta con la edad y la hipertensión arterial, así como que se asocian a un mayor riesgo de ictus, deterioro cognitivo y demencia [267-269]. Los factores de disponibilidad y coste no permiten un uso generalizado de la RM en la evaluación de los ancianos hipertensos, aunque en todos los hipertensos con trastornos nerviosos y, especialmente, con pérdida de memoria, deben buscarse infartos cerebrales asintomáticos. Dado que los trastornos cognitivos en los ancianos guardan relación, al menos en parte, con la hipertensión arterial [270-272], en la evaluación clínica de los ancianos hipertensos han de utilizarse las pruebas de valoración cognitiva oportunas.

4. Evidencia a favor del tratamiento de la hipertensión arterial

4.1 Introducción

Las recomendaciones acerca del tratamiento de la hipertensión arterial van precedidas aquí de algunas consideraciones sobre la solidez de las evidencias disponibles en relación con los efectos beneficiosos asociados al tratamiento antihipertensivo, así como con los efectos beneficiosos comparativos de los diversos grupos de fármacos. Hay consenso en que los ensayos aleatorizados extensos en los que se miden episodios mortales y no mortales representan el tipo más sólido de evidencias disponibles. No obstante, con frecuencia se reconoce que los ensayos

terapéuticos aleatorizados basados en episodios también cuentan con limitaciones [3,273,274].

Entre ellas figuran la necesidad de seleccionar a ancianos o pacientes, por lo demás, de alto riesgo a fin de maximizar el número de episodios recogidos y, por tanto, la potencia de los ensayos, lo que supone que rara vez están representados pacientes no complicados, más jóvenes y de riesgo más bajo, con la consecuencia desafortunada de que se dispone de poca información directa sobre los efectos beneficiosos del tratamiento en un sector amplio de la población hipertensa. Asimismo, los programas terapéuticos de ensayos divergen a menudo de la práctica terapéutica habitual porque los fármacos que se asignan aleatoriamente al comienzo de un ensayo se continúan administrando incluso en ausencia de efectos reductores de la presión arterial, mientras que, en la práctica, los médicos normalmente no siguen prescribiendo fármacos que no resultan eficaces; por consiguiente, en los ensayos, pero no en la práctica, los efectos beneficiosos que aparecen en los sujetos sensibles al tratamiento asignado se ven diluidos por la ausencia de ellos en los que no muestran respuesta.

Quizá la limitación más importante sea la duración necesariamente breve de un ensayo (en la mayoría de los casos, de 4 a 5 años), en tanto que la esperanza de vida adicional y, en consecuencia, la expectativa de duración del tratamiento para los hipertensos de edad madura es de 20 a 30 años. Los efectos terapéuticos beneficiosos a largo plazo, así como las diferencias en los efectos beneficiosos entre diversos grupos de fármacos, se han investigado hace poco prolongando la observación de los pacientes tras finalizar los ensayos [275,276], aunque esto sólo puede hacerse de manera no controlada, lo que limita el valor de los resultados.

Otro método de evaluación de los efectos beneficiosos del tratamiento consiste en utilizar criterios de valoración intermedios, como la lesión orgánica subclínica. Las evidencias procedentes de estudios en los que se han utilizando estos criterios de valoración no tienen el mismo peso que las basadas en criterios de valoración "objetivos" (infartos de miocardio o ictus mortales o no mortales y mortalidad de origen cardiovascular o global). Sin embargo, evidencias importantes demuestran que varias medidas de lesión orgánica subclínica tienen un valor predictivo intenso de episodios mortales y no mortales posteriores y que las variaciones provocadas por el tratamiento de la proteinuria y la hipertrofia del ventrículo izquierdo ecocardiográfica o electrocardiográfica son predictivas de una reducción de los criterios de valoración "objetivos" (véanse las Secciones 3.6 y 4.5). Esto, junto con la sencilla consideración de que no pueden aparecer episodios en un sistema cardiovascular sano, sino que siempre deben estar precedidos de alteraciones en la estructura o función orgánica, hace que este abordaje sea

útil y, por tanto, se ha tenido en cuenta la información obtenida en los ensayos en que se ha empleado la lesión orgánica como criterio de valoración. De manera análoga, una estrategia útil para ampliar las evidencias del efecto beneficioso del tratamiento en una escala temporal más prolongada consiste en emplear como criterio de valoración la incidencia o el empeoramiento de las enfermedades con consecuencias pronósticas adversas, tales como diabetes, trastornos metabólicos y nefropatía terminal. La nefropatía terminal se relaciona con un incremento llamativo del riesgo cardiovascular [186,277] y, de hecho, se ha utilizado como criterio de valoración en varios ensayos terapéuticos. La diabetes de nueva aparición también está empleándose como criterio de valoración intermedio y su valor predictivo se comenta en profundidad en la Sección 4.5.5.

Por último, siempre que ha sido útil, la información aportada por los metaanálisis ha recibido la atención debida, aunque no se ha considerado que los metaanálisis representen necesariamente el grado más alto de evidencia. De hecho, aunque los metaanálisis tienen una mayor potencia estadística que los ensayos individuales y pueden aportar determinaciones medias útiles de los efectos del tratamiento, también cuentan con limitaciones. Por definición, se trata de análisis *post-hoc*, es habitual que la elección de los ensayos a incluir sea arbitraria y los ensayos incluidos no son homogéneos y presentan diferencias no siempre susceptibles de evaluación mediante pruebas estadísticas. Por consiguiente, los datos de los metaanálisis se han revisado de manera crítica, al igual que el resto de fuentes de información.

4.2 Ensayos basados en episodios en los que se ha comparado un tratamiento activo con placebo

Los ensayos aleatorizados y controlados con placebo en que se han investigado los efectos beneficiosos de la reducción de la presión arterial han sido numerosos y han deparado resultados inequívocos [278-291]. Se han incluido en varios metaanálisis que se basan en un número extraordinariamente elevado de pacientes [10,292-299]. Los resultados pueden resumirse de la manera siguiente: 1) el tratamiento antihipertensivo se traduce en reducciones significativas de la morbilidad de origen cardiovascular a la vez que ejerce un efecto menos significativo sobre la mortalidad global; 2) el efecto beneficioso también puede observarse a edades más avanzadas, incluidos pacientes con hipertensión sistólica aislada; 3) la reducción proporcional del riesgo cardiovascular es semejante en ambos sexos y el tratamiento tiene un efecto beneficioso en las poblaciones de raza blanca, asiática y negra, lo que indica que está presente en diversos grupos étnicos; 4) con respecto a los episodios con especificidad etiológica, el tratamiento antihipertensivo se acompaña de una reducción importante del riesgo de ictus mortales o no mortales (cerca del 30%-40%), aunque también se reducen los episodios

coronarios, si bien en menor grado (20%). Por último, parece que el tratamiento provoca una reducción importante de la incidencia de insuficiencia cardíaca.

En los metaanálisis de ensayos controlados con placebo también se ha abordado por separado el efecto del tratamiento iniciado con diferentes fármacos, aunque las comparaciones son difíciles debido a las diferencias variables en la presión arterial entre los tratamientos activos y con placebo en los diversos ensayos. Sin embargo, los resultados globales revelan un efecto beneficioso sobre la morbilidad de origen cardiovascular, así como sobre los episodios con especificidad etiológica, cuando se administró un diurético tiazídico o un betabloqueante como primer fármaco. No obstante, también se han constatado efectos beneficiosos cuando se inició el tratamiento con un antagonista del calcio o inhibidor de la ECA [292,293].

La demostración de los efectos beneficiosos de la reducción de la presión arterial ha hecho que sea éticamente inaceptable realizar ensayos controlados con placebo con arreglo al diseño precedente, es decir, con un grupo placebo sin tratamiento. Por este motivo, en ensayos más recientes se ha comparado el fármaco en investigación con placebo en grupos de pacientes ya tratados con otros antihipertensivos. Se han obtenido así evidencias adicionales del efecto beneficioso de diversos antihipertensivos y también ha documentado que el efecto beneficioso puede ser considerable incluso cuando las reducciones de la presión arterial son pequeñas y la presión arterial inicial se encuentra por debajo del límite tradicional que define la hipertensión. En el estudio HOPE en pacientes de riesgo cardiovascular alto (en su mayor parte, debido a antecedentes de infarto de miocardio) y, por tanto, tratados con varios fármacos, la administración de ramipril provocó una reducción modesta de la presión arterial (en torno a 3 mm Hg de presión arterial sistólica) y una disminución clara (-22%) de la incidencia de episodios cardiovasculares en comparación con el grupo placebo [300]. En el estudio FEVER se comparó el antagonista del calcio felodipino con placebo en hipertensos de riesgo moderado cuya presión arterial se había reducido a menos de 160/90 mm Hg con el tratamiento de fondo [301]. En el grupo de felodipino en que la presión arterial alcanzó valores algo más bajos que en el grupo placebo (-3,5/-1,5 mm Hg), la incidencia de todos los criterios de valoración cardiovasculares se redujo de manera significativa en cerca de un 28%. En el estudio EUROPA [302], en pacientes con enfermedad coronaria (y, por tanto, con un tratamiento de fondo múltiple), la disminución de la presión arterial (-5/-2 mm Hg) con un inhibidor de la ECA (perindopril con posible adición de indapamida) se acompañó de efectos cardiovasculares beneficiosos en comparación con placebo, con independencia del valor basal de presión arterial. En el estudio ACTION en

pacientes con angina de pecho, una reducción modesta de la presión arterial obtenida con nifedipino de liberación lenta, además de otros fármacos, también disminuyó la incidencia de episodios cardiovasculares en comparación con placebo, aunque sólo en el subgrupo con hipertensión arterial basal [303,304]. También se observó una reducción de los episodios cardiovasculares en el estudio CAMELOT en pacientes coronarios tratados en los que la adición de amlodipino redujo la presión arterial en pocos mm Hg en comparación con placebo [305]. De manera sorprendente, otro ensayo efectuado en pacientes coronarios y con diferencias semejantes de presión arterial en el que se comparó un inhibidor de la ECA con placebo no logró demostrar ningún efecto beneficioso [306].

Se ha utilizado una estrategia parecida para estudiar fármacos más modernos, como antagonistas del receptor de la angiotensina. En el estudio SCOPE [307] en hipertensos ancianos (edad > 70 años), el antagonista del receptor de la angiotensina candesartán, administrado con frecuencia además de un diurético, redujo la presión arterial de forma moderada más que placebo, administrado también con frecuencia además de un tratamiento convencional basado en diuréticos (diferencia de 3,2/1,6 mm Hg), con un descenso concomitante significativo de los ictus no mortales. En los estudios RENAAL e IDNT en hipertensos con diabetes tipo 2 y nefropatía, la adición de los antagonistas del receptor de la angiotensina losartán [308] e irbesartán [309] además de varios antihipertensivos disminuyó el ritmo de progresión de la nefropatía (criterio de valoración principal), mientras que no se apreciaron efectos beneficiosos significativos sobre la mayoría de los criterios de valoración cardiovasculares secundarios, para cuya evaluación, no obstante, estos estudios no contaban con la potencia suficiente. A pesar de ello, al combinar estos dos estudios en un metaanálisis, se constató una reducción significativa de la morbilidad de origen cardiovascular en el grupo de tratamiento con antagonistas del receptor de la angiotensina [310]. Por tanto, puede llegarse a la conclusión de que la disminución de la presión arterial con los antagonistas del receptor de la angiotensina también resulta beneficiosa.

4.3 Ensayos basados en episodios en los que se ha comparado una reducción más y menos intensa de la presión arterial

La mayor parte de la información disponible sigue fundamentándose en el ensayo más extenso de este tipo, el estudio HOT [311], aunque también se cuenta con otros datos procedentes de ensayos más pequeños, en su mayor parte en pacientes diabéticos. Los datos de cinco ensayos efectuados en unos 22.000 pacientes se han incluido en metaanálisis de colaboración BPLTT (*Blood Pressure Lowering Treatment Trialists*) [292,296], cuyos resultados han revelado efectos beneficiosos significati-

vos de una reducción más intensa de la presión arterial en lo que se refiere a ictus y episodios cardiovasculares importantes, especialmente en los diabéticos. También puede obtenerse más información a partir de ensayos controlados con placebo recientes (véase anteriormente), en los que el grupo placebo recibió con frecuencia un tratamiento antihipertensivo algo menos intensivo. Por último, algunos ensayos, como el HDFP [312], en el que se compararon regímenes de tratamiento activo de diferente intensidad y no se alcanzaron presiones arteriales equivalentes en los grupos de tratamiento, aportan cierta evidencia indirecta. Prácticamente siempre, una presión arterial más baja se acompañó, como mínimo, de una tendencia a un menor número de ictus (véase la Sección 4.4).

4.4 Ensayos basados en episodios en los que se han comparado diferentes tratamientos activos

Tras la publicación de la guía de 2003 de la ESH/ESC, la colaboración BPLTT publicó un metaanálisis extenso de ensayos en los que se habían comparado regímenes activos [220,222, 313-327] [292]. Hemos tomado este metaanálisis como base de la exposición siguiente. No obstante, también comentamos los resultados de ensayos más recientes no incluidos en el metaanálisis BPLTT y analizamos de manera crítica algunos de los problemas inherentes a muchos de estos ensayos, así como a los diversos tipos de análisis [328,329].

De hecho, estos estudios aportan información importante acerca de la eficacia relativa de los diversos grupos de antihipertensivos, aunque con frecuencia se dificulta su interpretación clara por la incapacidad de alcanzar unos valores equiparables de presión arterial con los diferentes tratamientos. Hay que admitir que las diferencias son a menudo pequeñas, si bien incluso unas diferencias pequeñas de presión arterial pueden acompañarse de diferencias importantes en el resultado [273,274], y el ajuste estadístico es una manera imperfecta de hacer frente a la incapacidad de cumplir un requisito del protocolo. Los metaanálisis de regresión pueden aportar información que tiene en cuenta las diferencias en los efectos sobre la presión arterial, siempre que se sepa que la homogeneidad de los ensayos incluidos en estos análisis es incluso inferior a la de los metaanálisis clásicos. Por último, en los ensayos en que se comparan diferentes fármacos sólo se comparan, en realidad, regímenes que se iniciaron con diferentes fármacos, dado que la mayoría de los sujetos aleatorizados finaliza con un tratamiento combinado que incorpora fármacos distribuidos de manera análoga en los grupos de comparación.

4.4.1 Antagonistas del calcio frente a diuréticos tiazídicos y betabloqueantes

En un metaanálisis reciente de 9 ensayos en que se compararon antagonistas del calcio con fármacos con-

vencionales se emplearon datos de más de 68.000 pacientes [292]. En cuanto a las reducciones de la presión arterial que fueron semejantes o sólo ligeramente diferentes entre los grupos, las razones de posibilidades que expresan el posible efecto beneficioso de los antagonistas del calcio con respecto a los fármacos convencionales estuvieron próximas a la unidad y no fueron significativas en lo que se refiere a mortalidad total, mortalidad de origen cardiovascular, todos los episodios cardiovasculares e infartos de miocardio. Los antagonistas del calcio ofrecieron una protección algo mejor contra los ictus, pero presentaron una capacidad reducida, en comparación con el tratamiento convencional, de proteger contra la aparición de insuficiencia cardíaca. Los resultados fueron semejantes cuando se analizó por separado a pacientes diabéticos y no diabéticos [296]. Más recientemente, el estudio ASCOT ha agregado nueva información sobre la eficacia comparativa del tratamiento iniciado con un antagonista del calcio (amlodipino) o un fármaco convencional [330]. El estudio INVEST, no incluido en el metaanálisis, también reveló una incidencia equivalente de episodios cardiovasculares en los pacientes con cardiopatía coronaria en que se inició el tratamiento con un antagonista del calcio (verapamilo, combinado a menudo con un inhibidor de la ECA) o un betabloqueante (atenolol, combinado a menudo con un diurético) [331]. El tratamiento basado en amlodipino provocó una reducción ligeramente mayor de la presión arterial, acompañada de una disminución significativa de los ictus y la mortalidad de origen cardiovascular y global. Al igual que en la mayor parte de los ensayos, la mayoría de los pacientes de ASCOT recibieron un tratamiento combinado (antagonista del calcio con inhibidor de la ECA frente a betabloqueante con diurético tiazídico).

4.4.2 Inhibidores de la ECA frente a diuréticos tiazídicos y betabloqueantes

El análisis de colaboración BPLTT comprende 6 ensayos con un total aproximado de 47.000 pacientes aleatorizados en que se compararon inhibidores de la ECA con diuréticos y betabloqueantes [292]. Las razones de posibilidades conjuntas que expresan los posibles efectos beneficiosos de los inhibidores de la ECA frente al tratamiento convencional estuvieron muy próximas a la unidad y no fueron significativas en cuanto a mortalidad total, todos los episodios cardiovasculares, mortalidad de origen cardiovascular y cardiopatía coronaria. Sin embargo, se observaron tendencias no significativas hacia una protección menos eficaz de los inhibidores de la ECA en lo que se refiere a ictus e insuficiencia cardíaca congestiva. En el metaanálisis en que se ha analizado por separado a pacientes diabéticos y no diabéticos también se han comunicado diferencias no significativas en la razón de posibilidades de episodios cardiovasculares totales y con especificidad etiológica [296].

Ha de mencionarse que los ensayos en que se han comparado inhibidores de la ECA con diuréticos no siempre han deparado resultados totalmente uniformes. En el segundo estudio australiano sobre la presión arterial [327], los hipertensos aleatorizados a un inhibidor de la ECA presentaron un número reducido de episodios cardiovasculares en comparación con los aleatorizados a diuréticos tiazídicos, aunque la diferencia fue pequeña, sólo evidente en los varones y únicamente significativa al incluir los episodios recidivantes. Por el contrario, en el estudio ALLHAT [322], los hipertensos tratados con el diurético clortalidona presentaron una incidencia semejante de cardiopatía coronaria (criterio de valoración principal) a la de los aleatorizados al inhibidor de la ECA lisinopril, si bien la insuficiencia cardíaca y los ictus fueron significativamente inferiores en el grupo tratado con el diurético (que también presentó una mayor reducción de la presión arterial).

4.4.3 Inhibidores de la ECA frente a antagonistas del calcio

Las comparaciones de estos dos grupos de fármacos, como la realizada en el metaanálisis BPLTT, se basan en un total de casi 26.000 pacientes procedentes de 6 estudios [292]. Los resultados revelan que la razón de posibilidades que expresa efectos beneficiosos relativos de los dos regímenes está próxima a la unidad y no es significativa en cuanto a episodios coronarios totales, mortalidad de origen cardiovascular, mortalidad total y cardiopatía coronaria. Por otro lado, la protección contra los ictus fue significativamente más eficaz con los antagonistas del calcio, en tanto que la protección contra la insuficiencia cardíaca fue mejor con los inhibidores de la ECA.

4.4.4 Antagonistas del receptor de la angiotensina frente a otros fármacos

En cinco ensayos se han comparado antagonistas del receptor de la angiotensina con otros antihipertensivos. Los diferentes fármacos de comparación utilizados dificultan el metaanálisis de estos estudios. En el estudio LIFE [332] en más de 9.000 hipertensos con hipertrofia del ventrículo izquierdo electrocardiográfica, la presión arterial media se redujo en un mismo grado en los grupos en que se inició el tratamiento con losartán o el betabloqueante atenolol. Durante los aproximadamente 5 años de seguimiento, los pacientes tratados con losartán presentaron una reducción significativa de los episodios cardiovasculares importantes (criterio de valoración principal) del 13%, sin diferencias en la incidencia de infartos de miocardio, aunque con una diferencia del 25% en la de ictus. También se ha comunicado una reducción significativa de los ictus no mortales (aunque no del criterio de valoración principal) en los ancianos del estudio SCOPE, en el que candesartán disminuyó la presión arterial algo más que placebo y el tratamiento habitual [307]. En el estudio MOSES [333] en cerca de

1.500 hipertensos con un episodio cerebrovascular previo, se realizó una comparación del tratamiento iniciado con eprosartán o el antagonista del calcio nitrrendipino. Durante un seguimiento medio de 2,5 años y para una disminución semejante de la presión arterial, los episodios cardiovasculares fueron significativamente menores en los tratados con eprosartán, mientras que se constató que la incidencia de ictus sólo disminuyó cuando se tuvieron en cuenta los ictus recidivantes en el mismo paciente. En el estudio JIKEY HEART [334] en más de 3.000 japoneses hipertensos tratados de alto riesgo debido a la coexistencia de cardiopatía coronaria, insuficiencia cardíaca, diabetes o varios factores de riesgo, la adición de valsartán redujo la presión arterial de 139/81 a 132/78 mm Hg. Durante un período de tratamiento de 3 años, esto se acompañó de una reducción pronunciada de la incidencia de ictus (40%) en comparación con el grupo en que sólo se lograron valores ligeramente mayores de presión arterial (132/78 mm Hg) mediante la adición de fármacos distintos a los antagonistas del receptor de la angiotensina. Por último, en el estudio VALUE [335] se aleatorizó a más de 15.000 hipertensos de riesgo alto al tratamiento con valsartán o el antagonista del calcio amlodipino. Durante un seguimiento de 5 años, los tratados con amlodipino presentaron un valor ligeramente inferior de presión arterial que los tratados con valsartán. La incidencia de episodios cardíacos y muertes (criterio de valoración principal) no fue significativamente diferente entre los dos grupos, pero se constató una reducción significativa de los infartos de miocardio y una tendencia no significativa hacia una incidencia inferior de ictus en el grupo de amlodipino; por otro lado, el riesgo de insuficiencia cardíaca mostró una tendencia a favor de valsartán. Los datos combinados han puesto de manifiesto que el efecto beneficioso de los antagonistas del receptor de la angiotensina en cuanto a la prevención de la insuficiencia cardíaca es especialmente intenso en los diabéticos, aunque el número de observaciones es pequeño [296].

Hace poco se ha afirmado que los antagonistas del receptor de la angiotensina aportarían una menor protección contra el infarto de miocardio que otros antihipertensivos [336]. Sin embargo, este hecho no se ha confirmado en metaanálisis exhaustivos publicados recientemente, que revelan que la incidencia de infartos de miocardio es parecida a la que aparece con otros fármacos [337,338]. No obstante, no se dispone de comparaciones directas entre los efectos beneficiosos globales y con especificidad etiológica de los antagonistas del receptor de la angiotensina y los inhibidores de la ECA (es decir, los grupos que contrarrestan expresamente las influencias cardiovasculares del sistema renina-angiotensina) en la hipertensión arterial; esto hace que los resultados de un ensayo extenso que se encuentra en curso en pacientes normotensos e hipertensos de riesgo alto aleatorizados a ramipril o telmisartán (ONTARGET) sean de capital importancia [339].

Los ensayos aleatorizados comparativos en pacientes con insuficiencia cardíaca o después de un infarto de miocardio y con disfunción del ventrículo izquierdo revelan diferencias no significativas entre los tratamientos en la incidencia de ictus, episodios coronarios importantes e insuficiencia cardíaca en los pacientes tratados con inhibidores de la ECA o antagonistas del receptor de la angiotensina [340-342]. Un metaanálisis de regresión reciente del BPLTT indica que los antagonistas del receptor de la angiotensina ejercen el mismo efecto beneficioso dependiente de la presión arterial sobre los episodios coronarios que los inhibidores de la ECA, aunque es posible que estos últimos ejerzan un pequeño efecto independiente de la presión arterial [329].

4.4.5 Ensayos con betabloqueantes

El efecto beneficioso de los betabloqueantes en comparación con el de otros antihipertensivos se ha puesto en duda hace poco a partir de los resultados de dos ensayos aleatorizados extensos, los estudios LIFE [332] y ASCOT [330]; ambos revelaron superioridad de un antagonista del receptor de la angiotensina y un antagonista del calcio, respectivamente, con respecto al tratamiento iniciado con un betabloqueante en lo que se refiere a ictus (LIFE) o ictus y mortalidad (ASCOT). Estos dos ensayos extensos han tenido una influencia notable en un metaanálisis reciente [343] en el que se llegó a la conclusión de que el tratamiento iniciado con un betabloqueante es inferior a otros en la prevención de los ictus, aunque no en la prevención de los infartos de miocardio y la reducción de la mortalidad. Basándose en un metaanálisis semejante, el *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) del Reino Unido ha recomendado el uso de betabloqueantes únicamente como antihipertensivos de cuarta línea [344]. Estas conclusiones han de valorarse con precaución, aunque también con una mente crítica. Los estudios LIFE y ASCOT se caracterizaron por un diseño que suponía el uso precoz de un tratamiento combinado, por lo que la inmensa mayoría de los pacientes aleatorizados a un betabloqueante recibieron, en realidad, una combinación de betabloqueante-tiazida. En el grupo de clortalidona del estudio ALLHAT se utilizó con frecuencia una combinación parecida [322]; en este estudio no se logró identificar inferioridad de esta combinación incluso en la prevención de los ictus. Además, en el estudio INVEST [331], una estrategia terapéutica basada en la administración inicial de un betabloqueante seguida de la adición, en la mayoría de los pacientes, de un diurético tiazídico se acompañó de una incidencia de todos los episodios cardiovasculares y con especificidad etiológica semejante a la de un tratamiento iniciado con el antagonista del calcio verapamilo seguido de la adición del inhibidor de la ECA trandolapril. Por último, un metaanálisis reciente revela que, en comparación con placebo, el tratamiento basado en un betabloqueante redujo realmente los ictus de manera significativa [297]. Esto indica que, al

menos parte de la inferioridad de la combinación de betablockante-tiazida comunicada en el estudio ASCOT, podría obedecer a una menor reducción de la presión arterial [330], especialmente de la presión arterial central [166], que sucedió en este ensayo con este régimen terapéutico.

No obstante, las combinaciones de betabloqueante-tiazida se han relacionado de manera sistemática con trastornos metabólicos y diabetes de nueva aparición (véase la Sección 4.5.5) y es posible que tengan contraindicaciones específicas en pacientes con predisposición a la diabetes. En cualquier caso, el metaanálisis antes mencionado de ensayos iniciados con betablockantes [297,343] ilustra perfectamente las dificultades inherentes a muchos estudios recientes en que el tratamiento combinado dificulta la atribución de efectos beneficiosos o perjudiciales a compuestos individuales.

4.4.6 Conclusiones

Los ensayos aleatorizados comparativos revelan que, para reducciones semejantes de la presión arterial, las diferencias en la incidencia de morbimortalidad de origen cardiovascular entre diferentes grupos de fármacos son pequeñas, lo que refuerza la conclusión de que su efecto beneficioso depende en gran medida de la propia disminución de la presión arterial. Debido a la incapacidad lamentable de varios ensayos comparativos de reducir la presión arterial en un mismo grado en los dos grupos de tratamiento activo, se ha recurrido a metaanálisis de regresión en los que se tienen en cuenta las diferencias en las presiones arteriales alcanzadas. A pesar de algunas limitaciones de este método, según se ha resumido con anterioridad, todos los metaanálisis de regresión recientes [292,328,329] subrayan la importante función de la reducción de la presión arterial en relación con todos los episodios con especificidad etiológica, con la excepción de la insuficiencia cardíaca: siempre que la presión arterial sistólica se reduce en 10 mm Hg, con independencia del fármaco utilizado, disminuyen notablemente los ictus y los episodios coronarios [328,329]. Estos metaanálisis de regresión también indican que algunos antihipertensivos ejercen ciertos efectos beneficiosos con especificidad etiológica que son independientes de la presión arterial (es decir, una disminución del criterio de valoración sin diferencias en la presión arterial), los antagonistas del calcio sobre los ictus y los inhibidores de la ECA sobre los episodios coronarios. Este efecto, sin embargo, es claramente más pequeño (5%-10%) que el efecto protector dominante ejercido por la disminución de la presión arterial. Por otro lado, los ensayos individuales y sus metaanálisis [292,296] son concordantes, en general, en lo que se refiere a comunicar una menor protección con los antagonistas del calcio que con los diuréticos/betablockantes, inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor de la angiotensina en cuanto a la prevención de la insuficien-

cia cardíaca de nueva aparición, con independencia de las posibles diferencias en la presión arterial entre los tratamientos. Se ha comentado que la insuficiencia cardíaca de nueva aparición es, con frecuencia, un diagnóstico difícil y, cuando se administran antagonistas del calcio, el diagnóstico puede verse confundido por el edema maleolar dependiente de la vasodilatación. Asimismo, es posible que fármacos tales como los diuréticos no sirvan para prevenir la insuficiencia cardíaca de nueva aparición, sino que enmascaren sus síntomas [3,345,346]. Este hecho ha dado lugar a que en ensayos recientes, como el VALUE [335], sólo se tenga en cuenta la hospitalización por insuficiencia cardíaca como criterio de valoración adecuado, lo que depara datos más convincentes de un efecto protector limitado de los antagonistas del calcio en comparación con los antagonistas del receptor de la angiotensina sobre la aparición de esta afección clínica. Resulta razonable suponer que, en la prevención de la insuficiencia cardíaca, los efectos humorales, que se ven influidos de manera diferente por los distintos antihipertensivos, desempeñan una función directa importante. No obstante, incluso en estas circunstancias, la reducción de la presión arterial sigue siendo probablemente de importancia primordial porque, en los pacientes coronarios hipertensos del estudio ACTION, una reducción de la presión arterial de 14,6/7,6 mm Hg en el grupo aleatorizado a la administración de nifedipino de liberación lenta se asoció a una disminución del 38% de la incidencia de hospitalización por insuficiencia cardíaca en comparación con placebo [304].

4.5 Ensayos aleatorizados basados en criterios de valoración intermedios

La posibilidad de diferencias con importancia clínica en los efectos beneficiosos de diversos grupos de antihipertensivos no debe evaluarse únicamente mediante ensayos basados en episodios. La lesión orgánica subclínica surge mucho antes que los episodios en el espectro continuo de la enfermedad cardiovascular y es posible que sea más sensible a acciones diferenciales específicas de los diversos antihipertensivos [274]. Por este motivo, se comentan ensayos aleatorizados en los que se ha utilizado la lesión orgánica subclínica como criterio de valoración.

4.5.1 Corazón

Muchos estudios han seguido contrastando los efectos de diversos antihipertensivos sobre la hipertrofia del ventrículo izquierdo relacionada con la hipertensión arterial, evaluada en su mayor parte determinando la masa del ventrículo izquierdo en un ecocardiograma, aunque sólo en unos pocos se han seguido criterios suficientemente estrictos para obtener información fiable. Dado que los estudios en hipertensos con hipertrofia del ventrículo izquierdo no pueden ser controla-

dos con placebo, sino que han de comparar tratamientos activos, 1) debe incluirse un número elevado de pacientes a fin de contar con potencia suficiente para detectar diferencias presumiblemente pequeñas entre los tratamientos; 2) la duración del tratamiento debe ser de 9-12 meses como mínimo; 3) la presión arterial debe reducirse por igual con los tratamientos comparados; y 4) deben tomarse precauciones especiales para evitar la regresión a la media y el sesgo de lectura en caso de que no se enmascare la secuencia de imágenes [347,348]. Debido a las limitaciones de muchos estudios, los metaanálisis no pueden ofrecer evidencias indiscutibles de ventajas de grupos farmacológicos concretos [349].

Varios estudios extensos y de diseño adecuado aportan información más fiable. Tres de estos estudios [350-352] han demostrado una regresión equivalente con inhibidores de la ECA (lisinopril, enalapril y fosinopril, respectivamente) y antagonistas del calcio (amlodipino, nifedipino y amlodipino, respectivamente), un estudio [347], una regresión equivalente con un antagonista del receptor de la angiotensina (candesartán) y un inhibidor de la ECA (enalapril), y otro estudio [353], una regresión equivalente de la masa del ventrículo izquierdo con un antagonista del calcio (lacidipino) y un betabloqueante (atenolol). Varios estudios [354-356] han revelado de manera reproducible una mayor regresión con varios antagonistas del receptor de la angiotensina (valsartán, irbesartán, losartán, respectivamente) que con un betabloqueante (atenolol en todos los estudios) y esta conclusión se ha reforzado en gran medida por el extenso subestudio ecocardiográfico LIFE (960 participantes), que confirmó una reducción significativamente mayor de la hipertrofia del ventrículo izquierdo con losartán que con atenolol [357]. En otros dos estudios extensos se han comparado una combinación fija de inhibidor de la ECA-diurético (perindopril-indapamida) con el betabloqueante atenolol o, respectivamente, el inhibidor de la ECA enalapril, aunque la mayor reducción de la masa del ventrículo izquierdo con la combinación se asoció a una mayor disminución de la presión arterial [358,359] y se correlacionó significativamente con un mayor descenso de la presión arterial central [360]. Dos estudios en los que se utilizó resonancia magnética para evaluar la masa del ventrículo izquierdo han aportado más información. En un estudio relativamente extenso [361] se constató que el antagonista de la aldosterona eplerenona y el inhibidor de la ECA enalapril fueron igual de eficaces y su combinación, más eficaz que cualquiera de ellos por separado (aunque con una mayor reducción de la presión arterial). En un estudio más pequeño se comparó el antagonista del receptor de la angiotensina telmisartán con el betabloqueante (con propiedades alfabloqueantes) carvedilol y se comunicó un efecto significativamente mayor de telmisartán, con una reducción semejante de la presión arterial durante 24 h [362].

En conclusión, la información obtenida en ensayos adecuados revela que el descenso de la presión arterial con cualquier fármaco o combinación puede acompañarse de una reducción de la masa incrementada del ventrículo izquierdo, así como que los inhibidores de la ECA, antagonistas del receptor de la angiotensina y antagonistas del calcio y, probablemente, antagonistas de la aldosterona parecen deparar una eficacia equivalente, mientras que al menos los antagonistas del receptor de la angiotensina son superiores a los betablockers. En cuanto a los diuréticos, el único estudio con la potencia estadística suficiente [363] revela una eficacia significativa de indapamida; este mismo estudio también reveló superioridad de indapamida con respecto al inhibidor de la ECA enalapril. Dado que se trata del único estudio en el que se ha comprobado que un inhibidor de la ECA no provoca una reducción de la masa del ventrículo izquierdo, no pueden extraerse conclusiones sobre la eficacia comparativa de los diuréticos frente a los inhibidores de la ECA en cuanto a la regresión de la hipertrofia del ventrículo izquierdo.

Varios estudios recientes han aportado más información clínicamente útil: en dos ensayos a largo plazo [353,357] se ha demostrado que la regresión de la hipertrofia del ventrículo izquierdo se mantiene con el transcurso del tiempo (aunque alcanza un valor máximo a los 2-3 años). En un estudio extenso como el LIFE ha podido confirmarse que una reducción de la masa del ventrículo izquierdo provocada por el tratamiento se asocia de manera significativa e independiente a una disminución de los episodios cardiovasculares importantes, ictus y mortalidad de origen cardiovascular y global [57], lo que corrobora los resultados de otros estudios observacionales a largo plazo [61,364,365].

La disponibilidad de metodologías incruentas ha despertado el interés en el componente fibrótico de la hipertrofia del ventrículo izquierdo: dos ensayos aleatorizados y controlados recientes sobre la regresión de la hipertrofia del ventrículo izquierdo [347,356] se han vuelto a analizar mediante la técnica de ecorreflectancia y han revelado que el antagonista del receptor de la angiotensina losartán es significativamente más eficaz que el betabloqueante atenolol [219] en lo que se refiere a disminuir un índice de ecorreflectancia de la fibrosis miocárdica [217,366], así como que otro antagonista del receptor de la angiotensina, candesartán, resulta igual de eficaz sobre el mismo índice que un inhibidor de la ECA, enalapril [367]. En un estudio [219], aunque no en otro [368], se constató que los índices bioquímicos de fibrosis, p. ej., propéptido del procolágeno de tipo I y III, varían en la dirección de una disminución del contenido de colágeno en los pacientes tratados con losartán, pero no con atenolol. En dos estudios comparativos disminuyeron los péptidos natriuréticos con losartán y aumentaron con atenolol [356,369], lo que indica efectos opuestos sobre la distensibilidad del ventrículo izquierdo.

También se dispone de algunos datos de efectos diferentes de diversos antihipertensivos sobre la hipertrofia del ventrículo izquierdo a partir de estudios electrocardiográficos. El estudio LIFE reveló que losartán fue significativamente más eficaz que atenolol en lo que respecta a inducir una regresión de los índices electrocardiográficos de hipertrofia del ventrículo izquierdo [370], en paralelo a lo que se comprobó en el subestudio ecocardiográfico [357]. Unos valores más bajos de hipertrofia electrocardiográfica durante el tratamiento se asociaron de manera significativa a tasas inferiores de morbimortalidad de origen cardiovascular [195]. En dos estudios más pequeños también se ha comprobado que otro antagonista del receptor de la angiotensina, irbesartán, es más eficaz que atenolol [371] y el inhibidor de la ECA enalapril más que el antagonista del calcio nisoldipino sobre los índices electrocardiográficos de hipertrofia del ventrículo izquierdo [372].

Se cuenta con mucha menos información acerca de los efectos comparativos de diferentes tratamientos antihipertensivos sobre las anomalías diastólicas que surgen con frecuencia en los pacientes hipertensos, a menudo, si bien no siempre, de forma concomitante con hipertrofia ventricular [210]. En dos estudios que revelaron una mayor reducción de la masa del ventrículo izquierdo con antagonistas del receptor de la angiotensina (losartán, irbesartán) que con atenolol no pudieron constatarse efectos diferentes de los regímenes comparados sobre índices ecocardiográficos de la función diastólica [356,373], aunque en ninguno se exigió que los pacientes reclutados tuvieran signos de anomalías diastólicas. Actualmente se encuentran en curso ensayos extensos con la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo como criterio de valoración principal.

La atención se ha centrado recientemente en la determinación ecocardiográfica del tamaño de la aurícula izquierda, como correlación frecuente con la hipertrofia del ventrículo izquierdo [374] y factor predictivo de los episodios cardiovasculares [375], en paralelo a la evidencia cada vez mayor de que los antihipertensivos ejercen efectos diferentes sobre la aparición de fibrilación auricular [376]. Dos ensayos extensos sobre la hipertensión arterial [377,378] han demostrado que los antagonistas del receptor de la angiotensina losartán y valsartán se asocian a una incidencia más baja de fibrilación auricular de nueva aparición que el betabloqueante atenolol y el antagonista del calcio amlodipino, respectivamente. En tres ensayos sobre la insuficiencia cardíaca también se ha observado una incidencia inferior de fibrilación auricular de nueva aparición al comparar el inhibidor de la ECA enalapril [379] o los antagonistas del receptor de la angiotensina candesartán [380] y valsartán [381] con placebo como tratamiento complementario. En el estudio LIFE, la disminución de la incidencia de fibrilación auricular se correlacionó con la regresión de la hipertrofia del ventrículo izquierdo [382]. En estudios más pequeños se han evaluado los efectos de los antagonistas

del receptor de la angiotensina sobre la fibrilación auricular recidivante en pacientes con episodios previos de esta arritmia. En ellos se han comunicado efectos favorables de irbesartán frente a placebo [383] y losartán frente a amlodipino [384], agregándose estos fármacos en ambos casos a amiodarona. Por tanto, existen evidencias sólidas con respecto a la fibrilación auricular de nueva aparición y menos sólidas con respecto a la fibrilación auricular recidivante a favor de los efectos beneficiosos de los antagonistas del receptor de la angiotensina en comparación con los betablockantes, antagonistas del calcio o placebo. No se dispone de datos comparativos entre antagonistas del receptor de la angiotensina e inhibidores de la ECA. En este campo, es posible que se obtenga más información a partir de ensayos específicos en curso [385].

4.5.2 Pared arterial y aterosclerosis

Las diferencias notables entre los estudios dificultan la realización de metaanálisis de los ensayos aleatorizados en que se ha utilizado el espesor de la íntima-media de la arteria carótida como criterio de valoración [386]: varios de ellos han contado con una potencia estadística insuficiente para evaluar pequeñas diferencias entre determinaciones difíciles, en otros no se han utilizado controles internos para evitar el sesgo de lectura y la regresión a la media y, por último, aquellos en que se ha empleado únicamente la carótida primitiva como criterio de valoración (índice de hipertrofia vascular) apenas pueden analizarse junto con aquellos en los que se ha utilizado un criterio de valoración combinado en el que se incluye la bifurcación o la carótida interna (un índice de aterosclerosis más fiable).

En lo que se refiere a la carótida primitiva, en tres estudios de tratamiento activo frente a placebo no pudo identificarse una mayor eficacia de los inhibidores de la ECA [387,388] ni un betablockante [389]. La comparación de diferentes regímenes antihipertensivos no ha revelado efectos diferentes de un inhibidor de la ECA frente a un diurético tiazídico [390] y sí un efecto sistemáticamente mayor de diversos antagonistas del calcio con respecto, respectivamente, a una tiazida [391], un betablockante [220,221] y un inhibidor de la ECA [392]. Por consiguiente, los datos actuales indican que los antagonistas del calcio podrían ejercer un mayor efecto sobre el engrosamiento (presumiblemente hipertrofia) de la arteria carótida relacionado con la hipertensión que otros antihipertensivos.

En cuanto al criterio de valoración combinado de engrosamiento de la íntima-media de la carótida en el que se incluye la bifurcación o la carótida interna (por consiguiente, un índice probable de aterosclerosis), algunos estudios controlados con placebo han revelado un mayor efecto del tratamiento activo con un antagonista del calcio [393], un inhibidor de la ECA [394] y un betablockante [389], lo que indica posiblemente el efecto

antiaterosclerótico de la reducción de la presión arterial. La comparación de diferentes regímenes antihipertensivos que logran las mismas cifras de presión arterial también ha puesto de manifiesto de manera sistemática mayores efectos de los antagonistas del calcio que, respectivamente, hidroclorotiazida [395], clortalidona [222] y atenolol [220,221], aunque un estudio reciente también ha demostrado un mayor efecto de un inhibidor de la ECA que de un diurético tiazídico [390]. El estudio ELSA [220,221] también ha revelado que una menor progresión del espesor de la íntima-media de la carótida combinado corre paralelo a una menor progresión y una mayor regresión del número de placas con lacidipino que con atenolol. No obstante, la composición de la pared de la carótida, investigada mediante un método de ecorreflektancia analizado histológicamente [396], no mostró variaciones significativamente diferentes con lacidipino y atenolol [397]. En conclusión, parece que hay evidencias suficientes para concluir que la progresión de la aterosclerosis carotídea puede retrasarse al disminuir la presión arterial, pero que los antagonistas del calcio tienen una mayor eficacia que los diuréticos y betabloqueantes y los inhibidores de la ECA más que los diuréticos.

Aunque se reconoce que la velocidad de la onda del pulso es un método clínico válido para evaluar la distensibilidad de las arterias de gran calibre, existen pocos estudios adecuados en los que se investiguen los efectos del propio tratamiento antihipertensivo y de diferentes regímenes antihipertensivos sobre este parámetro vascular. Muchos de los estudios han sido pequeños, no comparativos o no aleatorizados y resulta difícil concluir si la disminución descrita de la velocidad de la onda del pulso (por ende, de la rigidez) obedeció a la reducción de la presión arterial, a propiedades específicas de los fármacos empleados o a una regresión a la media.

Varios estudios pequeños, controlados con placebo y a relativamente corto plazo (sólo unas semanas), indican que, de hecho, varios antihipertensivos influyen favorablemente en la velocidad de la onda del pulso [398], si bien la disminución observada podría obedecer perfectamente a una reducción de la presión arterial. Esta conclusión se ve reforzada por un estudio reciente sobre una disminución más o menos intensa de la presión arterial, en el que sólo se identificó una reducción significativa de la velocidad de la onda del pulso en el grupo tratado de una forma más intensa [399]. Aún no está claro en gran medida si distintos fármacos ejercen efectos diferentes; cuatro estudios comparativos recientes han deparado resultados contradictorios [400-403], debido probablemente a una potencia estadística insuficiente.

4.5.3 Cerebro y función cognitiva

En un número limitado de ensayos aleatorizados sobre el tratamiento antihipertensivo se han utilizado las lesiones

cerebrales y la disfunción cognitiva como criterios de valoración [404]. En un pequeño subestudio del ensayo PROGRESS se ha evaluado el efecto de la reducción de la presión arterial sobre la progresión de la enfermedad de la sustancia blanca (resonancia magnética) y se constató una reducción significativa del volumen total medio de lesiones nuevas en el grupo en que el tratamiento con perindopril más indapamida redujo la presión arterial en 11/4 mm Hg más que con placebo [405].

Los ensayos en que se han utilizado determinaciones cognitivas como criterios de valoración han sido objeto de un metaanálisis reciente [406]. Los tres estudios efectuados en 13.143 sujetos en los que se ha utilizado el Mini-examen del estado mental para evaluar el rendimiento cognitivo [283, 407,408] revelaron una mejoría pequeña, pero significativa, con una diferencia de presión arterial (frente a placebo) de -4,8/-2,6 mm Hg. Los cinco estudios en 717 sujetos en los que se ha investigado el efecto de la reducción de la presión arterial sobre la prueba de la memoria lógica [409-413] han revelado que una reducción de la presión arterial de 3,2/1,5 mm Hg (frente a placebo) se asoció a un rendimiento significativamente mejor en los resultados de tareas inmediatas y diferidas. Por otro lado, en los cuatro estudios aleatorizados en 2.396 sujetos [409-412,414] en que se han analizado el procesamiento perceptivo y las habilidades secuenciales se ha identificado que una reducción de la presión arterial media de 17,1/7,0 mm Hg se asoció a un descenso pequeño, pero significativo, de la prueba. Por consiguiente, parece que la disminución de la presión arterial mejora el rendimiento en las pruebas de cribado de demencia y memoria, lo que respalda aún más los efectos beneficiosos del tratamiento antihipertensivo sobre la morbilidad cerebrovascular. Sin embargo, es posible que el rendimiento o procesamiento perceptivo y la capacidad de aprendizaje no se beneficien de la disminución de la presión arterial, lo que señala la posibilidad de que distintas funciones cognitivas se vean influidas de manera diferente. Ha de recalcarse que los ensayos en que no se aprecian efectos beneficiosos en las pruebas perceptivas y de aprendizaje se asociaron a una reducción mucho mayor de la presión arterial y, por tanto, no puede excluirse un efecto en forma de J [406].

Por último, en muchos de los ensayos en que se ha evaluado la función cognitiva se compararon antihipertensivos activos con placebo y son pocos en los que se han comparado diferentes regímenes antihipertensivos. Por consiguiente, no existen evidencias sólidas de si algunos antihipertensivos resultan más beneficiosos que otros en lo que se refiere a la conservación o mejora de la cognición. Sin embargo, ha de mencionarse que en el único estudio controlado con placebo en el que se comunicó una reducción significativa de la demencia de nueva aparición se utilizó el antagonista del calcio nitrrendipino como fármaco activo [275,407].

4.5.4 Función y enfermedad renal

En un número muy importante de estudios aleatorizados se han investigado los efectos del tratamiento antihipertensivo sobre diversos criterios de valoración renales, tales como oligoalbuminuria o proteinuria, filtración glomerular y nefropatía terminal, en varias afecciones, como diabetes, nefropatía diabética, nefropatía no diabética o, sencillamente, hipertensión arterial. Debido a la diversidad de situaciones clínicas, del criterio de valoración utilizado, así como del tamaño y la potencia estadística de los estudios, esta cuestión no resulta ideal para efectuar metaanálisis, como ha demostrado el intenso debate planteado por un metaanálisis reciente [415-417]. Es probable que el mejor abordaje consista en realizar revisiones críticas y selectivas de los datos disponibles [418,419].

Una cuestión importante es si, en presencia de nefropatía, la función renal se conserva mejor con un objetivo de presión arterial inferior al de la hipertensión no complicada, es decir, por debajo de 130/80 mm Hg en lugar de 140/90 mm Hg. Aunque esto se recomienda en todas las guías actuales [3,30,420], debe reconocerse que son escasos los datos procedentes de ensayos que hayan contado con pacientes renales aleatorizados a una reducción más intensiva frente a otra menos intensiva de la presión arterial. Las evidencias se basan en su mayor parte en el seguimiento a largo plazo del estudio MDRD [421], en el que se constató una disminución significativa de la nefropatía terminal en los pacientes con una nefropatía de predominio no diabético cuando se les aleatorizó a una reducción de la presión arterial media < 92 mm Hg (es decir, por debajo de 120/80 mm Hg) en lugar de a < 107 mm Hg (es decir, por debajo de 140/90). Sin embargo, en otros ensayos, la aleatorización a estos objetivos en pacientes con nefropatía no diabética [318] o con diabetes [422] no se acompañó de una mayor conservación de la función renal que la aleatorización a una presión arterial algo mayor. En otro ensayo en diabéticos normotensos, el hecho de reducir la presión arterial a < 120/80 mm Hg con valsartán no influyó en el aclaramiento de creatinina en mayor grado que un tratamiento menos intenso que logró una presión arterial ligeramente por encima de 120/80 mm Hg, si bien la excreción urinaria de proteínas se vio influida favorablemente por el tratamiento más intensivo [423]. En otro ensayo sobre la nefropatía no diabética, la disminución adicional de la presión arterial mediante la adición de un antagonista del calcio a un inhibidor de la ECA [424] no redujo más la incidencia de nefropatía terminal ni de proteinuria. Sin embargo, los datos positivos del estudio MDRD se han visto reforzados por análisis, es verdad que retrospectivos y observacionales, del estudio IDNT [425] y de 11 ensayos en pacientes renales no diabéticos, que revelaron que la reducción de la presión arterial sistólica hasta, como mínimo, 120 mm Hg puede resultar beneficiosa [426]. Por último, es posible que el debate acerca del objetivo

de presión arterial para conservar la función renal en los diabéticos sea vano en vista de la evidencia disponible acerca de los efectos beneficiosos de la reducción intensa de la presión arterial de estos pacientes, incluso por debajo de 130 mm Hg de sistólica y 80 mm Hg de diastólica en lo que se refiere a los episodios cardiovasculares [311,422, 427-429].

Las propiedades nefroprotectoras de los antihipertensivos, en su mayor parte inhibidores de la ECA o antagonistas del receptor de la angiotensina, se han investigado en un número elevado de ensayos aleatorizados. Varios estudios controlados con placebo han demostrado que los antagonistas del receptor de la angiotensina, los inhibidores de la ECA o una combinación de inhibidor de la ECA-diurético en dosis bajas retrasa la nefropatía terminal o un aumento significativo de la creatinina sérica y que reduce o previene la oligoalbuminuria o proteinuria en los pacientes con nefropatía diabética y no diabética [308,309,428,430-435]. También se ha comprobado un efecto antiproteinúrico frente a placebo con el uso de espironolactona [436]. Salvo en un estudio [430], en el resto de ensayos controlados con placebo, los efectos renales del fármaco activo se acompañaron de una reducción ligeramente mayor de la presión arterial, lo que podría haber sido, al menos en parte, responsable de los efectos renales. En realidad, en el estudio SYST-EUR también se ha comprobado que un antagonista del calcio (nitrendipino) conserva mejor la función renal que placebo [437].

La comparación de diferentes regímenes activos ha deparado resultados menos claros. Dos ensayos, uno en pacientes con nefropatía diabética con proteinuria [309] y el otro en sujetos con nefropatía no diabética [317], han constatado superioridad de un antagonista del receptor de la angiotensina o un inhibidor de la ECA con respecto a un antagonista del calcio en lo que se refiere a retrasar la nefropatía terminal y un aumento significativo de la creatinina sérica, aunque un subanálisis post-hoc del estudio ALLHAT en los hipertensos que tenían una función renal reducida en el período basal (pero en los que se desconocía la existencia de proteinuria) reveló una incidencia equivalente de estos criterios de valoración en los pacientes tratados con un diurético, un antagonista del calcio o un inhibidor de la ECA [438]. Los estudios en que se han determinado las variaciones de la filtración glomerular también han producido resultados dispares: sólo en uno se ha comprobado un descenso significativamente menor con un inhibidor de la ECA que con un betabloqueante o antagonista del calcio [317,318], mientras que en otros no pudieron demostrarse efectos diferentes de los inhibidores de la ECA en comparación con un antagonista del calcio [319,422], betabloqueante [316] o antagonista del receptor de la angiotensina [439] o con un antagonista del calcio y un diurético [438]; en otro estudio también se comprobó un efecto equivalente de un antagonista del calcio y un diurético [322].

Se obtuvieron resultados más claros al comparar el efecto de diferentes regímenes antihipertensivos sobre la oligoalbuminuria o proteinuria. Se constató que los antagonistas del receptor de la angiotensina son más eficaces a la hora de reducir la excreción urinaria de proteínas que un betabloqueante [440], un antagonista del calcio [441] o una tiazida [442], un antagonista de la aldosterona más que un antagonista del calcio [443] y un inhibidor de la ECA más que un antagonista del calcio [432]. No obstante, han de mencionarse resultados divergentes, ya que se ha comunicado que los inhibidores de la ECA son igual de eficaces que los antagonistas del calcio en tres ensayos [319,422,444] o que un diurético en otro [445].

Resultan interesantes varios estudios recientes en los que se ha investigado la combinación de un antagonista del receptor de la angiotensina con un inhibidor de la ECA (en comparación con monoterapias). En el estudio COOPERATE se ha comunicado una reducción de la progresión de nefropatía no diabética con la combinación frente a los componentes de la misma en monoterapia, sin diferencias sobre la presión arterial entre los grupos de tratamiento [446]. Otros estudios han revelado una mayor acción antiproteinúrica de la combinación, asociada, sin embargo, a una mayor disminución de la presión arterial [447,448]; de hecho, cuando se ajustó la dosis del inhibidor de la ECA para obtener la misma disminución de la presión arterial que con la combinación, no se observaron diferencias en el efecto antiproteinúrico [449]. Los estudios existentes se han incluido en un metaanálisis reciente [450] que ha confirmado la mayor acción antiproteinúrica de la combinación, acompañada de una mayor reducción de la presión arterial. Por otro lado, dos pequeños estudios indican que las dosis muy altas de antagonistas del receptor de la angiotensina pueden ejercer una acción antiproteinúrica significativamente mayor que una dosis convencional sin incrementos del efecto antihipertensivo [451,452]. Estos estudios merecen confirmación en ensayos más extensos.

4.5.5 Diabetes de nueva aparición

La diabetes y la hipertensión arterial coexisten con frecuencia [453] y se sabe que su combinación tiene consecuencias ominosas [454]. El conocimiento de que varios antihipertensivos ejercen efectos metabólicos adversos ha conllevado la investigación (a menudo *post-hoc*) de la incidencia de diabetes de nueva aparición en ensayos sobre el tratamiento antihipertensivo [455]. En prácticamente todos los ensayos sobre el tratamiento antihipertensivo en que se ha utilizado la diabetes de nueva aparición como criterio de valoración se ha comprobado una incidencia significativamente mayor en los tratados con diuréticos o betabloqueantes que con inhibidores de la ECA [313,327,322,456], antagonistas del receptor de la angiotensina [307,332,457] o antagonistas

del calcio [315,321,322,331]. Hace poco se ha confirmado que los antagonistas del receptor de la angiotensina [335] y los inhibidores de la ECA [322] se asocian a una tasa significativamente menor de diabetes de nueva aparición que los antagonistas del calcio. Resulta difícil concluir si los fármacos que interfieren en el sistema renina-angiotensina ejercen una acción antidiabetógena real o si carecen sencillamente de la acción diabetógena de los betabloqueantes y diuréticos y, en menor grado, de los antagonistas del calcio [455,458]. En el único ensayo controlado con placebo sobre el tratamiento antihipertensivo en que se ha comunicado la diabetes de nueva aparición, el estudio SHEP, se ha descrito hace poco una mayor incidencia de diabetes en el grupo tratado activamente (con un diurético y, a menudo, un betabloqueante) [459]. Parece que en el estudio MRC en ancianos se han efectuado observaciones semejantes [288] según un metaanálisis reciente [460], en el que se comunicó menos diabetes de nueva aparición en el grupo placebo que en el del diurético o betabloqueante. Otros ensayos controlados con placebo en situaciones diferentes de la hipertensión arterial (riesgo cardiovascular alto, insuficiencia cardíaca crónica) también han demostrado una incidencia inferior de diabetes de nueva aparición en los pacientes tratados con inhibidores de la ECA [306,461,462] o antagonistas del receptor de la angiotensina [463] que en los que recibieron placebo, aunque en todos estos ensayos se agregó el placebo (así como el fármaco activo) además de varios fármacos, entre los que predominaban diuréticos y betabloqueantes en el período basal y que podían modificarse en un grado desconocido durante el ensayo. Este mismo factor de confusión dificulta la interpretación de la observación negativa reciente del estudio DREAM [464]: en este ensayo, la administración de ramipril a sujetos con alteración de la tolerancia a la glucosa no se asoció a una incidencia posterior más baja de diabetes con respecto a la administración de placebo. Sin embargo, prácticamente la mitad de los sujetos del estudio DREAM tenía hipertensión arterial y un tercio, dislipemia, y un número elevado de ellos recibió diversos tipos de antihipertensivos e hipolipemiantes. En un metaanálisis en cadena muy reciente de 22 ensayos con más de 160.000 participantes [460] se ha calculado que la relación entre antihipertensivos y diabetes de nueva aparición es mínima con los antagonistas del receptor de la angiotensina e inhibidores de la ECA, seguido de los antagonistas del calcio y placebo, betabloqueantes y diuréticos en orden de rango.

Se ha indicado que la diabetes de nueva aparición relacionada con el tratamiento quizás no tenga el mismo efecto pronóstico adverso que la de aparición “espontánea”. Esta afirmación se fundamenta en la observación de que, durante los ensayos controlados, los pacientes en que apareció diabetes no han presentado una mayor morbilidad que aquellos sin diabetes de nueva aparición [322].

Sin embargo, se sabe que las complicaciones cardiovasculares siguen a la aparición de la diabetes después de un tiempo de demora (más de 10 años) superior al que es posible en los ensayos aleatorizados y controlados [465]. En estudios observacionales a más largo plazo (16-30 años) se ha comprobado una incidencia significativamente mayor de complicaciones cardiovasculares en los pacientes que presentaron diabetes durante el tratamiento antihipertensivo con predominio de diuréticos o betabloqueantes [466-470]. Una excepción notable es un seguimiento de 14 años del estudio SHEP [459], durante el cual se comunicó que la diabetes de aparición reciente en los pacientes tratados activamente (clortalidona más, finalmente, atenolol) no se acompañó de una mayor mortalidad. Una limitación de los estudios de seguimiento a largo plazo anteriores radica en que no se evaluaron criterios de valoración microvasculares, es decir, complicaciones muy relacionadas con la hiperglucemias. Asimismo, en los estudios a largo plazo no puede efectuarse un seguimiento bajo condiciones controladas y es posible que los factores de confusión sean frecuentes y desconocidos. Por consiguiente, parece imposible confirmar o rechazar la afirmación de que las diabetes provocadas por el tratamiento y de aparición "espontánea" tengan un significado pronóstico diferente. En ausencia de evidencias más convincentes de una naturaleza inocua, la mayor incidencia de diabetes con algunos antihipertensivos plantea dudas en la actualidad de las que resultaría imprudente hacer caso omiso.

Fig. 2

Presión arterial (mm Hg)					
Otros factores de riesgo, LOS o enfermedad	Normal PAS 120-129 o PAD 80-84	En el límite alto de la normalidad PAS 130-139 o PAD 85-89	HTA de grado 1 PAS 140-159 o PAD 90-99	HTA de grado 2 PAS 160-179 o PAD 100-109	HTA de grado 3 PAS \geq 180 o PAD \geq 110
Sin otros factores de riesgo	Sin intervención sobre la PA	Sin intervención sobre la PA	Modificaciones de los hábitos de vida durante varios meses, seguido de farmacoterapia en caso de PA no controlada	Modificaciones de los hábitos de vida durante varias semanas, seguido de farmacoterapia en caso de PA no controlada	Modificaciones de los hábitos de vida + farmacoterapia inmediata
1-2 factores de riesgo	Modificaciones de los hábitos de vida	Modificaciones de los hábitos de vida	Modificaciones de los hábitos de vida durante varias semanas, seguido de farmacoterapia en caso de PA no controlada	Modificaciones de los hábitos de vida durante varias semanas, seguido de farmacoterapia en caso de PA no controlada	Modificaciones de los hábitos de vida + farmacoterapia inmediata
\geq 3 factores de riesgo, SM o LOS	Modificaciones de los hábitos de vida	Modificaciones de los hábitos de vida y plantear el uso de farmacoterapia	Modificaciones de los hábitos de vida + farmacoterapia	Modificaciones de los hábitos de vida + farmacoterapia	Modificaciones de los hábitos de vida + farmacoterapia inmediata
Diabetes	Modificaciones de los hábitos de vida	Modificaciones de los hábitos de vida + farmacoterapia			
Enfermedad CV o nefropatía establecida	Modificaciones de los hábitos de vida + farmacoterapia inmediata	Modificaciones de los hábitos de vida + farmacoterapia inmediata	Modificaciones de los hábitos de vida + farmacoterapia inmediata	Modificaciones de los hábitos de vida + farmacoterapia inmediata	Modificaciones de los hábitos de vida + farmacoterapia inmediata

Inicio del tratamiento antihipertensivo.

5. Abordaje terapéutico

5.1 Cuándo iniciar el tratamiento antihipertensivo

La decisión de iniciar el tratamiento antihipertensivo debe basarse en dos criterios, es decir, 1) las cifras de presión arterial sistólica y diastólica según la clasificación de la Tabla 1 y 2) el grado de riesgo cardiovascular total. Esto se representa en la Figura 2.

Todos los pacientes en que las determinaciones repetidas de presión arterial muestran una hipertensión de grado 2 ó 3 son candidatos definidos al tratamiento antihipertensivo porque, según lo detallado en la guía de 2003 de la ESH/ESC [3], un número elevado de ensayos controlados con placebo han demostrado de forma concluyente que, en los pacientes con estos valores de presión arterial, su reducción disminuye la incidencia de episodios de morbilidad de origen cardiovascular, con independencia de su grado de riesgo total (es decir, moderado, alto o muy alto) [10,23,292,471]. Hay que admitir que las pruebas del efecto beneficioso del tratamiento de los hipertensos de grado 1 son más escasas, ya que esta cuestión no se ha evaluado en ensayos específicos. Sin embargo, la observación reciente en el estudio FEVER del efecto protector provocado por la disminución de la presión arterial sistólica a < 140 en lugar de a ligeramente > 140 mm Hg, incluso en los hipertensos de riesgo moderado [301], respalda la recomendación de contemplar intervenciones antihipertensivas cuando la presión arterial sistólica es ≥ 140 mm Hg.

A todos los hipertensos de grado 1 a 3 se les han de dar instrucciones relativas a los hábitos de vida tan pronto como se diagnostique o sospeche la hipertensión arterial, mientras que la rapidez en el inicio del tratamiento farmacológico depende del grado de riesgo cardiovascular total. En los hipertensos de riesgo alto del estudio VALUE, el grupo de tratamiento en que se retrasó en cierto grado el control de la presión arterial se asoció a una tendencia a la aparición de más episodios cardiovasculares [335]. Asimismo, en los hipertensos del estudio ASCOT (que tenían otros factores de riesgo, aunque el riesgo cardiovascular total era menor que el de los pacientes del estudio VALUE), el efecto beneficioso del tratamiento relacionado con un mejor control de la presión arterial fue evidente en el plazo de unos meses [472]. Por consiguiente, en la Figura 2, la demora aceptable para evaluar los resultados de las modificaciones de los hábitos de vida es, de forma prudente, más corta que la indicada en guías precedentes [3]. La farmacoterapia ha de iniciarse de inmediato en la hipertensión arterial de grado 3, así como en la de grado 1 y 2 cuando el riesgo cardiovascular total es alto o muy alto. En los hipertensos de grado 1 o 2 con un riesgo cardiovascular total moderado puede retrasarse la farmacoterapia durante varias semanas y, en los de grado 1 sin ningún otro factor de riesgo (riesgo bajo añadido), durante varios meses. Sin embargo, incluso en estos pacientes, la falta de control de la presión arterial tras un período adecuado de intervenciones no farmacológicas debe conllevar la instauración de la farmacoterapia, además de las modificaciones de los hábitos de vida.

Cuando la presión arterial inicial se encuentra en el límite alto de la normalidad (130-139/85-89 mm Hg), la decisión relativa a la intervención farmacológica depende en gran medida del grado de riesgo. En caso de diabetes, antecedentes de enfermedad cerebrovascular, coronaria o arteriopatía periférica, los ensayos aleatorizados [283,300,302,305,319] han revelado que el tratamiento antihipertensivo se asocia a una reducción de los episodios cardiovasculares mortales y no mortales, aunque en otros dos ensayos en pacientes coronarios no se comunicaron efectos beneficiosos de la reducción de la presión arterial [306] o sólo se observó una disminución de los episodios cardiovasculares cuando la presión arterial inicial se encontraba en el intervalo hipertenso [304]. También existen evidencias de que, en los diabéticos con aumento de la excreción urinaria de proteínas, las reducciones de la presión arterial a valores muy bajos (< 125/75 mm Hg) se acompañan de disminuciones de la oligoalbuminuria o proteinuria (es decir, factores predictivos del deterioro renal y riesgo cardiovascular) [473], así como de una menor velocidad de progresión a estados proteinúricos más intensos. También sucede así cuando los valores iniciales de presión arterial se encuentran por debajo de 140/90 mm Hg y se utilizan fármacos con un efecto antiproteinúrico directo, como bloqueantes del sistema renina-angiotensina [319,474,475]. Esto justifica la recomendación de ini-

ciar la administración de antihipertensivos (junto con modificaciones intensas de los hábitos de vida) incluso en los pacientes en que la presión arterial no está elevada, sino en el límite alto de la normalidad (y, en ocasiones, en el intervalo normal), siempre que exista una enfermedad cardiovascular o diabetes acompañante.

No está claro si un abordaje terapéutico parecido (es decir, modificaciones intensas de los hábitos de vida combinadas con farmacoterapia antihipertensiva) también beneficia a los sujetos con una presión arterial en el límite alto de la normalidad y de riesgo alto debido a la presencia de tres o más factores de riesgo adicionales, síndrome metabólico o lesión orgánica. Debe hacerse hincapié en que los estudios observacionales prospectivos han revelado que los sujetos con una presión arterial en el límite alto de la normalidad presentan una mayor incidencia de enfermedad cardiovascular que las personas con una presión arterial normal u óptima [7,11,33]. Asimismo, el riesgo de presentar hipertensión es mayor en los sujetos con una presión arterial en el límite alto de la normalidad que en aquellos con cifras normales u óptimas, con un aumento adicional del riesgo cuando, como sucede a menudo, hay varios factores de riesgo coexistentes y síndrome metabólico [31,32,69]. Por último, la hipertensión arterial de nueva aparición puede retrasarse durante un tiempo mediante la administración de un antihipertensivo [476]. En comparación con estos argumentos potencialmente favorables basados en los resultados negativos del estudio DREAM [464], que revelaron que la administración de ramipril a sujetos con trastornos metabólicos (en su mayor parte, con una presión arterial en el límite alto de la normalidad o hipertensión arterial de grado 1 y 2) no retrasó de forma significativa la aparición de diabetes ni redujo los episodios cardiovasculares a pesar de disminuir la presión arterial. Desafortunadamente, el estudio DREAM no contaba con la potencia estadística suficiente para evaluar los efectos sobre los episodios cardiovasculares y se necesitan ensayos de potencia suficiente para aclarar esta importante cuestión. De momento, a los sujetos con un riesgo cardiovascular alto debido a otros factores distintos de la diabetes, pero con una presión arterial aún en el límite alto de la normalidad, ha de aconsejárseles que apliquen medidas intensas relacionadas con los hábitos de vida (incluido el abandono del tabaco) y se les vigilará estrechamente la presión arterial debido a la posibilidad relativamente elevada de que evolucionen a hipertensión arterial [31,32], que posteriormente precisará farmacoterapia. Sin embargo, los médicos y pacientes pueden contemplar en ocasiones el uso de antihipertensivos, especialmente de los más eficaces en cuanto a protección contra la lesión orgánica, hipertensión arterial de nueva aparición y diabetes de nueva aparición. Las medidas relacionadas con los hábitos de vida y una vigilancia estrecha de la presión arterial han de ser las intervenciones de elección en los sujetos con una presión arterial normal que tienen un riesgo añadido bajo o moderado.

5.2 Objetivos del tratamiento (Recuadro 8)

El objetivo principal del tratamiento de los hipertensos consiste en lograr la máxima reducción del riesgo total a largo plazo de morbimortalidad de origen cardiovascular. Esto exige un tratamiento de todos los factores de riesgo reversibles identificados, entre ellos tabaquismo, dislipemia, obesidad abdominal o diabetes, y el tratamiento oportuno de las afecciones clínicas acompañantes, así como de la propia hipertensión arterial.

5.2.1 Objetivo de presión arterial en la población hipertensa general

La guía de 2003 de la ESH/ESC [3], aunque recomendaba reducir la presión arterial por debajo de 140/90 en todos los hipertensos, admitía que sólo se trataba de una recomendación prudente, ya que las evidencias obtenidas en ensayos del efecto beneficioso derivado de lograr este objetivo se limitaban a pacientes con diabetes o enfermedad cardiovascular previa y a un análisis *post-hoc* del estudio HOT [311], que indicó que la incidencia más baja de episodios aparece con cifras de presión arterial alrededor de 138/83 mm Hg. Además de los datos revisados en la guía de 2003 [3], un análisis *post-hoc* de los estudios VALUE e INVEST aportó más datos indirectos que respaldan un objetivo de presión arterial < 140 mm Hg. En el estudio VALUE [477], los hipertensos con una presión arterial “controlada” con el tratamiento (< 140/90 mm Hg) presentaron una incidencia significativamente inferior de ictus, infartos de miocardio, insuficiencia cardíaca, así como de morbimortalidad de origen cardiovascular, que el resto de “no controlados”, con independencia de los regímenes antihipertensivos a los que fueron asignados. También se han comunicado tasas inferiores de episodios cardiovasculares no mortales y mortales en los hipertensos “controlados” frente a los “no controlados” del estudio INVEST [478]. Todo ello es coherente con lo que se ha comunicado en estudios de hipertensos seguidos en el contexto de la práctica clínica, de modo que los que lograron unos valores de presión arterial < 140/90 mm Hg presentaron una morbimortalidad de origen cardiovascular mucho menor que los tratados, pero no controlados [479]. Hay que reconocer que los datos obtenidos fuera de análisis por intención de tratar de ensayos aleatorizados deben interpretarse con precaución. Sin embargo, ha de señalarse que la recomendación de alcanzar un objetivo de presión arterial por debajo de 140/90 mm Hg se fundamenta ahora en datos directos, dado que el reciente estudio FEVER [301] reveló que los hipertensos aleatorizados a tratamiento activo, que lograron valores de presión arterial de 138,1/82,3 mm Hg, tuvieron una reducción de ictus, episodios coronarios y mortalidad de origen cardiovascular del 28% en comparación con los aleatorizados a placebo, que se mantuvieron en valores de 141,6/83,9 mm Hg.

También existen argumentos a favor de alcanzar valores por debajo de 90 mm Hg de diastólica y 140 mm Hg de sistólica, es decir, lo más cerca posible de la presión arterial óptima, siempre que sea bien tolerado por el paciente. 1) Los resultados del estudio HOT [311] han revelado que no se produjo un aumento del riesgo cardiovascular en los pacientes aleatorizados al grupo del objetivo más bajo de presión arterial, una observación pertinente para la práctica clínica porque la definición de unos objetivos de presión arterial más bajos permitiría que un mayor número de sujetos lograra, como mínimo, los objetivos tradicionales. 2) Los estudios observacionales muestran una relación lineal directa con los episodios cardiovasculares de unos valores de presión arterial sistólica y diastólica tan bajos como 115-110 y 75-70 mm Hg, respectivamente, sin datos de un fenómeno de curva en forma de J en este intervalo [7,11]. 3) A continuación se detallan las evidencias de que la consecución de unos objetivos inferiores de presión arterial con el tratamiento puede incrementar la protección en los hipertensos de mayor riesgo.

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

A fin de maximizar la protección cardiovascular, se ha recomendado que el tratamiento antihipertensivo sea más intenso en los diabéticos y se ha propuesto un objetivo de presión arterial < 130/80 mm Hg. Existen evidencias muy sólidas de un efecto beneficioso (reducción de las complicaciones macro y microvasculares) de una reducción mayor frente a otra más pequeña de la presión arterial en los diabéticos tipo 2, según se ha constatado en los estudios HOT y UKPDS [311,427] y confirmado en los estudios ABCD [319,422]. En un metaanálisis reciente de los ensayos disponibles en diabéticos se ha calculado una incidencia reducida de episodios cardiovasculares (especialmente, de ictus) con un tratamiento más intenso frente a otro menos intenso, con una diferencia intergrupal en la presión arterial sistólica y diastólica de 6,0 y 4,6 mm Hg como media, respectivamente [296]. No obstante, los datos relativos al efecto beneficioso del objetivo estricto de < 130/80 mm Hg son más limitados. Varios ensayos aleatorizados han constatado el efecto beneficioso de reducir la presión arterial diastólica a valores muy próximos o incluso por debajo de 80 mm Hg [311,319,422,427], si bien se dispone de muy pocos datos acerca del efecto beneficioso de los objetivos de presión arterial sistólica < 130 mm Hg. Sin embargo, 1) en los estudios ABCD [319, 422] de hipertensos o normotensos diabéticos, los valores logrados de presión arterial sistólica de 132 y 128 mm Hg, respectivamente, se asociaron a una incidencia inferior de episodios (mortalidad total e ictus, respectivamente) que en los grupos con un control algo menos riguroso (presión arterial sistólica de 138 y 137 mm Hg, respectivamente) y 2) un estudio observacional prospectivo en el seno del programa

UKPDS ha revelado una relación significativa entre el seguimiento de la presión arterial sistólica y la incidencia de complicaciones macro y microvasculares en los pacientes diabéticos, con un incremento continuo de las complicaciones con los valores > 120 mm Hg [429].

Los datos a favor del establecimiento de unos objetivos más bajos de presión arterial en los pacientes en que una situación de riesgo alto se debe a factores distintos de la diabetes tienen una solidez variable. Las evidencias más claras tienen que ver con los pacientes con un ictus o accidente isquémico transitorio previo, dado que en el estudio PROGRESS [283] los sujetos con antecedentes de enfermedad cerebrovascular en que el tratamiento redujo la presión arterial de 147/86 a 138/82 mm Hg presentaron una disminución de las recidivas de ictus del 28% y una reducción de la incidencia de episodios cardiovasculares importantes del 26% en comparación con el grupo placebo, en que el descenso de la presión arterial fue insignificante. También se constataron efectos cardiovasculares beneficiosos considerables en los pacientes normotensos en que los valores durante el tratamiento se redujeron a 127/75 mm Hg. Asimismo, en un reciente análisis *post hoc* de los datos de PROGRESS, se ha comunicado una reducción progresiva de la incidencia de reci-

divas de ictus (especialmente, de ictus hemorrágicos) hasta unos valores logrados de presión arterial sistólica próximos a 120 mm Hg [480]. Se dispone de grados más bajos de evidencia en otros grupos de riesgo alto. En un análisis de subgrupos *post hoc* del estudio HOT [481], unas mayores reducciones de la presión arterial diastólica y sistólica (82 frente a 85 mm Hg y 142-145 frente a 145-148 mm Hg) se asociaron a un mayor efecto beneficioso en los pacientes con un riesgo cardiovascular total alto o muy alto (50% de la población HOT), pero no en aquellos con un grado de riesgo más bajo. En los ensayos controlados con placebo en supervivientes de un infarto de miocardio, la administración de betabloqueantes o inhibidores de la ECA [482,483] redujo la incidencia de infartos de miocardio recidivantes y muertes incluso cuando la presión arterial era normal. Sin embargo, debido a la suposición de un efecto protector de estos fármacos por sí mismos, apenas se consideró la presión arterial como un posible mecanismo y no se notificó con frecuencia, aunque cuando se mencionó, fue inferior en los grupos tratados activamente que en los grupos placebo. No obstante, en la Sección 5.1 se ha señalado que la mayoría de los ensayos controlados con placebo en pacientes con angina de pecho o cardiopatía coronaria [302,304,305] han aportado evidencias de una menor incidencia de episodios cardiovasculares al lograr cifras bastante bajas de presión arterial (EUROPA: 128/78 en lugar de 133/80 mm Hg; ACTION-hipertensos: 137/77 en lugar de 144/81 mm Hg; CAMELOT: 124/76 en lugar de 130/77 mm Hg), aunque en otro ensayo en pacientes anginosos, unos objetivos semejantes de presión arterial (129/74 mm Hg en lugar de 132/76 mm Hg) no depararon efectos beneficiosos adicionales [306].

No hay datos suficientes acerca de resultados cardiovasculares para recomendar un objetivo más bajo de presión arterial en los pacientes con nefropatía no diabética, si bien datos suficientes, aunque no concluyentes, indican que unos valores inferiores a 130/80 mm Hg pueden ayudar a conservar la función renal, sobre todo en presencia de proteinuria (véase la Sección 4.5.4).

Recuadro 8 Declaración de posición: objetivos del tratamiento

- En los hipertensos, el objetivo principal del tratamiento consiste en lograr una reducción máxima del riesgo total a largo plazo de enfermedades cardiovasculares.
- Esto exige el tratamiento de la propia hipertensión arterial, así como de todos los factores de riesgo reversibles acompañantes.
- La PA debe reducirse, como mínimo, por debajo de 140/90 mm Hg (sistólica/diastólica) e incluso a valores inferiores, en caso de ser tolerados, en todos los hipertensos.
- El objetivo de PA debe ser, como mínimo, de < 130/80 mm Hg en los diabéticos y los pacientes de riesgo alto o muy alto, como los que presentan enfermedades clínicas acompañantes (ictus, infarto de miocardio, disfunción renal, proteinuria).
- A pesar del uso de un tratamiento combinado, la reducción de la PA sistólica a < 140 mm Hg puede ser difícil y más aún cuando el objetivo es una reducción a < 130 mm Hg. Cabe esperar dificultades adicionales en los ancianos y diabéticos, y, en general, en los pacientes con lesión cardiovascular.
- A fin de lograr con mayor facilidad el objetivo de PA, el tratamiento antihipertensivo debe iniciarse antes de que surja una lesión cardiovascular significativa.

5.2.3 Objetivos de presión arterial domiciliaria y ambulatoria

Las pruebas cada vez mayores de la importancia pronóstica de la presión arterial domiciliaria y ambulatoria hacen que estas determinaciones se empleen con una frecuencia cada vez mayor para evaluar la eficacia del tratamiento. En cuanto a la presión arterial ambulatoria, este abordaje se ve respaldado por las evidencias de que, para unos valores alcanzados semejantes de presión arterial en el consultorio, unos valores más bajos de presión arterial ambulatoria se asocian a una tasa inferior de episodios cardiovasculares [88]. Sin embargo, hasta ahora no se dispone de datos que indiquen que los valores de presión arterial domiciliaria y ambulatoria

deban considerarse objetivos óptimos. Las presiones arteriales domiciliarias y ambulatorias son varios mm Hg inferiores a las obtenidas en el consultorio (Tabla 5), si bien estas diferencias son proporcionales a los valores de presión arterial en el consultorio [484], es decir, habitualmente son mayores cuando la presión arterial en el consultorio es elevada y más pequeños con los valores más bajos de presión arterial en el consultorio que representan los objetivos del tratamiento [77]. Este hecho, junto con el mayor efecto hipotensor del tratamiento sobre los valores de presión arterial en el consultorio en comparación con los valores durante 24 h [485], hace probable que el objetivo óptimo de presión arterial no sea demasiado diferente cuando se mide dentro y fuera del consultorio.

5.2.4 Conclusiones

A partir de los datos actuales puede recomendarse una reducción de la presión arterial, como mínimo, por debajo de 140/90 mm Hg en todos los hipertensos, así como perseguir unos valores inferiores en caso de ser tolerados. El tratamiento antihipertensivo debe ser más intensivo en los diabéticos, en los que parece razonable un objetivo de presión arterial < 130/80 mm Hg. Han de adoptarse objetivos parecidos en los sujetos con antecedentes de enfermedad cerebrovascular y, al menos, pueden considerarse en los pacientes con enfermedad coronaria. Aunque quizás existan diferencias entre pacientes individuales, el riesgo de hipoperfusión de órganos vitales es muy bajo, salvo en los episodios de hipotensión postural, que deben evitarse, especialmente en los ancianos y diabéticos. Hasta ahora, se ha sospechado la existencia de una curva en forma de J que relaciona los resultados con la presión arterial alcanzada como consecuencia de análisis *post-hoc* [486-490] en los que se ha comunicado, sin embargo, que la tasa de episodios aumenta con presiones diastólicas bastante bajas. Se han obtenido más evidencias de que una inflexión de la curva sólo puede suceder con cifras de presión arterial mucho más bajas que las definidas como objetivo con el tratamiento antihipertensivo intenso en estudios aleatorizados en pacientes después de un infarto de miocardio o con insuficiencia cardíaca crónica, en que los betabloqueantes o inhibidores de la ECA redujeron la incidencia de episodios cardiovasculares a pesar de disminuir la presión arterial desde unos valores sistólicos y diastólicos iniciales ya bastante bajos [482,491].

Debe mencionarse que, a pesar del uso extenso del tratamiento con varios fármacos, en la mayoría de los ensayos la presión arterial sistólica media alcanzada se mantuvo por encima de 140 mm Hg [492], e incluso en los ensayos en que se lograron unos valores de presión arterial media < 140 mm Hg, la tasa de control incluyó, en el mejor de los casos, al 60%-70% de los pacientes reclutados. En los diabéticos, nunca se obtuvieron valo-

res medios durante el tratamiento < 130 mm Hg [492], salvo en el estudio ABCD en normotensos, en el que se reclutó a sujetos con una presión arterial inicialmente normal o en el límite alto de la normalidad [319]. Por tanto, la consecución del objetivo de presión arterial recomendado anteriormente puede ser difícil y la dificultad quizás sea mayor cuando la presión arterial inicial sea más alta y en los ancianos, dado que la edad hace que la elevación de la presión arterial sistólica sea estrechamente dependiente de un aumento de la fibrosis y rigidez aórtica. La evidencia procedente de los ensayos también indica que, para el mismo e incluso un mayor uso de tratamiento combinado, la presión arterial sistólica lograda normalmente sigue siendo algo mayor en los diabéticos que en los no diabéticos [249,428, 493].

5.3 Coste-efectividad del tratamiento antihipertensivo

En varios estudios se ha comprobado que, en los pacientes de riesgo alto o muy alto, el tratamiento de la hipertensión arterial es en gran medida coste-efectivo, es decir, que la reducción de la incidencia de enfermedades cardiovasculares y muertes compensa en gran medida el coste del tratamiento a pesar de su duración de por vida [494]. De hecho, es probable que el efecto beneficioso sea incluso mayor que el calculado por el número de episodios evitados por año de tratamiento y expresado por el denominado número de pacientes a los que es necesario tratar o “NNT” [495]. 1) En varios ensayos controlados con placebo, un número considerable de pacientes aleatorizados a placebo recibieron tratamiento y varios asignados a tratamiento activo lo interrumpieron en realidad, aunque siguieron considerándose dentro de los grupos originales con arreglo al principio por intención de tratar [273]. 2) Algunos ensayos revelan que la diferencia en la incidencia de episodios entre los grupos tratado y placebo aumenta progresivamente durante los pocos años de duración de los mismos, lo que plantea la posibilidad de un mayor efecto protector a largo plazo de las reducciones de la presión arterial. 3) En los hipertensos de riesgo bajo más jóvenes, lo que parece un efecto beneficioso relativamente pequeño cuando se calcula durante un período de tratamiento de 5 años puede traducirse en un número más importante de años de vida añadidos en comparación con los hipertensos ancianos de riesgo alto [274]. Esto supone que, en los sujetos más jóvenes, la información actuarial podría aportar una mejor evaluación de los efectos beneficiosos que la evidencia procedente de ensayos [496]. En los pacientes jóvenes, el objetivo del tratamiento no consiste en prevenir un episodio de morbilidad poco probable durante los años posteriores, sino más bien en prevenir la aparición o la progresión de la lesión orgánica que, a largo plazo, convertirá al paciente de riesgo bajo en otro de riesgo más alto. En varios ensayos sobre el tratamiento antihipertensivo, con los estudios HDFP [312] y HOT [497] como más destacados, se ha comprobado que, a pesar de una disminución intensa de la presión arterial, la incidencia de epi-

sodios cardiovasculares sigue siendo mucho mayor en los hipertensos de riesgo alto o con complicaciones que en los hipertensos con un riesgo inicial bajo o moderado. Esto indica que parte de los cambios importantes del riesgo cardiovascular pueden ser difíciles de corregir, así como que la limitación del tratamiento antihipertensivo a los pacientes de riesgo alto o muy alto puede estar lejos de ser una estrategia óptima. Por último, el coste de la farmacoterapia de la hipertensión arterial se contrasta con frecuencia con las medidas relacionadas con los hábitos de vida, que se consideran exentas de coste. Sin embargo, la aplicación real y, por consiguiente, la eficacia, de las modificaciones de los hábitos de vida precisan apoyo conductual, asesoramiento y reforzamiento, cuyo coste es posible que no sea insignificante [498,499].

6. Estrategias de tratamiento

6.1 Modificaciones de los hábitos de vida (Recuadro 9)

Han de instaurarse medidas relacionadas con los hábitos de vida, siempre que proceda, en todos los pacientes, incluidos los sujetos con una presión arterial en el límite alto de la normalidad y los que precisan farmacoterapia. El objetivo es disminuir la presión arterial, controlar otros factores de riesgo y afecciones clínicas y reducir el número y dosis de antihipertensivos que es posible que tengan que utilizarse posteriormente. Las medidas relacionadas con los hábitos de vida en que se coincide de forma generalizada que tienen capacidad de reducir la PA o el riesgo cardiovascular y que deben contemplarse en todos los pacientes son las siguientes: 1) abandono del tabaco, 2) reducción del peso en caso de sobrepeso, 3) moderación del consumo de alcohol, 4) actividad física, 5) reducción del aporte de sal y 6) aumento del consumo de frutas y verduras y disminución del de grasas saturadas y totales [500]. Siempre han de recomendarse unos hábitos de alimentación saludables. Sin embargo, las medidas relacionadas con los hábitos de vida no están probadas en la prevención de complicaciones cardiovasculares en los hipertensos y es bien sabido que el cumplimiento a largo plazo de su aplicación es bajo [501]. Nunca debe demorarse innecesariamente el inicio de la farmacoterapia, sobre todo en los pacientes con grados de riesgo más altos.

6.1.1 Abandono del tabaco

El tabaquismo provoca una elevación brusca de la presión arterial y la frecuencia cardíaca, que persiste durante más de 15 minutos después de fumar un cigarrillo [502]. Es probable que el mecanismo consista en una estimulación del sistema nervioso simpático a nivel central y en las terminaciones nerviosas, que es responsable de un incremento de las catecolaminas plasmáticas en paralelo a la elevación de la presión arterial [503,504]. De forma paradójica, varios estudios epidemiológicos han revelado que las cifras de presión arterial en los fumadores de cigarrillos fueron las mismas, o más bajas, que las de los no

fumadores [505]. Sin embargo, los estudios en que se ha utilizado una monitorización ambulatoria de la presión arterial han puesto de manifiesto que los hipertensos sin tratamiento y los fumadores normotensos presentan valores diarios más altos de presión arterial que los no fumadores [506–508], siendo este aumento especialmente pronunciado en los fumadores importantes [502]. También se ha comunicado que el tabaquismo sirve para predecir una futura elevación de la presión arterial sistólica [509], aunque no se ha detectado un efecto crónico independiente del tabaquismo sobre la presión arterial en todos los estudios [510] y el abandono del tabaco no disminuye la presión arterial [511].

El tabaquismo es un factor de riesgo cardiovascular potente [512] y su abandono es, probablemente, la medida aislada relacionada con los hábitos de vida más eficaz

Recuadro 9 Declaración de posición: modificaciones de los hábitos de vida

- Han de instaurarse medidas relacionadas con los hábitos de vida, siempre que proceda, en todos los pacientes, incluidos los que precisan farmacoterapia. El objetivo consiste en reducir la PA, controlar otros factores de riesgo y disminuir el número de dosis de antihipertensivos que se administrarán posteriormente.
- Las medidas relacionadas con los hábitos de vida también son aconsejables en los sujetos con una PA en el límite alto de la normalidad y otros factores de riesgo para reducir el riesgo de presentar hipertensión arterial.
- Las medidas relacionadas con los hábitos de vida en que se reconoce de forma generalizada que tienen capacidad de reducir la PA o el riesgo cardiovascular y que deben contemplarse son las siguientes:
 - abandono del tabaco
 - reducción del peso (y estabilización del peso)
 - reducción del consumo excesivo de alcohol
 - ejercicio físico
 - reducción del aporte de sal
 - aumento del consumo de frutas y verduras y disminución del de grasas saturadas y totales
- Las recomendaciones relacionadas con los hábitos de vida no deben darse “de boquilla”, sino instaurarse con un apoyo conductual y de expertos adecuado y reforzarse de manera periódica.
- Dado que el cumplimiento a largo plazo de las medidas relacionadas con los hábitos de vida es bajo y la respuesta de la PA es sumamente variable, ha de vigilarse estrechamente a los pacientes que reciben tratamiento no farmacológico a fin de iniciar la farmacoterapia cuando proceda y de una manera oportuna.

para prevenir un número importante de enfermedades cardiovasculares, incluidos ictus e infartos de miocardio [512–514]. Esto se ve respaldado por la observación de que la esperanza de vida de quienes dejan de fumar antes de la edad madura normalmente no difiere con respecto a la de los no fumadores de por vida [515,516]. Por consiguiente, se aconsejará a los fumadores hipertensos que abandonen el tabaco.

En caso necesario, se contemplará la sustitución con nicotina [517] o el tratamiento con bupropión, ya que parecen facilitar el abandono del tabaco [518]. Vareniclina es un novedoso agonista parcial selectivo de los receptores colinérgicos nicotínicos que se ha desarrollado expresamente para dejar de fumar, con eficacia a corto y largo plazo documentada frente a placebo [519]. Ahora se ha comprobado que el tabaquismo pasivo provoca un aumento del riesgo de enfermedad coronaria y otras enfermedades relacionadas con el tabaquismo [520,521]. Es posible que la exposición al tabaquismo pasivo haya disminuido en los países en que se han introducido normativas para proteger a los no fumadores y ex-fumadores del humo del tabaco ambiental. Resulta deseable que esto sea algo común y corriente en toda Europa.

6.1.2 Moderación del consumo de alcohol

En muchos estudios se ha constatado una asociación en forma de U o J entre mortalidad y consumo de alcohol, de modo que los sujetos con un consumo leve o moderado presentan una menor mortalidad que los abstemios, en tanto que los bebedores importantes tienen una mortalidad cada vez mayor [522], aunque un metaanálisis de los datos disponibles ha puesto en duda esta relación recientemente [523]. La relación entre consumo de alcohol, cifras de presión arterial y prevalencia de hipertensión es lineal en las poblaciones [524]. Aparte de esto, los grados elevados de consumo de alcohol se acompañan de un riesgo alto de ictus [525]; esto es especialmente aplicable en caso de episodios de borrachera. El alcohol atenúa los efectos de la farmacoterapia antihipertensiva, si bien este efecto es, al menos, parcialmente reversible en el plazo de 1–2 semanas mediante una moderación del consumo en cerca de un 80% [526]. Los bebedores importantes (cinco o más bebidas estándar al día) pueden experimentar una elevación de la presión arterial tras una abstinencia alcohólica aguda y es más probable que sean diagnosticados de hipertensos al comienzo de la semana en caso de seguir un patrón de consumo durante los fines de semana. En los ensayos sobre la reducción del alcohol se ha comprobado una disminución significativa de la presión arterial sistólica y diastólica [500]. A los hipertensos que consumen alcohol se les aconsejará que lo limiten a no más de 20–30 g de etanol al día en el caso de los varones y a no más de 10–20 g en el de las mujeres. Se les advertirá del mayor riesgo de ictus relacionado con los episodios de borrachera.

6.1.3 Restricción del sodio

Los estudios epidemiológicos indican que el aporte alimentario de sal es un factor que contribuye a la elevación de la presión arterial y la prevalencia de hipertensión [527,528]. Los ensayos aleatorizados y controlados en pacientes hipertensos [500] indican que la reducción del aporte de sodio en 80–100 mmol (4,7–5,8 g de cloruro sódico) al día partiendo de un aporte inicial de unos 180 mmol (10,5 g de cloruro sódico) al día disminuye la presión arterial en una media de 4–6 mm Hg [529–533], aunque con una notable variabilidad interindividual. Es posible que la restricción del sodio ejerza un mayor efecto antihipertensivo en caso de combinarse con otros consejos nutricionales [500] y que permita reducir las dosis y el número de antihipertensivos empleados para controlar la presión arterial. El efecto de la restricción del sodio sobre la presión arterial es mayor en la raza negra, en las personas de edad madura y avanzada, así como en los sujetos con hipertensión arterial, diabetes o nefropatía crónica, es decir, los grupos con un sistema renina-angiotensina-aldosterona menos sensible [534], cuya activación, junto con una activación del sistema nervioso simpático [535,536], puede contrarrestar el efecto hipotensor de la restricción del sodio. En una dieta hiposódica, se aconsejará a los pacientes que eviten la sal añadida y, evidentemente, los alimentos con exceso de sal (especialmente los procesados), así como que ingieran más comidas cocinadas directamente a partir de ingredientes naturales con un mayor contenido de potasio [537]. Un aporte excesivo de sal puede ser una causa de hipertensión resistente. El aporte diario recomendado de sodio se ha reducido hace poco de 100 a 65 mmol/día, correspondiente a 3,8 g/día de cloruro sódico, lo cual, en la actualidad, puede ser difícil de lograr. Una recomendación alcanzable es menos de 5 g/día de cloruro sódico (85 mmol/día) [538].

6.1.4 Otras modificaciones alimentarias

Durante el último decenio, se ha comprobado que el aumento del aporte de potasio y los patrones alimentarios basados en la dieta DASH (rica en frutas, verduras y productos lácteos bajos en grasas, con un contenido reducido de colesterol alimentario, así como de grasas saturadas y totales) [539] también ejercen efectos hipotensores. En varios ensayos clínicos pequeños y sus metaanálisis se ha documentado que los suplementos en dosis altas de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (con frecuencia denominados aceite de pescado) pueden reducir la presión arterial en los sujetos hipertensos, aunque este efecto normalmente sólo se observa en dosis relativamente altas (≥ 3 g/día) [500,540,541]. En los hipertensos, las reducciones de la presión arterial sistólica y diastólica media fueron de 4,0 y 2,5 mm Hg, respectivamente [542]. En lo que se refiere a un incremento del aporte de fibra aislada [543,544], la evidencia no es suficiente para recomendarlo a fin de disminuir la presión arterial. Los suplementos de calcio o magnesio

[500,545,546] se han propuesto como un medio de reducir la presión arterial, aunque la evidencia no es totalmente coherente y se necesitaría ampliar las investigaciones para poder realizar recomendaciones relativas a otras dietas específicas, incluidas aquellas con un contenido modificado en hidratos de carbono [500,547,548]. Como medida general, se aconsejará a los hipertensos que ingieran más frutas y verduras (4–5 raciones o 300 gramos de verduras al día) [549], coman más pescado [550] y reduzcan el aporte de grasas saturadas y colesterol. El asesoramiento por parte de bromatólogos con experiencia puede resultar útil.

6.1.5 Reducción del peso

Evidencias importantes procedentes de estudios observacionales indican que el peso corporal se relaciona directamente con la presión arterial [551] y que el exceso de grasa corporal predispone a un aumento de la presión arterial y a hipertensión [552]. También hay datos concluyentes de que la reducción del peso disminuye la presión arterial en los pacientes obesos y que ejerce efectos beneficiosos sobre los factores de riesgo asociados, como resistencia a la insulina, diabetes, hiperlipemia, hipertrofia del ventrículo izquierdo y apnea obstructiva del sueño. En un metaanálisis de los estudios disponibles, las reducciones de la presión arterial sistólica y diastólica media relacionadas con una pérdida de peso media de 5,1 kg fueron de 4,4 y 3,6 mm Hg, respectivamente [553]. En otro análisis de subgrupos, las reducciones de la presión arterial fueron semejantes en los sujetos no hipertensos e hipertensos, pero fueron mayores en los que perdieron más peso. En los análisis de dosis-respuesta de ensayos [554,555] y estudios observacionales prospectivos [556] también se ha constatado que una mayor pérdida de peso da lugar a una mayor reducción de la presión arterial. Una pérdida de peso modesta, con o sin reducción del sodio, puede prevenir la hipertensión arterial en los sujetos con sobre peso y una presión arterial en el límite alto de la normalidad [557], así como facilitar una disminución de la medicación y la retirada de fármacos [558,559]. Dado que en las personas de edad madura, el peso corporal muestra con frecuencia un aumento progresivo (0,5–1,5 kg al año), la estabilización del peso también puede considerarse un objetivo útil a perseguir.

6.1.6 Ejercicio físico

La falta de forma física es un factor predictivo importante de mortalidad de origen cardiovascular, independiente de la presión arterial y otros factores de riesgo [560]. En un metaanálisis reciente de ensayos aleatorizados y controlados [561] se llegó a la conclusión de que el entrenamiento de resistencia aeróbica dinámica reduce la presión arterial sistólica y diastólica en reposo en 3,0/2,4 mm Hg y la presión arterial diurna ambulatoria en 3,3/3,5 mm Hg.

La reducción de la presión arterial en reposo fue más pronunciada en el grupo hipertenso (–6,9/–4,9 mm Hg) que en el normotensor (–1,9/–1,6 mm Hg). Incluso los grados moderados de ejercicio redujeron la presión arterial [562] y este tipo de entrenamiento también disminuyó el peso corporal, la grasa corporal y el perímetro de la cintura, además de aumentar la sensibilidad a la insulina y las concentraciones de colesterol-HDL. El entrenamiento de resistencia dinámica disminuyó la presión arterial en reposo en 3,5/3,2 mm Hg [563]. Por tanto, se aconsejará a los pacientes sedentarios que practiquen ejercicio de intensidad moderada de forma regular, p. ej., 30–45 minutos diarios [564]. El tipo de ejercicio ha de ser, fundamentalmente, actividad física de resistencia (caminar, correr, nadar), complementada con ejercicios de resistencia [144,564, 565]. El grado de evaluación previa al entrenamiento del estado cardiovascular dependerá del grado de ejercicio previsto y de los síntomas y signos, riesgo cardiovascular total y afecciones clínicas coexistentes del paciente. Sin embargo, el ejercicio isométrico intenso, como levantamiento de pesas, puede tener un efecto vasopresor pronunciado y debe evitarse. En caso de una hipertensión arterial mal controlada, el ejercicio físico intenso, así como una prueba de esfuerzo máximo, debe desaconsejarse o posponerse hasta que se haya instaurado la farmacoterapia adecuada y disminuido la presión arterial [566].

6.2 Tratamiento farmacológico (Recuadros 10 y 11)

6.2.1 Elección de antihipertensivos

El extenso número de ensayos aleatorizados sobre el tratamiento antihipertensivo, tanto en los que se compararon tratamientos activos frente a placebo como en los que se compararon regímenes de tratamiento basados en diferentes compuestos, confirman la conclusión de la guía de 2003 de la ESH/ESC [3] de que: 1) los principales efectos beneficiosos del tratamiento antihipertensivo se deben a la disminución de la propia presión arterial y son en gran medida independientes de los fármacos empleados y 2) los diuréticos tiazídicos (así como clortalidona e indapamida), betabloqueantes, antagonistas del calcio, inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor de la angiotensina pueden disminuir suficientemente la presión arterial y reducir de manera significativa e importante los episodios cardiovasculares. Por consiguiente, todos estos fármacos resultan apropiados para el inicio y mantenimiento del tratamiento antihipertensivo, ya sea en monoterapia o en ciertas combinaciones entre sí. Todos los grupos recomendados tienen propiedades, ventajas y limitaciones específicas, que se comentan en los párrafos siguientes para que los médicos puedan realizar la elección más oportuna en cada paciente.

En la Sección 4.4.5 se ha mencionado que, en dos ensayos a gran escala [330,332] y en un metaanálisis [343] recientes, los betabloqueantes mostraron una capacidad reducida de proteger contra los ictus, aunque fueron igual de

eficaces en la protección contra episodios coronarios y mortalidad. La administración de betabloqueantes ha resultado beneficiosa en los pacientes con angina de pecho, insuficiencia cardíaca y un infarto de miocardio reciente, complicaciones importantes relacionadas con la hipertensión [482,483,567]. Por tanto, los betabloqueantes aún pueden considerarse una opción en las estrategias iniciales y posteriores de tratamiento antihipertensivo. Dado que favorecen un aumento de peso [568], ejercen efectos adversos sobre el metabolismo lipídico e incrementan (en comparación con otros fármacos) la incidencia de diabetes de nueva aparición [455,458], no han de ser de elección, sin embargo, en los hipertensos con varios factores de riesgo metabólico, incluido el síndrome metabólico y sus componentes fundamentales, es decir, obesidad abdominal, glucosa en ayunas en el límite alto de la normalidad o alterada y alteración de la tolerancia a la glucosa, situaciones que incrementan el riesgo de diabetes de nueva aparición [569,570]. Esto también es aplicable a los diuréticos tiazídicos, que tienen efectos dislipémicos y diabetógenos cuando se utilizan en dosis altas [455]. Con frecuencia se han administrado tiazidas junto con betabloqueantes en ensayos en los que se ha comprobado un exceso relativo de diabetes de nueva aparición, lo que dificulta una distinción entre la contribución de ambos tipos de fármacos. Sin embargo, es posible que no se aplique a los betabloqueantes vasodilatadores, como carvedilol y nebivolol, que poseen una acción dismetabólica menor o nula, así como una incidencia reducida de diabetes de nueva aparición en comparación con los betabloqueantes clásicos [571,572]. Los betabloqueantes, inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor de la angiotensina son menos eficaces en la raza negra, en la que deberían preferirse los diuréticos y antagonistas del calcio [299,573].

Los ensayos en que se han evaluado criterios de valoración intermedios (lesión orgánica subclínica) indican otras diferencias entre diversos antihipertensivos: se ha comunicado que los inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor de la angiotensina son especialmente eficaces en lo que se refiere a reducir la hipertrofia del ventrículo izquierdo [349], incluido el componente fibrótico [219,367]; también son bastante eficaces para reducir la oligoalbuminuria y proteinuria [308,309,430–432,437], así como para conservar la función renal y retrasar la nefropatía [308,309,430,431,434]; los antagonistas del calcio, además de ser eficaces sobre la hipertrofia del ventrículo izquierdo, parecen beneficiosos para ralentizar la progresión de la hipertrofia y aterosclerosis carotídea [220–222,391,392,395].

Los datos relativos a los efectos beneficiosos de otros grupos de antihipertensivos son mucho más limitados. Se ha constatado que los antagonistas α_1 y fármacos con acción central (agonistas adrenérgicos α_2 y moduladores de los receptores de imidazolina) reducen suficientemente la

Recuadro 10 Declaración de posición: elección de antihipertensivos

- Los efectos beneficiosos principales del tratamiento antihipertensivo son consecuencia de la disminución de la propia PA.
- Cinco grupos principales de antihipertensivos, diuréticos tiazídicos, antagonistas del calcio, inhibidores de la ECA, antagonistas del receptor de la angiotensina y betabloqueantes, resultan adecuados para el inicio y mantenimiento del tratamiento antihipertensivo, en monoterapia o en combinación. Los betabloqueantes, en especial en combinación con un diurético tiazídico, no deben utilizarse en los pacientes con síndrome metabólico o riesgo alto de diabetes de nueva aparición.
- Dado que en muchos pacientes se necesita más de un fármaco, a menudo resulta inútil hacer hincapié en la identificación del primer grupo de fármacos que ha de utilizarse. No obstante, hay muchas situaciones en que existen evidencias a favor de algunos fármacos frente a otros como tratamiento inicial o como parte de una combinación.
- A la hora de elegir un fármaco o combinación farmacológica concretos y de evitar otros, ha de tenerse en cuenta todo lo siguiente:
 1. La experiencia favorable o desfavorable previa de cada paciente con un grupo de compuestos dado.
 2. El efecto de los fármacos sobre los factores de riesgo cardiovascular en relación con el perfil de riesgo cardiovascular de cada paciente.
 3. La presencia de lesión orgánica subclínica, enfermedad cardiovascular clínica, nefropatía o diabetes que quizás traten de manera más favorable algunos fármacos que otros (Recuadro 11 y Tabla 6).
 4. La presencia de otros trastornos que puedan limitar el uso de grupos concretos de antihipertensivos (Tabla 7).
 5. Las posibilidades de interacciones con fármacos utilizados por otras afecciones.
 6. El coste de los fármacos, ya sea para el paciente individual o para el proveedor sanitario, si bien las consideraciones relacionadas con el coste nunca deben predominar sobre la eficacia, tolerabilidad y protección del paciente.
- Ha de prestarse una atención continuada a los efectos secundarios de los fármacos, porque son la causa más importante de falta de cumplimiento. Los fármacos no son iguales en cuanto a efectos adversos, especialmente en pacientes individuales.
- El efecto hipotensor debería prolongarse durante 24 horas. Esto puede comprobarse mediante determinaciones de PA en el consultorio o domiciliaria en el momento de mínimo efecto de la medicación o mediante monitorización ambulatoria de la PA.
- Se preferirán los fármacos que ejercen su efecto antihipertensivo durante 24 horas con una administración una vez al día porque un régimen terapéutico sencillo favorece el cumplimiento.

**Recuadro 11 Declaración de posición:
tratamiento antihipertensivo: fármacos
de elección**

Lesión orgánica subclínica

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

Episodio clínico

Ictus previo	cualquier antihipertensivo
IM previo	BB, IECA, ARA
Angina de pecho	BB, AC
Insuficiencia cardíaca	diuréticos, BB, IECA, ARA, antialdosterónicos
Fibrilación auricular	
Recidivante	ARA, IECA
Permanente	BB, AC no dihidropiridínicos
IR/proteinuria	IECA, ARA, diuréticos del asa
Arteriopatía periférica	AC

Situación

HSA (ancianos)	diuréticos, AC
Síndrome metabólico	IECA, ARA, AC
Diabetes mellitus	IECA, ARA
Embarazo	AC, metildopa, BB
Raza negra	diuréticos, AC

Abreviaturas: HVI: hipertrofia del ventrículo izquierdo; HSA: hipertensión sistólica aislada; IR: insuficiencia renal; IECA: inhibidores de la ECA; ARA: antagonistas del receptor de la angiotensina; AC: antagonistas del calcio; BB: betabloqueantes.

presión arterial y también tienen efectos metabólicos favorables [574]. También se ha comprobado un efecto hipotensor con los antagonistas de la aldosterona [575]. Puesto que el único ensayo en que se evaluó un antagonista α_1 (el grupo de doxazosina del estudio ALLHAT) se interrumpió antes de poder obtener evidencias cruciales [576], aún no se han confirmado los efectos beneficiosos o perjudiciales globales de los antagonistas α_1 como tratamiento antihipertensivo. También sucede así con los fármacos de acción central y antagonistas de la aldosterona. Sin embargo, todos estos fármacos se han utilizado con frecuencia como fármacos añadidos en los ensayos en que se ha documentado protección cardiovascular y, por tanto, pueden emplearse en tratamientos combinados. Los antagonistas α_1 tienen una indicación específica en presencia de hipertrofia benigna de próstata. Aliskiren, un fármaco nuevo que se dirige contra el sistema de la renina en su lugar de activación [577] ya se encuentra comercializado en los EEUU y es posible que pronto lo esté en

Europa. Se ha comprobado que este fármaco reduce con eficacia la presión arterial en caso de hipertensión, tanto en monoterapia como en combinación con un diurético tiazídico [578-580], así como que ejerce un efecto anti-proteinúrico en estudios preclínicos [581]. Se ha indicado que la renina podría tener efectos no relacionados con la cascada de renina-angiotensina clásica [577] y ser un factor pronóstico independiente de la producción de angiotensina II [582]. Aún no se dispone de datos concluyentes de que esto sea así, ni de los efectos protectores cardiovasculares de la inhibición de la renina.

La identificación del primer grupo de fármacos que ha de utilizarse en el tratamiento de la hipertensión arterial siempre ha sido un tema debatido. Sin embargo, ahora hay evidencias concluyentes procedentes de ensayos de que el tratamiento combinado resulta necesario para controlar la presión arterial en la mayoría de los pacientes [583]. Por tanto, en caso de que se tomen dos o más fármacos de por vida, tiene una trascendencia mínima cuál es el que se utiliza en monoterapia durante las primeras semanas de tratamiento. Sin embargo, los grupos farmacológicos (e incluso los compuestos dentro de un grupo dado) difieren en el tipo y frecuencia de los efectos adversos que pueden provocar y es posible que distintos sujetos tengan una predisposición diferente a manifestar un efecto adverso dado. Asimismo, los fármacos pueden ejercer efectos diferentes sobre los factores de riesgo, la lesión orgánica y los episodios con especificidad etiológica y muestran influencias protectoras específicas en grupos especiales de pacientes. Este hecho hace que la selección de un fármaco dado, en monoterapia o en combinación con otros fármacos, sea imprescindible o aconsejable según las circunstancias. Como normal general, a la hora de elegir o evitar fármacos ha de tenerse en cuenta todo lo siguiente: 1) la experiencia favorable o desfavorable previa de cada paciente con un grupo dado de compuestos en relación con la disminución de la presión arterial y los efectos secundarios; 2) el efecto de los fármacos sobre los factores de riesgo cardiovascular en relación con el perfil de riesgo cardiovascular de cada paciente; 3) la presencia de lesión orgánica subclínica, enfermedad cardiovascular clínica, nefropatía o diabetes que puede tratarse de manera más favorable con algunos fármacos que con otros; 4) la presencia de otros trastornos que pueden limitar el uso de grupos concretos de antihipertensivos; 5) la posibilidad de interacciones con los fármacos utilizados para tratar otras afecciones presentes en el paciente; y 6) el coste de los fármacos, ya sea para el paciente o para el proveedor sanitario. No obstante, las consideraciones relacionadas con el coste nunca deben predominar sobre la eficacia, tolerabilidad y protección del paciente. Los médicos deben dar preferencia a los fármacos que tienen un efecto duradero y una capacidad contrastada de reducir con eficacia la presión arterial durante las 24 horas con una administración una vez al día. La simplificación del tratamiento mejora su cumplimiento [584], en tanto que

Tabla 6 Situaciones que van a favor del uso de unos antihipertensivos frente a otros

Diuréticos tiazídicos	Betabloqueantes	Antagonistas del calcio (dihidropiridinas)	Antagonistas del calcio (verapamilo/diltiazem)
<ul style="list-style-type: none"> Hipertensión sistólica aislada (ancianos) Insuficiencia cardíaca Hipertensión arterial en la raza negra 	<ul style="list-style-type: none"> Angina de pecho Después de un infarto de miocardio Insuficiencia cardíaca Taquiarritmias Glaucoma Embarazo 	<ul style="list-style-type: none"> Hipertensión sistólica aislada (ancianos) Angina de pecho Hipertrofia VI Aterosclerosis carotídea/coronaria Embarazo Hipertensión arterial en la raza negra 	<ul style="list-style-type: none"> Angina de pecho Aterosclerosis carotídea Taquicardia supraventricular
Inhibidores de la ECA	Antagonistas del receptor de la angiotensina	Diuréticos (antialdosterónicos)	Diuréticos del asa
<ul style="list-style-type: none"> Insuficiencia cardíaca Disfunción VI Después de un infarto de miocardio Nefropatía diabética Nefropatía no diabética Hipertrofia VI Aterosclerosis carotídea Proteinuria/oligoalbuminuria Fibrilación auricular Síndrome metabólico 	<ul style="list-style-type: none"> Insuficiencia cardíaca Después de un infarto de miocardio Nefropatía diabética Proteinuria/oligoalbuminuria Hipertrofia VI Fibrilación auricular Síndrome metabólico Tos inducida por IECA 	<ul style="list-style-type: none"> Insuficiencia cardíaca Después de un infarto de miocardio 	<ul style="list-style-type: none"> Nefropatía terminal Insuficiencia cardíaca
IECA: inhibidores de la ECA; VI: ventrículo izquierdo.			

un control eficaz de la presión arterial durante 24 horas tiene importancia pronóstica, además del control de la presión arterial en el consultorio [88]. Los fármacos de acción prolongada también hacen que el efecto antihipertensivo sea más homogéneo durante las 24 horas, lo que reduce al mínimo la variabilidad de la presión arterial [585].

Los criterios citados en esta sección permiten seleccionar fármacos o combinaciones farmacológicas específicas en muchos pacientes. En las Tablas 6 y 7 y en el Recuadro 11 se presentan y enumeran en detalle las situaciones que favorecen o no, y en ocasiones contraindican, el uso de diversos fármacos, mientras que en la Sección 7 se comentan en mayor detalle abordajes terapéuticos específicos en situaciones y grupos de pacientes especiales.

A la hora de la elección inicial de fármacos, así como en las modificaciones posteriores del tratamiento, se prestará especial atención a los acontecimientos adversos, aun cuando sean de naturaleza puramente subjetiva, porque representan la causa más importante de falta de cumplimiento [584,586]. Los acontecimientos adversos durante el tratamiento antihipertensivo no son totalmente evitables porque pueden tener, en parte, una naturaleza psicológica y, de hecho, también se notifican durante la administración de placebo [291]. No obstante, han de dedicarse esfuerzos importantes a limitar los efectos secundarios relacionados con los fármacos y conservar la calidad de vida mediante un cambio de tratamiento del fármaco responsable por otro o evitando aumentos innecesarios de la dosis del fármaco empleado. Los efectos secundarios de los diuréticos tiazídicos, betabloqueantes y antagonistas del calcio guardan relación con la dosis,

mientras que se produce un aumento dosis-dependiente escaso o nulo de los efectos secundarios con los antagonistas del receptor de la angiotensina e inhibidores de la ECA [587].

6.2.2 Monoterapia (Recuadro 12)

El tratamiento puede iniciarse con un único fármaco, que inicialmente debe administrarse a dosis bajas. En caso de no controlar la presión arterial, puede administrarse una dosis plena del fármaco inicial o cambiarse a otro de un grupo diferente (que también se administrará en dosis bajas en primer lugar y, después, en dosis plenas). El cambio a un fármaco de un grupo diferente resulta obligatorio en caso de que el primero no disminuya la presión arterial o provoque efectos secundarios importantes. Es posible que esta estrategia de “monoterapia secuencial” permita encontrar el fármaco al que un paciente concreto responde mejor en cuanto a eficacia y tolerabilidad. Sin embargo, aunque la denominada “tasa de pacientes con respuesta” (reducción de la presión arterial sistólica y diastólica ≥ 20 y 10 mm Hg, respectivamente) a cualquier fármaco en monoterapia es de alrededor del 50% [588], la capacidad de cualquier fármaco utilizado en monoterapia de alcanzar los valores objetivo de presión arterial ($< 140/90$ mm Hg) no supera el 20%–30% de la población hipertensa global, salvo en los sujetos con hipertensión arterial de grado 1 [589,590]. Asimismo, esta estrategia resulta laboriosa y frustrante para médicos y pacientes, lo que da lugar a un cumplimiento bajo y una demora excesiva del control urgente de la presión arterial en los hipertensos de riesgo alto. Hay muchas esperanzas puestas en la farmacogenómica, que en un futuro quizás tenga éxito en identificar los fármacos que presentan las mayores posibilidades de resultar eficaces y beneficiosos

en pacientes individuales. Ha de alentarse la investigación en este campo.

6.2.3 Tratamiento combinado (Recuadro 12)

En la mayoría de los ensayos, la combinación de dos o más fármacos ha sido el régimen de tratamiento más utilizado para reducir la presión arterial con eficacia y alcanzar el objetivo predeterminado. Incluso se ha observado que el uso de tratamientos combinados resulta necesario con mayor frecuencia en los pacientes diabéticos, renales y de riesgo alto y, en general, siempre que se persiguen unos objetivos de presión arterial más bajos [311]. Por ejemplo, en un ensayo a gran escala reciente en hipertensos de riesgo alto, cerca de 9 de cada 10 pacientes recibieron dos o más antihipertensivos a fin de reducir la presión arterial a < 140/90 mm Hg [330].

En la guía de 2003 de la ESH/ESC [3] se hacía la recomendación de no limitar el tratamiento con dos fármacos a un paso necesario con frecuencia tras intentar la monoterapia, pero también la de plantear dicho tratamiento como alternativa a la monoterapia como abordaje terapéutico de primera elección (Fig. 3). Un inconveniente evidente de iniciar el tratamiento con dos fármacos es la exposición potencial de algunos pacientes a uno innecesario. Las ventajas, sin embargo, consisten en que 1) al utilizar una combinación, el primer y el segundo fármaco pueden administrarse en el rango posológico bajo, que es más probable que carezca de efectos secundarios en comparación con la monoterapia a dosis plenas; 2) puede evitarse la frustración de buscar de manera repetitiva y sin éxito monoterapias eficaces en pacientes con valores muy altos de presión arterial o lesión orgánica; 3) existen combinaciones fijas en

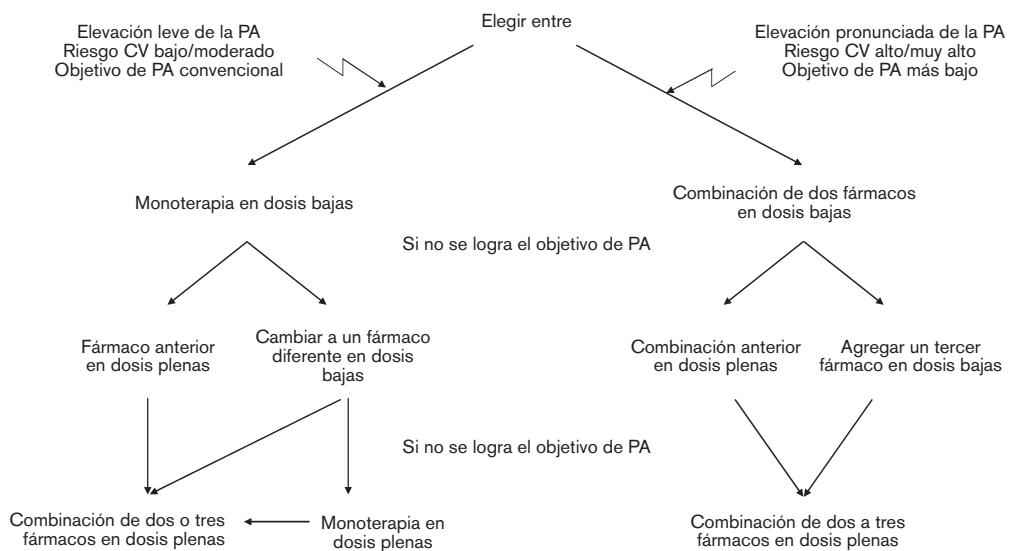
Recuadro 12 Declaración de posición: monoterapia frente a tratamiento combinado

- Con independencia del fármaco empleado, la monoterapia sólo permite alcanzar el objetivo de PA en un número limitado de pacientes hipertensos.
- El uso de más de un fármaco es necesario para lograr el objetivo de PA en la mayoría de los pacientes. Se dispone de una inmensa gama de combinaciones eficaces y bien toleradas.
- En el tratamiento inicial puede utilizarse la monoterapia o la combinación de dos fármacos a dosis bajas con aumento posterior de la dosis o el número de fármacos, en caso necesario (Figs. 3 y 4).
- La monoterapia podría ser el tratamiento inicial de una elevación leve de la PA con un riesgo cardiovascular total bajo o moderado. Se preferirá una combinación de dos fármacos en dosis bajas como tratamiento de primera elección cuando la PA inicial se encuentra en el intervalo del grado 2 o 3 o el riesgo cardiovascular total es alto o muy alto (Fig. 3).
- Las combinaciones fijas de dos fármacos pueden simplificar el régimen terapéutico y favorecer el cumplimiento.
- En varios pacientes no se logra el control de la PA con dos fármacos y se precisa una combinación de tres o más fármacos.
- En los hipertensos no complicados y los ancianos, el tratamiento antihipertensivo debe iniciarse normalmente de manera gradual. En los hipertensos de mayor riesgo, el objetivo de PA debe lograrse de una forma más inmediata, lo que va a favor del uso de un tratamiento combinado inicial y un ajuste más rápido de las dosis.

Tabla 7 Contraindicaciones obligadas y posibles del uso de antihipertensivos

	Obligadas	Posibles
Diuréticos tiazídicos	Gota	Síndrome metabólico Intolerancia a la glucosa Embarazo
Betabloqueantes	Asma Bloqueo A-V (grado 2 o 3)	Arteriopatía periférica Síndrome metabólico Intolerancia a la glucosa Deportistas y pacientes físicamente activos Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Antagonistas del calcio (dihidropiridinas)		Taquiarritmias Insuficiencia cardíaca
Antagonistas del calcio (verapamilo, diltiazem)	Bloqueo A-V (grado 2 o 3) Insuficiencia cardíaca	
Inhibidores de la ECA	Embarazo Edema angioneurótico Hiperpotasemia Estenosis bilateral de la arteria renal	
Antagonistas del receptor de la angiotensina	Embarazo Hiperpotasemia Estenosis bilateral de la arteria renal Insuficiencia renal	
Diuréticos (antialdosterónicos)	Hiperpotasemia	

dosis bajas, lo que permite administrar los dos fármacos en un único comprimido, de modo que la simplificación del tratamiento optimiza el cumplimiento; y 4) es posible que el tratamiento inicial con una combinación de dos fármacos permita lograr los objetivos de presión arterial antes que con la monoterapia. Esto puede tener una importancia capital en los pacientes de riesgo alto, dado que en el estudio VALUE, la mayor reducción de la presión arterial ($-3,8/-2,2$ mm Hg) observada en los pacientes tratados con amlodipino frente a valsartán durante los 6 primeros meses se acompañó de una diferencia en la tasa de episodios cardiovasculares a favor del grupo tratado con mayor eficacia [335]. Por consiguiente, el tratamiento combinado debe considerarse de primera elección especialmente cuando existe un riesgo cardiovascular alto, es decir, en los sujetos en que la presión arterial se encuentra notablemente por encima del umbral de hipertensión (p. ej., más de 20 mm Hg de sistólica o 10 mm Hg de diastólica), o cuando los grados más leves de elevación de la presión arterial se acompañan de varios factores de riesgo, lesión orgánica subclínica, diabetes, nefropatía o enferme-

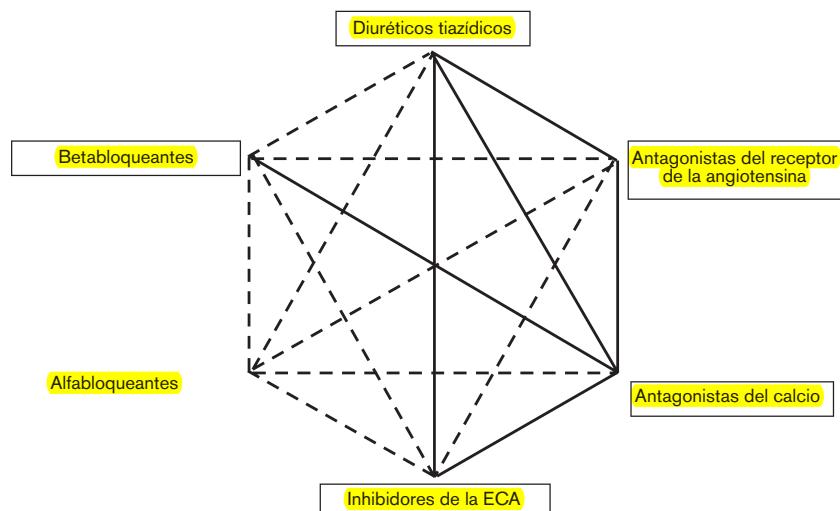
Fig. 3

Estrategias de monoterapia frente a tratamiento combinado.

dad cardiovascular coexistente. En todas estas situaciones, existe la necesidad de obtener una reducción importante de la presión arterial (debido a los valores iniciales elevados o los objetivos bajos), que es difícil de lograr con la monoterapia.

Pueden combinarse antihipertensivos de diferentes grupos cuando 1) presentan mecanismos de acción diferentes y complementarios, 2) hay evidencias de que el efecto anti-

hipertensivo de la combinación es mayor que el de cualquiera de sus componentes, 3) la combinación tiene un perfil de tolerancia favorable, de modo que los mecanismos de acción complementarios de sus componentes reducen al mínimo sus efectos secundarios individuales. Se ha comprobado que las combinaciones siguientes de dos fármacos son eficaces y bien toleradas y se han utilizado favorablemente en ensayos aleatorizados de eficacia. Se indican con una línea gruesa continua en el diagrama de la Figura 4.

Fig. 4

Possibles combinaciones entre algunos grupos de antihipertensivos. Las combinaciones de elección en la población hipertensa general se representan con líneas gruesas. Los recuadros indican los grupos de fármacos que se ha comprobado que resultan beneficiosos en ensayos de intervención controlados.

- Diurético tiazídico e inhibidor de la ECA
- Diurético tiazídico y antagonista del receptor de la angiotensina
- Antagonista del calcio e inhibidor de la ECA
- Antagonista del calcio y antagonista del receptor de la angiotensina
- Antagonista del calcio y diurético tiazídico
- Betabloqueante y antagonista del calcio (dihidropiridínico)

La combinación de un diurético tiazídico y un betabloqueante también es una combinación consagrada que se ha utilizado con éxito en muchos ensayos controlados con placebo y con fármaco activo, si bien ahora se cuenta con evidencias de que estos fármacos ejercen efectos dismetabólicos que podrían ser incluso más pronunciados al administrarse de manera conjunta (Secciones 4.4.5 y 4.5.5). Por tanto, esta combinación, aunque sigue siendo válida como alternativa terapéutica, debe evitarse en los pacientes con síndrome metabólico y cuando existe un riesgo alto de diabetes de nueva aparición. La combinación de una tiazida y un diurético ahorrador de potasio (amilorida, triamtireno o espironolactona) se ha empleado de manera extensa durante años a fin de prevenir la pérdida de potasio relacionada con la administración de tiazidas, lo que posiblemente reduce la incidencia de muerte súbita [591], previene la intolerancia a la glucosa y disminuye la incidencia de diabetes asociada a hipopotasemia por tiazidas [592,593]. La combinación de un inhibidor de la ECA y un antagonista del receptor de la angiotensina ha sido objeto de interés en estudios recientes. Aunque los fármacos incluidos en esta combinación podrían interferir, aunque a diferentes niveles, en el mismo mecanismo fisiológico, se ha comunicado, no obstante, que su combinación ejerce una reducción algo mayor de la presión arterial y un efecto antiproteinúrico más pronunciado que cualquiera de sus componentes en monoterapia, tanto en la nefropatía diabética como en la no diabética [446,594]. También se ha comprobado que esta combinación mejora la supervivencia en caso de insuficiencia cardíaca [595]. Aunque sigue sin estar claro si las ventajas de esta combinación pueden reproducirse aumentando sencillamente la dosis de alguno de sus componentes en monoterapia [449,596], el estudio ONTARGET aportará más evidencias de los efectos beneficiosos de combinar un antagonista del receptor de la angiotensina y un inhibidor de la ECA [339]. Son posibles otras combinaciones, aunque se emplean con menos frecuencia y las evidencias de su eficacia terapéutica son más limitadas. Algunas de estas combinaciones se indican con la línea intermitente en el diagrama de la Figura 4.

Por último, ahora se cuenta con combinaciones de dos fármacos en un único comprimido, habitualmente en dosis bajas (pero en ocasiones en dosis más bajas y más altas), de forma generalizada, especialmente las de un antago-

nista del receptor de la angiotensina con un diurético tiazídico o de un inhibidor de la ECA con un diurético tiazídico o antagonista del calcio, de un betabloqueante con un diurético y de una tiazida con un diurético ahorrador de potasio. Aunque la dosis fija de los componentes de la combinación limita la flexibilidad de aumentar y disminuir las estrategias terapéuticas, las combinaciones fijas reducen el número de comprimidos que ha de tomar el paciente y este hecho conlleva una cierta ventaja de cumplimiento terapéutico [584,597]. Las combinaciones en dosis fijas pueden sustituir a combinaciones extemporáneas que han controlado con éxito la presión arterial, pero, cuando son en dosis bajas, también pueden considerarse en el tratamiento de primera línea, siempre que se encuentre indicado el uso inicial de dos fármacos en lugar de la monoterapia. Ha de hacerse hincapié en que las combinaciones de dos fármacos no son capaces de controlar la presión arterial de manera invariable y que el uso de tres o cuatro fármacos resulta necesario en diversos pacientes, especialmente en aquellos con nefropatía y otros tipos complicados de hipertensión arterial. Se dispondrá de más información acerca de las ventajas de este abordaje terapéutico tras la finalización del estudio ACCOMPLISH [598], en el que se compara el efecto sobre la morbilidad y mortalidad de origen cardiovascular del tratamiento iniciado con una combinación en dosis fijas de un inhibidor de la ECA con un antagonista del calcio o diurético.

7. Abordaje terapéutico en situaciones especiales

7.1 Ancianos (Recuadro 13)

Los ancianos se benefician de la farmacoterapia antihipertensiva en lo que se refiere a una reducción de la morbilidad y mortalidad de origen cardiovascular, con independencia de si presentan hipertensión sistólica-diastólica o hipertensión sistólica aislada [294,471]. Esto se ha comprobado en un número extenso de ensayos aleatorizados en los que han participado pacientes de 60 o 70 años o más. Un metaanálisis de estos ensayos ha revelado que también se produjo una reducción de los episodios cardiovasculares mortales y no mortales, así como de ictus, en los pacientes tratados de 80 años o más, aunque no se redujo la mortalidad global [599]. En el estudio piloto HYVET se han confirmado recientemente los efectos beneficiosos sobre la morbilidad, pero no sobre la mortalidad, en los muy ancianos [600].

En los ensayos aleatorizados y controlados en que se ha confirmado el efecto beneficioso del tratamiento antihipertensivo frente a placebo o la ausencia de tratamiento en los ancianos con hipertensión sistólica-diastólica se ha utilizado un diurético o betabloqueante como tratamiento de primera línea [281,282,287,288]. Un metaanálisis reciente ha indicado que, en los ancianos, los betabloqueantes podrían tener un efecto preventivo menos

Recuadro 13 Tratamiento antihipertensivo en los ancianos

- Los ensayos aleatorizados en pacientes con hipertensión sistólica-diestólica o sistólica aislada con una edad mínima de 60 años han revelado que puede lograrse una reducción pronunciada de la morbilidad y mortalidad de origen cardiovascular con el tratamiento antihipertensivo.
- La farmacoterapia puede iniciarse con diuréticos tiazídicos, antagonistas del calcio, antagonistas del receptor de la angiotensina, inhibidores de la ECA y betabloqueantes, en consonancia con las directrices generales. Los ensayos en que se ha evaluado expresamente el tratamiento de la hipertensión sistólica aislada han demostrado el efecto beneficioso de las tiazidas y los antagonistas del calcio, aunque el subanálisis de otros ensayos también revela la eficacia de los antagonistas del receptor de la angiotensina.
- Las dosis iniciales y el ajuste posológico posterior deben ser más graduales debido a la mayor posibilidad de efectos adversos, sobre todo en los sujetos muy ancianos y delicados.
- El objetivo de PA es el mismo que en pacientes más jóvenes, es decir < 140/90 mm Hg o por debajo, en caso de ser tolerada. Muchos ancianos necesitan dos o más fármacos para controlar la presión arterial y puede ser especialmente difícil obtener reducciones por debajo de 140 mm Hg de sistólica.
- La farmacoterapia debe adaptarse en función de los factores de riesgo, las lesiones de órganos vulnerables y las afecciones cardiovasculares y no cardiovasculares coexistentes que son frecuentes en los ancianos. Debido al mayor riesgo de hipotensión postural, la PA siempre debe medirse también en bipedestación.
- En los sujetos de 80 años o más, las evidencias de los efectos beneficiosos del tratamiento antihipertensivo aún no son tan concluyentes. Sin embargo, no hay motivo para interrumpir un tratamiento satisfactorio y bien tolerado cuando un paciente alcanza los 80 años de edad.

pronunciado sobre los episodios cardiovasculares que los diuréticos, aunque en muchos de estos pacientes se utilizaron diuréticos y betabloqueantes conjuntamente [601]. En los ensayos sobre la hipertensión sistólica aislada, los fármacos de primera línea consistieron en un diurético [280] o antagonista del calcio dihidropiridínico [284]. El tratamiento también se inició con este último grupo farmacológico en dos ensayos chinos, uno en la hipertensión sistólica-diestólica [285] y el otro en la hipertensión sistólica aislada [286], en los que se utilizó una asignación alterna en lugar de aleatoriedad. En todos estos ensayos, el tratamiento activo fue superior a placebo o la ausencia de tratamiento. Otros grupos de fármacos sólo

se han utilizado en ensayos en que se compararon fármacos "más modernos" con otros "más antiguos". El estudio STOP-2 [314] reveló que la incidencia de episodios cardiovasculares fue semejante en los hipertensos ancianos aleatorizados a un antagonista del calcio, un inhibidor de la ECA o tratamiento convencional con un diurético o betabloqueante, mientras que en el ALLHAT [322] se constató que un diurético, un antagonista del calcio y un inhibidor de la ECA influyeron en los episodios cardiovasculares en el mismo grado también en el subgrupo de pacientes mayores de 65 años. El estudio LIFE [332] reveló que, en los hipertensos de 55 a 80 años con datos de hipertrofia del ventrículo izquierdo, el antagonista del receptor de la angiotensina losartán resulta más eficaz para reducir los episodios cardiovasculares, especialmente ictus, que el betabloqueante atenolol, siendo también así en los pacientes con hipertensión sistólica aislada [602]. En el estudio SCOPE [307] se comprobó una reducción de los ictus no mortales en los hipertensos de 70 años o más tratados con un régimen antihipertensivo que contenía el antagonista del receptor de la angiotensina candesartán, en comparación con los tratados con un tratamiento antihipertensivo sin candesartán. Un análisis de subgrupos de los pacientes SCOPE con hipertensión sistólica aislada puso de manifiesto una reducción significativa de los ictus del 42% en los pacientes tratados con candesartán [603]. Por consiguiente, parece que se han demostrado efectos beneficiosos en los hipertensos ancianos con al menos un fármaco representativo de varios grupos farmacológicos, es decir, diuréticos, betabloqueantes, antagonistas del calcio, inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor de la angiotensina. Por tanto, no hay motivos suficientes para utilizar una estrategia dependiente de la edad en la elección de los antihipertensivos [344].

El inicio del tratamiento antihipertensivo en los ancianos debe seguir las directrices generales. Antes y durante el tratamiento siempre se determinará la presión arterial en sedestación y bipedestación, dado que los antihipertensivos pueden incrementar su mayor riesgo de hipotensión postural [604]. Los ancianos presentan con mayor frecuencia otros factores de riesgo, lesión de órganos vulnerables y afecciones clínicas cardiovasculares o no cardiovasculares coexistentes que los más jóvenes. Esto supone que la elección del primer fármaco requiere a menudo una adaptación exacta a las características individuales. Asimismo, muchos pacientes precisarán dos o más fármacos para controlar la presión arterial, dado que en los ancianos resulta especialmente difícil a menudo reducir la presión sistólica por debajo de 140 mm Hg [492,605].

La presión arterial diastólica óptima a lograr con el tratamiento no está clara. En un análisis *post-hoc*, los investigadores SHEP evaluaron la importancia de la presión arterial diastólica durante el tratamiento en los pacientes con hipertensión sistólica aislada [606]. Llegaron a la

conclusión de que una presión diastólica alcanzada de menos de 70 mm Hg y, en especial, por debajo de 60 mm Hg, identifica a un grupo de riesgo alto que presenta una peor evolución. Indicaron que esto podría obedecer posiblemente a un tratamiento excesivo. Sin embargo, en el estudio Syst-Eur no se observaron datos de efectos perjudiciales con una reducción de la presión arterial diastólica hasta 55 mm Hg (por debajo de la cual no se contó con datos suficientes), salvo en presencia de antecedentes de cardiopatía coronaria en el período basal [607]. Además, en este mismo ensayo, una presión arterial diastólica baja también se asoció a una mayor mortalidad no cardiovascular en el grupo placebo, lo que indica que el exceso de riesgo de estos pacientes no se debe a un tratamiento excesivo. En un metaanálisis de varios miles de pacientes se ha comunicado una mayor mortalidad de origen cardiovascular y no cardiovascular con valores de presión arterial diastólica y sistólica por debajo de 60 y 120 mm Hg, respectivamente, [487]. Esto sugiere una causalidad inversa, es decir que un riesgo inicialmente alto podría ser responsable de una reducción excesiva de la presión arterial durante el tratamiento y no viceversa. Se necesitan nuevos estudios para determinar hasta dónde puede reducirse la presión arterial con seguridad en los ancianos y, en particular, qué cifras de presión arterial diastólica pueden aceptarse a fin de lograr un control óptimo de la hipertensión sistólica aislada con el tratamiento.

7.2 Diabetes mellitus (Recuadros 14 y 15)

La diabetes consta de dos formas diferenciadas, el “tipo 1”, que surge habitualmente en personas más jóvenes y se caracteriza por una destrucción de las células beta y una carencia absoluta de insulina, y el “tipo 2”, que es más típico del intervalo de edad madura o avanzada y se caracteriza por una reducción de la capacidad de la insulina de favorecer el transporte de glucosa a través de la membrana de las células del músculo esquelético, aunque también puede haber defectos secretores de insulina [168]. Con diferencia, la forma más habitual de la enfermedad es la diabetes tipo 2, que aparece con 10–20 veces mayor frecuencia que la diabetes insulinodependiente tipo 1 y se acompaña de una prevalencia de hipertensión arterial que alcanza el 70%–80% [453].

Se ha determinado claramente que la coexistencia de hipertensión arterial y diabetes mellitus de cualquier tipo aumenta de manera considerable el riesgo de lesión renal y de otros órganos, lo que da lugar a una incidencia mucho mayor de ictus, cardiopatía coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, arteriopatía periférica y mortalidad de origen cardiovascular [454]. Según lo descrito en la Sección 3.6.3, la presencia de oligoalbuminuria es un marcador precoz de nefropatía [245] y un indicador de un mayor riesgo cardiovascular [178,186,248]. Los datos acerca de la protección cardiovascular con el tratamiento antihipertensivo son limitados en la diabetes tipo 1, en la que, no

Recuadro 14 Tratamiento antihipertensivo en los diabéticos

- Cuando proceda, se recomendarán unas medidas no farmacológicas intensas en todos los diabéticos, con particular atención a la pérdida de peso y la reducción del aporte de sal en la diabetes tipo 2.
- El objetivo de PA debe ser < 130/80 mm Hg y la farmacoterapia antihipertensiva ya puede iniciarse cuando la PA se encuentra en el límite alto de la normalidad.
- A fin de reducir la PA, pueden utilizarse todos los fármacos eficaces y bien tolerados. Con frecuencia se necesita una combinación de dos o más fármacos.
- Las evidencias disponibles indican que la disminución de la PA también ejerce un efecto protector sobre la aparición y progresión de la lesión renal. Puede obtenerse cierta protección adicional mediante el uso de un bloqueante del sistema renina-angiotensina (ya sea un antagonista del receptor de la angiotensina o un inhibidor de la ECA).
- Un bloqueante del sistema renina-angiotensina ha de ser un componente habitual del tratamiento combinado y el de elección cuando la monoterapia resulta suficiente.
- La oligoalbuminuria también debe conllevar el uso de farmacoterapia antihipertensiva cuando la PA inicial se encuentra en el límite alto de la normalidad. Los bloqueantes del sistema renina-angiotensina ejercen un efecto antiproteinúrico pronunciado y debe preferirse su uso.
- En las estrategias terapéuticas debe incluirse una intervención contra todos los factores de riesgo cardiovascular, lo que comprende el uso de una estatina.
- Debido al mayor riesgo de hipotensión postural, la PA siempre debe medirse también en bipedestación.

obstante, existen evidencias de que el tratamiento convencional y con inhibidores de la ECA retrasa la progresión de la nefropatía [434,608].

La evidencia disponible que se comenta en la Sección 4.4 no deja lugar a dudas de que, en la diabetes tipo 2, la reducción de la presión arterial ejerce un efecto protector cardiovascular notable con independencia de los fármacos empleados [296,609]. En los estudios controlados con placebo que han deparado resultados positivos se han utilizado diuréticos (a menudo, combinados con betabloqueantes), antagonistas del calcio e inhibidores de la ECA. Esto permite extraer la conclusión de que, incluso en la diabetes, el efecto beneficioso cardiovascular tiene su origen en gran medida en la propia disminución de la presión arterial. Un metaanálisis reciente indica que unos objetivos de presión arterial más bajos podrían conllevar

Recuadro 15 Tratamiento antihipertensivo en los pacientes con disfunción renal

- La disfunción y la insuficiencia renal conllevan un riesgo muy alto de episodios cardiovasculares.
- La protección contra la progresión de la disfunción renal cuenta con dos requisitos principales: a) control estricto de la presión arterial ($< 130/80$ mm Hg e incluso inferior cuando la proteinuria es > 1 g/día); b) disminución de la proteinuria a valores lo más próximos posibles a la normalidad.
- Para alcanzar el objetivo de presión arterial, normalmente se requiere un tratamiento combinado de varios antihipertensivos (incluidos diuréticos del asa).
- A fin de reducir la proteinuria, se precisa un antagonista del receptor de la angiotensina, un inhibidor de la ECA o una combinación de ambos.
- Es dudosa la evidencia acerca de si el bloqueo del sistema renina-angiotensina ejerce un efecto beneficioso específico sobre la prevención o el retraso de la nefrosclerosis en los hipertensos sin diabetes ni proteinuria, salvo quizás en la población afroamericana. Sin embargo, parece bien fundamentada la inclusión de uno de estos fármacos en el tratamiento combinado que requieren estos pacientes.
- Con frecuencia ha de plantearse una intervención terapéutica integrada (tratamiento antihipertensivo, estatínico y antiagregante) en los pacientes con lesión renal porque, en estas circunstancias, el riesgo cardiovascular es extremadamente alto.

unos efectos cardiovasculares beneficiosos incluso mayores en los diabéticos tipo 2 que en los no diabéticos [296]. La recomendación de iniciar el tratamiento cuando la presión arterial aún se encuentra en el límite alto de la normalidad y de reducirla por debajo de 130/80 mm Hg se ve respaldada por la evidencia comentada en las Secciones 5.1 y 5.2. No se ha determinado tan claramente si estas cifras inferiores de presión arterial también contribuyen a retrasar la nefropatía diabética (véase la Sección 4.5.4).

En varios ensayos aleatorizados y controlados se ha investigado si, en la diabetes tipo 2, algunos antihipertensivos tienen propiedades protectoras renales específicas que podrían incrementar la protección relacionada con la propia disminución de la presión arterial. Según lo comentado en la Sección 4.5.4, hay datos de la superioridad de los antagonistas del receptor de la angiotensina e inhibidores de la ECA, que son especialmente sólidos en relación con la prevención y reducción de la oligoalbuminuria y proteinuria.

En conclusión, en los diabéticos tipo 2 puede recomendarse reducir la presión arterial, siempre que sea posible,

a $< 130/80$ mm Hg. Han de aplicarse unas medidas intensivas relacionadas con los hábitos de vida, con especial hincapié en las intervenciones (restricción calórica y mayor actividad física) que favorecen la reducción del peso, ya que el sobrepeso y la obesidad son frecuentes en la diabetes tipo 2 y la reducción del peso se acompaña de una cierta disminución de la presión arterial y una mejora de la tolerancia a la glucosa [168]. También ha de plantearse el uso de antihipertensivos cuando la presión arterial se encuentra en el límite alto de la normalidad y en presencia de oligoalbuminuria [319,473–475]. En principio, pueden considerarse todos los antihipertensivos, teniendo en cuenta la posibilidad de que un control eficaz de la presión arterial sea especialmente difícil de lograr en la diabetes y que la combinación de dos o más fármacos resulta necesaria con frecuencia. Los betabloqueantes y diuréticos tiazídicos no han de elegirse como fármacos de primera línea porque pueden empeorar la resistencia a la insulina y conllevar un aumento de las dosis o el número de fármacos antidiabéticos [316,331]. La evidencia disponible indica que, en presencia de oligoalbuminuria o nefropatía diabética, el tratamiento debe incluir un fármaco que actúe contra el sistema renina-angiotensina o iniciarse con él. Debido a las evidencias recientes de que, en los diabéticos tipo 2, la inhibición de la ECA previene la aparición de oligoalbuminuria [432], también pueden recomendarse los inhibidores de la ECA como intervención preventiva primaria contra la nefropatía. También ha de contemplarse el uso de hipolipemiantes debido a los resultados del estudio CARDs, que indicaron que los diabéticos se beneficiaron de un control estricto de los lípidos [610].

7.3 Enfermedad cerebrovascular (Recuadro 16)

7.3.1 Ictus y accidentes isquémicos transitorios

En la guía de 2003 de la ESH/ESC ya se presentaban evidencias de que el tratamiento antihipertensivo aporta efectos beneficiosos en los pacientes con antecedentes de ictus o accidentes isquémicos transitorios. Esto se fundamentaba en los resultados de dos ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (PATS con el diurético indapamida [289] y PROGRESS con el inhibidor de la ECA perindopril en asociación frecuente con indapamida [283]); en ambos se constató una reducción de los ictus recidivantes de cerca del 30% en los pacientes tratados activamente. En estos dos ensayos se comunicaron efectos beneficiosos en los pacientes hipertensos y en los que eran normotensos en el período basal. También se observó una tendencia a un efecto beneficioso de los inhibidores de la ECA frente a placebo en un subgrupo de pacientes reclutados en el estudio HOPE que tenían antecedentes de ictus [611]. Por tanto, la reducción de la presión arterial representa una estrategia eficaz de prevención secundaria en los pacientes con enfermedad cerebrovascular, incluso cuando la presión arterial inicial se encuentra por debajo de 140/90 mm Hg, según se comentó en la Sección 5.1.

Desde la publicación de la guía de 2003, se han acumulado más datos que aclaran la utilidad del tratamiento antihipertensivo en los pacientes con enfermedad cerebrovascular. Un análisis adicional del estudio PROGRESS revela que los efectos beneficiosos abarcan los ictus isquémicos y hemorrágicos [283] y que su tamaño es proporcional al grado de reducción de la presión arterial [480]. En este ensayo, el tratamiento combinado con perindopril e indapamida redujo la presión arterial sistólica en 12,3 mm Hg y la incidencia de ictus en un 43% (36% de ictus isquémicos y 76% de ictus hemorrágicos), en tanto que perindopril en monoterapia sólo provocó una pequeña reducción de la presión arterial sistólica y un efecto protector no significativo (5%) contra los ictus. No se conoce con exactitud la cifra a la que debe reducirse la presión arterial para obtener los efectos beneficiosos máximos entre los supervivientes de ictus y accidentes isquémicos transitorios, aunque en este análisis *post hoc* del estudio PROGRESS [480] se recomienda un objetivo por debajo de 130 mm Hg de sistólica.

También se han acumulado datos con respecto al uso de antagonistas del receptor de la angiotensina. Un análisis de subgrupos del estudio SCOPE ha revelado una disminución significativa de los ictus y episodios cardiovasculares importantes en los pacientes con antecedentes de ictus, a los que se aleatorizó a candesartán en lugar de a un tratamiento de control más placebo [612]. Según se resume en la Sección 4.4.4, en el estudio MOSES [333] en hipertensos con episodios cerebrovasculares previos, la incidencia de episodios cardiovasculares fue un 31% menor con el antagonista del receptor de la angiotensina eprosartán que con el antagonista del calcio nitrendipino, aunque la reducción de los ictus recidivantes (12%) no alcanzó significación estadística. En general, aunque la importancia de la reducción de la presión arterial parece perfectamente confirmada, la eficacia comparativa de diferentes antihipertensivos en la prevención de las recidivas de ictus precisa una mayor investigación.

Se cuenta con información limitada acerca del grado deseado y los mejores métodos de disminución de la presión arterial en los ictus agudos. Algunos datos incidentales y fisiopatológicos indican que, dado que en un ictus agudo se altera la autorregulación cerebral (especialmente en y alrededor de la zona infartada o hemorrágica), los descensos rápidos de la presión arterial pueden ocasionar una hipoperfusión de la zona de penumbra y una extensión de la lesión [613]. Sin embargo, en un ensayo reciente en 339 hipertensos, la administración de candesartán desde el primer día posterior al ictus redujo de manera significativa y notable la mortalidad acumulada a los 12 meses y el número de episodios cardiovasculares [614]. Dado que candesartán se administró a ambos grupos de tratamiento, salvo durante los primeros días en que un grupo sólo recibió el antagonista del receptor de la

Recuadro 16 Tratamiento antihipertensivo en los pacientes con enfermedad cerebrovascular

- En los pacientes con antecedentes de ictus o accidentes isquémicos transitorios, el tratamiento antihipertensivo reduce notablemente la incidencia de recidivas de ictus y también disminuye el riesgo alto acompañante de episodios cardíacos.
- El tratamiento antihipertensivo resulta beneficioso en los hipertensos, así como en los sujetos con una PA en el límite alto de la normalidad. El objetivo de PA debe ser < 130/80 mm Hg.
- Dado que las evidencias obtenidas en ensayos indican que el efecto beneficioso depende en gran medida de la propia reducción de la PA, pueden utilizarse todos los fármacos disponibles y combinaciones racionales. La evidencia procedente de ensayos se ha obtenido en su mayor parte con inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor de la angiotensina, en asociación o además del tratamiento diurético y convencional, aunque se necesitan más datos antes de determinar sus propiedades protectoras cerebrovasculares específicas.
- Por ahora, no hay evidencias de que la reducción de la PA ejerza un efecto beneficioso en los ictus agudos, aunque se encuentra en curso más estudios. Hasta que no se obtengan más datos, el tratamiento antihipertensivo debe iniciarse cuando la situación clínica posterior al ictus se encuentre estable, habitualmente varios días después del episodio. Se requiere más investigación en este campo porque existe una disfunción cognitiva en cerca del 15% y demencia en el 5% de los sujetos ≥ 65 años.
- En estudios observacionales, el deterioro cognitivo y la incidencia de demencia han presentado una relación positiva con los valores de PA. Existen ciertas evidencias de que el tratamiento antihipertensivo puede retrasar en cierto grado ambos procesos.

angiotensina, esto podría haber ejercido un efecto protector independiente de la presión arterial o un efecto protector debido a un control más rápido de la presión arterial. Se necesitan más estudios aleatorizados sobre el tratamiento de la presión arterial en el contexto de ictus agudos para aclarar esta cuestión y ya hay algunos en curso [615,616]. Por el momento, ha de tenerse precaución a la hora de disminuir la presión arterial durante las primeras horas posteriores a un ictus, también en vista de la observación de que los valores elevados de presión arterial que se observan con frecuencia en estas circunstancias tienden a descender de manera espontánea durante los días siguientes [614]. Por otro lado, unas elevaciones pronunciadas de la presión arterial pueden ser potencialmente mortales en estos pacientes graves y se requiere una reducción rápida de la presión arterial en presencia de edema pulmonar, disección aórtica o un infarto de

miocardio reciente. En todas las circunstancias, la presión arterial se reducirá con lentitud bajo unas condiciones estrictamente controladas.

7.3.2 Disfunción cognitiva y demencia

Varios estudios observacionales han revelado que la hipertensión arterial se relaciona con disfunción cognitiva y que en los hipertensos o los sujetos con antecedentes de hipertensión arterial son más frecuentes varias formas de demencia que en las personas con una presión arterial normal [270–272]. Se sabe que la hipertensión arterial provoca una microvasculopatía que es responsable de infartos lagunares y lesiones de la sustancia blanca, que son más frecuentes en los hipertensos y se relacionan con un deterioro cognitivo [270,617–620].

Aunque existen evidencias inequívocas de que la reducción de la presión arterial conlleva una disminución del riesgo de ictus, otras formas más sutiles de enfermedad cerebrovascular, tales como lesiones de la sustancia blanca, deterioro cognitivo y progresión a demencia, se ven influidas con menor claridad. En la Sección 4.5.3 se han comentado los resultados de ensayos en los que se han evaluado los efectos del tratamiento antihipertensivo, en su mayor parte frente a placebo, sobre diversas funciones cognitivas, con la ayuda de un metaanálisis reciente [406]. En general, se ha constatado que la disminución de la presión arterial mejora ligeramente el rendimiento cognitivo y la memoria, pero sin efectos beneficiosos sobre la capacidad de aprendizaje. Por ahora, el deterioro cognitivo en los hipertensos puede considerarse una indicación de reducción de la presión arterial, aunque se precisa una mayor investigación en este campo porque los datos son preliminares y hay disfunción cognitiva en cerca del 15% de los sujetos ≥ 65 años, con una prevalencia de demencia del 5%, que asciende al 25% a una edad ≥ 85 años [621].

7.4 Cardiopatía coronaria e insuficiencia cardíaca (Recuadro 17)

Los pacientes con cardiopatía coronaria presentan, con frecuencia, valores elevados de presión arterial o antecedentes de hipertensión arterial [622] y, tras un infarto de miocardio, el riesgo de un episodio coronario mortal o no mortal posterior es mayor cuando la presión arterial se encuentra elevada [623,624]. Inmediatamente o un cierto tiempo después de un infarto de miocardio se han analizado varios betabloqueantes e inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor de la angiotensina en ensayos aleatorizados y controlados con placebo o fármaco activo, a menudo, con reducciones significativas de la morbilidad o mortalidad de origen cardiovascular [340,341, 482,483,625]. En muchos casos, el diseño del ensayo se centró en la investigación de propiedades protectoras orgánicas directas de los fármacos en lugar de en el efecto de la reducción de la presión arterial, hasta el punto de que en algunos de estos estudios no se comunicaron las

variaciones de la presión arterial. Cuando se han descrito las variaciones de la presión arterial, se ha constatado de manera casi invariable que la presión arterial es inferior en los pacientes tratados activamente, por lo que no resulta fácil desentrañar el peso relativo de los efectos beneficiosos directos y mediados por la presión arterial. Con independencia de los mecanismos, existen evidencias claras a favor de la administración de antihipertensivos como betabloqueantes, inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor de la angiotensina en los pacientes con un infarto de miocardio reciente, especialmente cuando se complica con disfunción sistólica [482, 483,625].

En cuanto a los pacientes con cardiopatía coronaria crónica, los resultados de cuatro ensayos controlados con placebo recientes se han resumido en la Sección 4.2, de

Recuadro 17 Tratamiento antihipertensivo en los pacientes con cardiopatía coronaria e insuficiencia cardíaca

- En los pacientes que sobreviven a un infarto de miocardio, la administración precoz de betabloqueantes, inhibidores de la ECA o antagonistas del receptor de la angiotensina reduce la incidencia de infarto de miocardio recidivante y muerte. Estos efectos beneficiosos pueden atribuirse a las propiedades protectoras específicas de estos fármacos, aunque posiblemente también a la pequeña reducción asociada de la PA.
- El tratamiento antihipertensivo también resulta beneficioso en los hipertensos con cardiopatía coronaria crónica. El efecto beneficioso puede obtenerse con diferentes fármacos y combinaciones (incluidos antagonistas del calcio) y parece guardar relación con el grado de reducción de la PA. También se ha comprobado un efecto beneficioso cuando la PA inicial es $< 140/90$ mm Hg y con una PA lograda en torno a 130/80 mm Hg o menos.
- Los antecedentes de hipertensión arterial son frecuentes, mientras que una PA elevada es relativamente rara en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. En estos pacientes, el tratamiento puede hacer uso de tiazidas y diuréticos del asa, así como de betabloqueantes, inhibidores de la ECA, antagonistas del receptor de la angiotensina y antialdosterónicos además de diuréticos. Los antagonistas del calcio deben evitarse a menos que sean necesarios para controlar la PA o los síntomas anginosos.
- La insuficiencia cardíaca diastólica es frecuente en los pacientes con antecedentes de hipertensión arterial y tiene un pronóstico adverso. Por ahora, no hay evidencias de la superioridad de antihipertensivos concretos.

modo que tres de ellos, [302–305], pero no el cuarto [306], revelaron mejores resultados cardiovasculares en relación con una disminución de la presión arterial. La función importante de la reducción de la presión arterial en los pacientes con cardiopatía coronaria se ve respaldada por un análisis *post-hoc* del estudio INVEST que puso de manifiesto que, con independencia del tipo de tratamiento, en los hipertensos con cardiopatía coronaria conocida, la incidencia de episodios cardiovasculares disminuyó mucho en relación con el valor logrado de presión arterial y fue notablemente menor en los pacientes con frente a sin control de la presión arterial [478].

Entre los ensayos en que se han comparado diferentes regímenes antihipertensivos, en el INVEST se comunicó que la incidencia de episodios coronarios y cardiovasculares fue semejante en los pacientes coronarios hipertensos tratados con verapamilo (más, finalmente, trandolapril) o atenolol (más, finalmente, hidroclorotiazida) [330]. Esta observación se ha complementado con los datos de un subgrupo amplio de pacientes coronarios hipertensos del estudio ALLHAT, que revelaron incidencias parecidas de episodios coronarios y cardiovasculares con el tratamiento con clortalidona, lisinopril o amlodipino [322].

Por tanto, parece que los pacientes con cardiopatía coronaria se benefician de las intervenciones encaminadas a disminuir la presión arterial y que no importa demasiado con qué fármaco se reduce; en particular, se han rebatido las afirmaciones de que los antagonistas del calcio podrían ser peligrosos en los pacientes coronarios. Evidentemente, en los pacientes coronarios resulta prudente disminuir la presión arterial de manera gradual y evitar la taquicardia.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca manifiesta por fallo de bomba y reducción del gasto cardíaco se observa con poca frecuencia una elevación de la presión arterial. En varios ensayos aleatorizados se ha comprobado una mejora de la supervivencia o menos hospitalizaciones con la administración de antihipertensivos. En el tratamiento pueden utilizarse tiazidas y diuréticos del asa, así como betabloqueantes, antialdosterónicos, inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor de la angiotensina, administrados además del tratamiento diurético (véase la Sección 4). En los pacientes con insuficiencia cardíaca, cuando la hipertensión arterial persiste tras el uso de estos fármacos, pueden agregarse antagonistas del calcio dihidropiridínicos, especialmente cuando existe angina concomitante. No obstante, hay cada vez más evidencias de que una proporción considerable de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, especialmente hipertensos y ancianos, no presentan disfunción sistólica, sino más bien una disfunción “diastólica” del ventrículo izquierdo (véase la Sección 3.6.1). En un ensayo reciente se ha

comunicado que la administración de antagonistas del receptor de la angiotensina se acompaña de un grado modesto de efectos beneficiosos en los pacientes con insuficiencia cardíaca y función sistólica conservada [626], pero los datos aún son limitados y las ventajas de la administración de antihipertensivos en esta forma frecuente de insuficiencia cardíaca requieren confirmación a partir de los ensayos en curso.

7.5 Fibrilación auricular

La hipertensión arterial es el factor de riesgo más importante de fibrilación auricular a escala poblacional [627]. La fibrilación auricular aumenta el riesgo de morbilidad de origen cardiovascular en 2 a 5 veces, con un incremento pronunciado del riesgo de ictus embólicos [628]. El aumento de la masa del ventrículo izquierdo y la dilatación de la aurícula izquierda se han identificado como determinantes independientes de una fibrilación auricular de nueva aparición [215]. Parece que los hipertensos con estas alteraciones precisan un tratamiento antihipertensivo intensivo. El control de la presión arterial parece estrictamente necesario cuando se administra un tratamiento anticoagulante porque los ictus y episodios hemorrágicos son más frecuentes cuando la presión arterial sistólica es ≥ 140 mm Hg [629]. En vista de los resultados de análisis *post-hoc* de dos ensayos recientes [376–378], en los que se comprobó una menor incidencia de fibrilación auricular de nueva aparición con antagonistas del receptor de la angiotensina (véase la Sección 4.5.1), es posible que estos fármacos sean de elección, aunque es deseable una confirmación a partir de los ensayos en curso.

En los pacientes con fibrilación auricular previa se han comunicado menos recidivas en dos estudios mediante la adición de antagonistas del receptor de la angiotensina a amiodarona [383,384] (véase la Sección 4.5.1). Los estudios mencionados antes eran relativamente pequeños y resulta deseable la confirmación de sus resultados mediante los ensayos extensos que se encuentran en curso antes de recomendar firmemente la administración de estos fármacos en la prevención secundaria de la fibrilación auricular. No obstante, por el momento también es posible que los antagonistas del receptor de la angiotensina sean de elección en los pacientes con episodios previos de fibrilación auricular que precisan tratamiento antihipertensivo. En un metaanálisis de los datos publicados acerca de la prevención primaria y secundaria de la fibrilación auricular, los inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor de la angiotensina redujeron la incidencia de estos episodios en un grado semejante en los pacientes con fibrilación auricular paroxística e insuficiencia cardíaca congestiva [630]. Esto indica que el bloqueo del sistema renina-angiotensina con estos grupos de fármacos resulta beneficioso. En caso de fibrilación auricular permanente, los betabloqueantes y antagonistas del calcio no dihidropiridínicos (verapamilo y diltiazem) siguen siendo

grupos importantes de fármacos para controlar la frecuencia ventricular.

7.6 Nefropatía no diabética (Recuadro 15)

Antes de contar con el tratamiento antihipertensivo, la afectación renal era frecuente en los pacientes con hipertensión primaria. En 1955, Perera [631] describió la presencia de proteinuria en el 42%, así como de insuficiencia renal crónica en el 18%, de una serie de 500 pacientes a los que había seguido hasta su fallecimiento. En esta serie se comunicó que la esperanza de vida tras el inicio de la afectación renal no fue superior a 5–7 años. Tras la aparición de los antihipertensivos, las complicaciones renales de la hipertensión arterial se consideraron relativamente infrecuentes, aunque con la introducción de fórmulas para calcular la filtración glomerular o el aclaramiento de creatinina se ha conocido que una proporción no insignificante de pacientes hipertensos presenta una función renal alterada, que a su vez es un factor de riesgo importante de enfermedad cardiovascular [252].

Según lo resumido en la Sección 4.5.4, existe evidencia suficiente para recomendar una reducción de la presión arterial, como mínimo, a 120/80 mm Hg en estos pacientes, especialmente cuando hay proteinuria. En varios estudios se ha comprobado que el bloqueo del sistema renina-angiotensina resulta superior en lo que se refiere a retrasar la progresión a nefropatía terminal y aumento de la creatinina sérica, así como a reducir la proteinuria y oligoalbuminuria [318,430,442]. Hay que admitir que en otros estudios no se ha observado esto, p. ej., en el ALLHAT [438], aunque la consecución de un objetivo muy bajo de presión arterial suele precisar un tratamiento combinado y, por consiguiente, parece razonable recomendar que en toda combinación se incluya un inhibidor de la ECA o antagonista del receptor de la angiotensina y que, en los pocos casos en que puede utilizarse un único fármaco, éste sea un bloqueante del sistema renina-angiotensina. En caso de lograr el objetivo de presión arterial, pero que la proteinuria siga siendo > 1,0 g/día (o > 1 g/g de creatinina), se intensificará aún más el tratamiento [632]. En este sentido, hay datos prometedores en relación con el uso de inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor de la angiotensina en combinación [446,450] o de dosis altas de antagonistas del receptor de la angiotensina [451,452], siempre que se preste una atención cuidadosa a la posible elevación de la creatinina sérica y el potasio. Sin embargo, este campo requiere más investigación antes de poder emitir recomendaciones firmes.

7.7 Hipertensión arterial en las mujeres (Recuadro 18)

Las mujeres presentan normalmente unas cifras más bajas de presión arterial sistólica que los varones en los grupos de edad de 30 a 44 años [633]. Sin embargo, la presión arterial sistólica se eleva de manera más pronun-

Recuadro 18 Hipertensión arterial en las mujeres

- Tratamiento de la hipertensión arterial en las mujeres**
La respuesta a los antihipertensivos y los efectos beneficiosos de la reducción de la PA parecen semejantes en ambos sexos. Sin embargo, los inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor de la angiotensina deben evitarse en las embarazadas y las mujeres que prevén quedarse embarazadas debido a los posibles efectos teratógenos durante la gestación.
- Anticonceptivos orales** Incluso los anticonceptivos orales con una cantidad baja de estrógenos se asocian a un mayor riesgo de hipertensión arterial, ictus e infarto de miocardio. Los que sólo contienen progestágenos representan una opción anticonceptiva en las mujeres con PA elevada, aunque su influencia en los resultados cardiovasculares no se ha investigado de manera suficiente.
- Tratamiento hormonal sustitutivo** Existen evidencias de que el único efecto beneficioso de este tratamiento consiste en una disminución de la incidencia de fracturas óseas y cáncer de colon, acompañada, sin embargo, de un mayor riesgo de episodios coronarios, ictus, tromboembolias, cáncer de mama, colecistopatías y demencia. Este tratamiento no se recomienda como cardioprotección en las mujeres posmenopáusicas.
- Hipertensión arterial durante el embarazo**
 - Los trastornos hipertensivos durante el embarazo, especialmente la preeclampsia, pueden afectar de forma negativa a los resultados neonatales y maternos.
 - El tratamiento no farmacológico (incluida una supervisión estrecha y la restricción de las actividades) debe plantearse en las embarazadas con una PAS de 140–149 mm Hg o una PAD de 90–95 mm Hg. En presencia de hipertensión gravídica (con o sin proteinuria), la farmacoterapia se encuentra indicada con unas cifras de PA ≥ 140/90 mm Hg. Unas cifras de PAS ≥ 170 o de PAD ≥ 110 mm Hg han de considerarse una urgencia con necesidad de hospitalización.
 - En la hipertensión arterial no grave, los fármacos de elección son metildopa oral, labetalol, antagonistas del calcio y, con menos frecuencia, betabloqueantes.
 - En la preeclampsia con edema pulmonar, el fármaco de elección es nitroglicerina. El tratamiento diurético resulta inadecuado porque se reduce la volemia.
 - En situaciones de urgencia, se encuentra indicado el uso de labetalol por vía intravenosa y de metildopa o nifedipino por vía oral. Hidralazina en administración intravenosa ha dejado de ser el fármaco de elección debido a un exceso de efectos adversos perinatales. La infusión intravenosa de nitroprusiato sódico resulta útil en las crisis hipertensivas, aunque debe evitarse su administración prolongada.
 - No se recomiendan los suplementos de calcio, el aceite de pescado ni el ácido acetilsalicílico en dosis bajas. Sin embargo, el ácido acetilsalicílico a dosis bajas puede utilizarse con fines preventivos en las mujeres con antecedentes de preeclampsia de inicio precoz.

ciada con la edad en las mujeres que en los varones [634], lo que significa que, a los 60 años de edad o más, las mujeres tienen una presión arterial más alta y una mayor prevalencia de hipertensión arterial. La relación continua entre presión arterial y enfermedad cardiovascular es semejante en ambos sexos, salvo la incidencia absoluta inferior de enfermedad coronaria en las mujeres antes de la ancianidad [635]. En un metaanálisis de pacientes individuales se constató que los efectos beneficiosos del tratamiento antihipertensivo frente a placebo son parecidos en ambos性es [295]. Aún no se han realizado metaanálisis en función del sexo de los ensayos en que se han comparado diferentes tratamientos activos, si bien en la mayoría de los estudios se han comprobado reducciones semejantes del riesgo con los diversos regímenes en cualquiera de los grupos de sexo, con la excepción del ANBP 2, en que se comunicó que el efecto beneficioso del tratamiento basado en enalapril con respecto al basado en hidroclorotiazida se limita a los varones [327], y el VALUE, en que se comunicó que amlodipino es más eficaz que valsartán en lo que se refiere a disminuir la presión arterial y reducir los episodios cardíacos en las mujeres, pero no en los varones [636].

Una recomendación más importante acerca del tratamiento antihipertensivo en las mujeres consiste en evitar fármacos potencialmente teratógenos durante la edad fértil. Entre los antihipertensivos actuales, deben evitarse los inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor de la angiotensina en las mujeres fértiles, o suspenderse de inmediato en caso de embarazo.

7.7.1 Anticonceptivos orales

Los anticonceptivos orales provocan una elevación leve de la presión arterial en la mayoría de las mujeres e hipertensión establecida en cerca del 5% [637,638]. El riesgo de complicaciones cardiovasculares afecta fundamentalmente a las mujeres mayores de 35 años de edad y a las fumadoras [638]. La hipertensión inducida por los anticonceptivos orales suele ser leve y la presión arterial se normaliza en el plazo de 6 meses a partir de su retirada. Existen datos contradictorios acerca de la función de los anticonceptivos orales en la inducción de hipertensión arterial acelerada [639], mientras que en algunos estudios se han relacionado los anticonceptivos orales con una lesión renal confirmada por biopsia en ausencia de nefropatía primaria [640]. Con frecuencia se cree que los estrógenos son el principal factor responsable del efecto hipertensor, aunque los mecanismos aún son desconocidos [640]. Aunque se ha comunicado que los estrógenos mejoran la función endotelial [641], su administración también puede estimular la síntesis hepática de angiotensinógeno [642]. Asimismo, la distensibilidad arterial fluctúa durante el ciclo menstrual en relación con las variaciones de la concentración de estrógenos [643] y se ha comunicado que el uso de anti-

conceptivos orales se acompaña de un aumento de la albuminuria [644].

Los preparados con un contenido en estrógenos de 30 mg y en progestágenos de 1 mg o menos se consideran relativamente seguros. Sin embargo, una encuesta transversal de una muestra aleatoria estratificada de mujeres inglesas reveló que, a pesar del hecho de que la mayoría de los anticonceptivos orales combinados utilizados en Inglaterra en 1994 contenían estrógenos en dosis bajas, se constataron unos valores ligera, pero significativamente, mayores de presión arterial (2,3/1,6 mm Hg) en las usuarias de anticonceptivos orales [637]. En un estudio de cohorte prospectivo extenso en enfermeras norteamericanas se documentó una duplicación del riesgo relativo ajustado de hipertensión en las usuarias activas de anticonceptivos orales en dosis bajas [638].

Varios estudios de casos y controles realizados a finales del decenio 1960-1970 respaldaron una relación entre el uso de anticonceptivos orales y los ictus [645-647]. A pesar de datos recientes [648] que ponen en duda si esta relación tiene importancia clínica cuando se emplean anticonceptivos orales en dosis bajas, una revisión sistemática reciente del uso de anticonceptivos orales combinados en mujeres con hipertensión arterial muestra realmente un mayor riesgo de ictus e infarto agudo de miocardio en las usuarias que en las no usuarias de anticonceptivos [649]. También se ha comunicado que los ictus trombóticos son más frecuentes con el uso de anticonceptivos orales, que se asocian a un aumento en 2 a 6 veces del riesgo relativo de enfermedad tromboembólica venosa [650].

La píldora que sólo contiene progestágenos representa una opción anticonceptiva en las mujeres en que se ha comprobado una presión arterial elevada, ya sea provocada por el uso de anticonceptivos orales combinados o debida a otras causas. Hasta ahora no se ha confirmado una relación significativa entre hipertensión arterial y uso de anticonceptivos que sólo contienen progestágenos durante 2-4 años de seguimiento [651], aunque esta cuestión no se ha evaluado en estudios aleatorizados porque la planificación familiar es, en gran medida, una cuestión de elección personal, lo que hace que la asignación aleatoria a grupos de intervención y control sea difícil y éticamente cuestionable.

7.7.2 Tratamiento hormonal sustitutivo

En las sociedades occidentales, las mujeres presentan un incremento más pronunciado de la presión arterial sistólica después de la menopausia, aunque se debate si este hecho obedece al efecto de la edad o la menopausia porque los estudios en que se ha analizado esta cuestión han deparado resultados divergentes, p. ej., una relación entre la menopausia y unos valores más altos de presión arterial

[652–655], al igual que diferencias no significativas en la presión arterial [656–658]. El estudio transversal más reciente en 18.326 mujeres [652] indica que la menopausia tiene ciertos efectos hipertensores, aunque son pequeños (cerca de 3/3 mm Hg) y se encuentran enmascarados en gran medida por el efecto vasopresor del envejecimiento.

No hay duda, sin embargo, de que, después de la menopausia, las mujeres presentan un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y que la menopausia tiene consecuencias adversas sobre muchos factores de riesgo cardiovascular. Esto ha despertado el interés en la investigación de las consecuencias cardiovasculares del tratamiento hormonal sustitutivo. Varios estudios observacionales han revelado que las mujeres que reciben tratamiento hormonal sustitutivo presentan mejores perfiles de riesgo cardiovascular [659] y una menor prevalencia de enfermedad coronaria [660] e ictus [661,662] que las que no lo toman. Asimismo, se ha comunicado un aumento más pequeño de la presión arterial sistólica con el tiempo en las mujeres posmenopáusicas que recibieron tratamiento hormonal sustitutivo en comparación con las controles [663]. Sin embargo, en lugar de confirmar efectos cardiovasculares beneficiosos, en ensayos de intervención extensos recientes se ha constatado un mayor riesgo de cáncer y enfermedad cardiovascular con el tratamiento hormonal sustitutivo [664,665]. Una reciente revisión sistemática Cochrane indica que los únicos efectos beneficiosos significativos de este tratamiento consistieron en una disminución de la incidencia de fracturas óseas y cáncer de colon, acompañados, sin embargo, de un riesgo significativamente mayor de episodios coronarios, ictus, tromboembolias, cáncer de mama, colecistopatías y, en las mujeres mayores de 65 años, demencia [666]. Por consiguiente, en el momento actual, no se recomienda el tratamiento hormonal sustitutivo con fines cardioprotectores en las mujeres posmenopáusicas [667].

7.7.3 Hipertensión arterial durante el embarazo

Los trastornos hipertensivos durante el embarazo siguen siendo una causa importante de morbimortalidad materna, fetal y neonatal en todo el mundo. La presión arterial desciende normalmente durante el segundo trimestre, alcanzando valores que son unos 15 mm Hg inferiores a los anteriores al embarazo. En el tercer trimestre, los valores regresan a las cifras previas al embarazo e incluso pueden superarlas. Las fluctuaciones anteriores se producen en las mujeres normotensas, así como en las que eran hipertensas con anterioridad o en las que aparece una hipertensión arterial específica del embarazo.

La definición de hipertensión arterial durante el embarazo no es uniforme [2,668]. Sin embargo, mientras que, en el pasado, la definición se basaba en una elevación de la presión arterial durante el segundo trimestre con respecto a

una lectura basal en el primer trimestre o antes del embarazo, ahora se prefiere una definición basada en valores absolutos de presión arterial (presión arterial sistólica ≥ 140 mm Hg o presión arterial diastólica ≥ 90 mm Hg) [669]. El diagnóstico de hipertensión arterial durante el embarazo debe fundamentarse en al menos dos lecturas elevadas de presión arterial en dos ocasiones independientes. Sin embargo, se ha comprobado que los valores de presión arterial durante 24 horas son superiores a las determinaciones convencionales en lo que se refiere a predecir la proteinuria, el riesgo de parto prematuro, el peso al nacer de los neonatos y, en general, el desenlace del embarazo [670–672]. Con fines diagnósticos y terapéuticos, es posible que resulte útil, por tanto, realizar una monitorización ambulatoria de la presión arterial, especialmente en las embarazadas de alto riesgo con hipertensión o con lesión diabética o renal. Hasta hace poco, la recomendación consistía en identificar la presión arterial diastólica por la fase IV de Korotkoff (amortiguación de los ruidos), que se ha descrito que se corresponde más íntimamente con la presión arterial diastólica intraarterial, en comparación con la fase V (desaparición de los ruidos), que se pensaba que, con frecuencia, indicaba unos valores demasiado bajos [673]. Sin embargo, la fase IV es más difícil de detectar y tiene una reproducibilidad limitada [674]. Ahora se recomienda la fase V de Korotkoff para determinar la presión arterial diastólica durante el embarazo [675,676], estando indicada la fase IV únicamente cuando los ruidos de Korotkoff persisten con presiones obtenidas con manguito próximas a 0 mm Hg.

La hipertensión arterial durante el embarazo comprende:

- *Hipertensión preexistente*, que complica el 1%–5% de las gestaciones y se define como una presión arterial $\geq 140/90$ mm Hg que precede al embarazo o aparece antes de las 20 semanas de gestación y que persiste habitualmente más de 42 días después del parto. Puede acompañarse de proteinuria.
- *Hipertensión gravídica*, que es la hipertensión arterial inducida por el embarazo sin proteinuria. La hipertensión gravídica acompañada de una proteinuria significativa (> 300 mg/l o > 500 mg/durante 24 h o una tira reactiva de 2+ o más) se conoce como *preeclampsia*. La hipertensión arterial aparece después de las 20 semanas de gestación y, en la mayoría de los casos, se resuelve en el plazo de 42 días después del parto. La hipertensión gravídica se caracteriza por una perfusión orgánica deficiente.
- *Hipertensión preexistente más hipertensión gravídica superpuesta con proteinuria*. La hipertensión preexistente se asocia a un empeoramiento adicional de la presión arterial y una proteinuria ≥ 3 g/día en una muestra de orina de 24 horas después de las 20 semanas de gestación. Se corresponde con la definición previa de “hipertensión crónica con preeclampsia superpuesta”.

- *Hipertensión arterial inclasificable de forma prenatal.* Hipertensión arterial con o sin manifestaciones sistémicas basada en las determinaciones de presión arterial después de las 20 semanas de gestación sin confirmación de los valores previos. En estas circunstancias, se requiere una reevaluación a los 42 días o después del parto. En caso de que la hipertensión arterial se resuelva, esta situación debe clasificarse de nuevo como hipertensión gravídica con o sin proteinuria. Si no se resuelve, ha de clasificarse de nuevo como hipertensión preexistente.

Aparece edema hasta en el 60% de las gestaciones normales y ya no se utiliza en el diagnóstico de la preeclampsia.

Los trastornos hipertensivos durante el embarazo, especialmente la hipertensión gravídica con o sin proteinuria, pueden producir alteraciones hematológicas, renales y hepáticas, que pueden afectar de forma negativa a los resultados neonatales y maternos.

El tratamiento no farmacológico [677] debe plantearse en las embarazadas con una presión arterial sistólica de 140–149 mm Hg o diastólica de 90–95 mm Hg según lo medido en el contexto clínico. En función de la cifra de presión arterial, la edad gestacional y la presencia de factores de riesgo maternofetales, el tratamiento puede incluir supervisión estrecha y limitación de las actividades. Se aconseja un régimen alimentario normal sin restricción de la sal. Las intervenciones dirigidas a reducir la incidencia de hipertensión gravídica, en especial de preeclampsia, como suplementos de calcio (2 g/d) [678], suplementos de aceite de pescado [679] y tratamiento con ácido acetilsalicílico en dosis bajas [680], no han deparado de manera sistemática los efectos beneficiosos esperados, sobre todo en el feto y, por tanto, no se recomiendan. Sin embargo, el ácido acetilsalicílico en dosis bajas puede utilizarse con fines preventivos en las mujeres con antecedentes de preeclampsia de inicio precoz (< 28 semanas). Aunque útil para disminuir la presión arterial, la reducción del peso no se recomienda durante el embarazo en las mujeres obesas debido a su posible relación con un peso neonatal reducido y un crecimiento posterior más bajo del lactante [681].

La utilidad de la administración continuada de antihipertensivos a las embarazadas con elevaciones leves a moderadas preexistentes de la presión arterial sigue siendo tema de debate. En primer lugar, estas mujeres tienen un riesgo bajo de complicaciones cardiovasculares durante el breve período del embarazo con buenos resultados maternos y neonatales [682,683]. En segundo lugar, aunque podría resultar beneficiosa para una madre hipertensa, una reducción de la presión arterial puede alterar la perfusión uteroplacentaria y, así, poner en peligro el desarrollo fetal [684,685]. Por último, los datos

acerca del tratamiento farmacológico de las embarazadas con hipertensión leve a moderada tienen su origen en gran medida en ensayos que fueron demasiado pequeños para detectar una reducción, como cabía esperar, modesta de las complicaciones obstétricas. No obstante, parece razonable recomendar la farmacoterapia cuando la presión arterial sistólica es ≥ 150 mm Hg o la diastólica es ≥ 95 mm Hg. Sin embargo, se encuentra indicado un umbral más bajo (140/90 mm Hg) en las mujeres con hipertensión gravídica (con o sin proteinuria), hipertensión preexistente con hipertensión gravídica superpuesta o hipertensión arterial con lesión orgánica subclínica o síntomas en cualquier momento durante el embarazo. Una presión arterial sistólica ≥ 170 o diastólica ≥ 110 mm Hg se considerará una urgencia con necesidad de hospitalización. En circunstancias de urgencia, puede obtenerse una reducción de la presión arterial con labetalol por vía intravenosa o con metildopa o nifedipino por vía oral. Ya no debe plantearse el uso intravenoso de hidralazina porque su uso conlleva más efectos adversos perinatales que el uso de otros fármacos [686]. La infusión intravenosa de nitroprusiato sódico sigue siendo el tratamiento de elección en las crisis hipertensivas, aunque su administración prolongada entraña un mayor riesgo de intoxicación fetal por cianuro, ya que el nitroprusiato se metaboliza a tiocianato [687]. En la preeclampsia con edema pulmonar, el fármaco de elección es nitroglicerina. En la hipertensión arterial no grave y en situaciones no urgentes, los fármacos de elección son metildopa, labetalol y antagonistas del calcio. Atenolol debe administrarse con precaución durante el embarazo debido a los informes de asociación con un retraso del crecimiento fetal que se relaciona con la duración del tratamiento [688]. Los inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor de la angiotensina nunca deben utilizarse durante el embarazo. A menos que exista oliguria, el tratamiento diurético resulta inadecuado en la preeclampsia, en la que se reduce la volemia. El sulfato de magnesio i.v. se ha mostrado eficaz en la prevención de la eclampsia y el tratamiento de las convulsiones [689]. La inducción del parto resulta oportuna en la hipertensión gravídica con proteinuria y otras alteraciones, tales como trastornos visuales, anomalías de la coagulación o sufrimiento fetal.

Todos los antihipertensivos administrados se excretan en la leche materna. Sin embargo, en la mayoría de los antihipertensivos, la concentración en leche materna es muy baja, salvo propranolol y nifedipino, cuyas concentraciones son semejantes a las del plasma materno.

Parece que las mujeres con hipertensión gravídica previa tienen un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en etapas posteriores de su vida [690,691]. Este hecho podría depender de un estado hiperandrogénico relativo. También podría depender de alteraciones de la función endotelial o el metabolismo de los hidratos de carbono y

lípidos, que se han demostrado en mujeres, por lo demás sanas, con hipertensión gravídica previa.

7.8 Síndrome metabólico (Recuadro 19)

El síndrome metabólico abarca situaciones caracterizadas por diversas combinaciones de anomalías en el metabolismo de la glucosa, el metabolismo de los lípidos y la presión arterial, una definición sencilla y adoptada de forma generalizada (aunque no universal) propuesta por el *National Cholesterol Education Program Adult Treatment* [49]. Las características más frecuentes del síndrome metabólico son: 1) una prevalencia elevada relacionada con la edad (hasta del 30%–40%) en la población de edad madura y anciana; 2) morbimortalidad de origen cardiovascular notablemente mayor que la de los sujetos sin el síndrome [69,692–694]; 3) un aumento de 3 a 6 veces del riesgo de diabetes [695,696], así como un mayor riesgo de hipertensión arterial de nueva aparición [31–33,476]; y 4) una asociación frecuente con lesión orgánica subclínica como oligoalbuminuria y filtración glomerular reducida [697–699], rigidez arterial [700], hipertrofia del ventrículo izquierdo, disfunción diastólica, dilatación auricular [69,697,698,701–703] y, en algunos estudios, engrosamiento de la pared de la arteria carótida [704], siendo detectables algunos tipos de lesión con independencia de la presencia o ausencia de hipertensión arterial como componente del síndrome metabólico [69,705]. La presencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo confiere un mayor riesgo [69], al igual que una elevación de las cifras de presión arterial en el domicilio y ambulatoria además de los valores en el consultorio [69]. El síndrome metabólico también se acompaña con frecuencia de una mayor concentración de marcadores inflamatorios como PCRAs, lo que podría contribuir a su efecto aterógeno [706] y causar un aumento adicional del riesgo cardiovascular [172,707].

En las directrices actuales se considera que la reducción del peso corporal mediante una dieta hipocalórica y ejercicio físico constituye la primera y principal estrategia terapéutica en los sujetos con síndrome metabólico [708]. Un objetivo realista consiste en reducir el peso corporal en un 7%–10% durante 6 a 12 meses mediante una disminución relativamente modesta del aporte calórico (500–1.000 calorías/día), que habitualmente resulta más eficaz que un abordaje alimentario extremo [709]. El tratamiento nutricional también contempla un consumo bajo de grasas saturadas, ácidos grasos trans, colesterol e hidratos de carbono simples con un mayor consumo de frutas, verduras y cereales integrales [710]. El mantenimiento a largo plazo de la pérdida de peso puede lograrse mejor cuando también se practica ejercicio de forma regular (p. ej., un mínimo de 30 minutos diarios de actividad física moderada) [711]. En el *Diabetic Prevention Program and in the Finnish Diabetes Prevention Study* [712,713], las modificaciones conductuales redujeron la progresión a diabetes tipo 2 en prácticamente un 60%,

Recuadro 19 Síndrome metabólico

- El síndrome metabólico se caracteriza por una combinación variable de obesidad visceral y alteraciones en el metabolismo de la glucosa, el metabolismo lipídico y la PA. Su prevalencia es elevada en la población de edad madura y anciana.
- Los sujetos con síndrome metabólico también tienen una mayor prevalencia de oligoalbuminuria, hipertrofia del ventrículo izquierdo y rigidez arterial que los que carecen de este síndrome. Su riesgo cardiovascular es alto y la posibilidad de manifestar diabetes aumenta notablemente.
- En los pacientes con síndrome metabólico, los procedimientos diagnósticos deben incluir una evaluación más profunda de la lesión orgánica subclínica. También es deseable una determinación de la PA ambulatoria y domiciliaria.
- En todos los sujetos con síndrome metabólico han de adoptarse unas medidas intensas relacionadas con los hábitos de vida. Cuando existe hipertensión arterial, la farmacoterapia debe iniciarse con un fármaco que tenga pocas probabilidades de facilitar la aparición de diabetes. Por consiguiente, debe utilizarse un bloqueante del sistema renina-angiotensina seguido, en caso necesario, de la adición de un antagonista del calcio o un diurético tiazídico en dosis bajas. Parece deseable reducir la PA hasta el intervalo normal.
- La falta de evidencias procedentes de ensayos clínicos específicos impide emitir recomendaciones firmes sobre el uso de antihipertensivos en todos los sujetos con síndrome metabólico y una PA en el límite alto de la normalidad. Hay ciertas evidencias de que el bloqueo del sistema renina-angiotensina también puede demorar la hipertensión arterial de nueva aparición.
- Se administrarán estatinas y antidiabéticos en presencia de dislipemia y diabetes, respectivamente. Se ha comprobado que los sensibilizadores a la insulina reducen notablemente la diabetes de nueva aparición, aunque aún han de confirmarse sus ventajas e inconvenientes en presencia de una alteración de la glucosa en ayunas o intolerancia a la glucosa como componente del síndrome metabólico.

siendo su efecto mayor que el obtenido con metformina. En un análisis secundario del *Diabetes Prevention Program*, la prevalencia de síndrome metabólico disminuyó durante 3,2 años del 51% al 43% en el grupo de intervención sobre los hábitos de vida en tanto que, en el grupo de tratamiento convencional, se observó un aumento del 55% al 61% [714]. Por tanto, las modificaciones de los hábitos de vida ejercen un efecto protector.

En los pacientes con síndrome metabólico, se precisa una administración adicional de antihipertensivos, antidiabéticos o hipolipemiantes cuando existe hipertensión arterial, diabetes o dislipemia manifiesta, respectivamente. Dado que el riesgo cardiovascular es alto en los hipertensos con síndrome metabólico, podría parecer aconsejable perseguir un control riguroso de la presión arterial, es decir, disminuirla a valores situados por debajo de los correspondientes al límite alto de la normalidad, que son un componente frecuente de este síndrome [69]. Sin embargo, nunca se han investigado los valores óptimos de presión arterial a lograr en estos pacientes. Según se menciona en las Secciones 4.4.5, 5.5 y 6.2.1, a menos que sea necesario por indicaciones concretas, han de evitarse los betabloqueantes en los sujetos con síndrome metabólico debido a su efecto adverso sobre la incidencia de diabetes de nueva aparición, así como sobre el peso corporal [715], la sensibilidad a la insulina y el perfil lipídico [716]. Sin embargo, estos efectos parecen menos pronunciados o ausentes con los nuevos betabloqueantes vasodilatadores como carvedilol y nebivolol [572,717]. Las acciones diabetógenas y dismetabólicas de otros tipos también caracterizan a los diuréticos tiazídicos, en especial a dosis altas [455], y, por consiguiente, no se recomienda su uso como tratamiento de primera línea en los sujetos con síndrome metabólico. Los grupos a considerar comprenden antagonistas del receptor de la angiotensina o inhibidores de la ECA, que se acompañan de una incidencia inferior de diabetes en comparación con otros antihipertensivos [455,458,460,718] y también pueden ejercer un efecto favorable sobre la lesión orgánica (véase la Sección 4.5). En caso de que la presión arterial no se controle mediante la monoterapia con uno de estos fármacos, puede agregarse un antagonista del calcio dihidropiridínico o no dihidropiridínico, ya que los antagonistas del calcio son neutrales desde el punto de vista metabólico y también ejercen efectos favorables sobre la lesión orgánica (véase la Sección 4.5). Además, se ha comprobado que la combinación de un bloqueante del sistema renina-angiotensina y un antagonista del calcio lleva una incidencia inferior de diabetes que el tratamiento convencional con un diurético y un betabloqueante [330,331]. Dado que los sujetos con síndrome metabólico son, con frecuencia, obesos y presentan una presión arterial sensible a la sal [719], un diurético tiazídico en dosis bajas también podría representar un tratamiento razonable de segunda o tercera línea. Los diuréticos tiazídicos en dosis bajas, aunque es posible que sigan teniendo algunos efectos dismetabólicos [331,455,720], reducen la potasemia en menor grado, lo que atenúa el efecto adverso de la hipopotasemia sobre la resistencia a la insulina, la tolerancia a los hidratos de carbono y la diabetes de nueva aparición [721]. Se ha comprobado que el mantenimiento del potasio corporal previene la intolerancia a la glucosa inducida por las tiazidas [592,593], lo que indica que la combinación de tiazidas y diuréticos ahorreadores de potasio puede tener ventajas metabólicas en comparación con los diuréticos tiazídicos en monoterapia.

La falta de ensayos de intervención específicos en el síndrome metabólico impide hacer recomendaciones firmes acerca de si las modificaciones de los hábitos de vida deben acompañarse de farmacoterapia antihipertensiva en los pacientes no hipertensos ni diabéticos con síndrome metabólico, aunque el agrupamiento de diversos factores de riesgo y la presencia frecuente de lesión orgánica hace que el riesgo cardiovascular de estos pacientes sea bastante alto. Los pros y contras de la administración de un bloqueante del sistema renina-angiotensina cuando estos sujetos tienen una presión arterial en el límite alto de la normalidad se han resumido en la Sección 5. Se ha llegado a la conclusión de que, por el momento, las medidas intensas relacionadas con los hábitos de vida han de seguir siendo el abordaje terapéutico principal, si bien, en algunos casos, podría plantearse el uso de fármacos tales como bloqueantes del sistema renina-angiotensina por su posible capacidad de prevenir la hipertensión arterial y la diabetes de nueva aparición y parte de la lesión orgánica que es especialmente frecuente en esta situación de alto riesgo. La evidencia tampoco es concluyente acerca de si, en ausencia de diabetes, los sujetos con síndrome metabólico podrían beneficiarse del uso de antidiabéticos. En una revisión de cinco ensayos prospectivos en los que se utilizaron inhibidores de la alfaglucosidasa en sujetos con alteración de la glucosa en ayunas se ha comunicado una disminución de la incidencia de diabetes tipo 2. Sin embargo, no se constataron diferencias significativas sobre la mortalidad, otros tipos de morbilidad, la hemoglobina glucosilada ni la presión arterial [722]. Las tiazolidindionas, unos sensibilizadores a la insulina, han recibido la autorización de uso en el tratamiento de la diabetes tipo 2 debido a su capacidad de estimular el receptor gamma activado por el proliferador peroxisómico (PPRy), que también es, en menor medida, una propiedad de algunos antagonistas del receptor de la angiotensina [723,724]. Uno de estos compuestos (rosiglitazona) se ha analizado en pacientes con alteración de la tolerancia a la glucosa y se ha comprobado que resulta significativamente eficaz en la prevención de la diabetes de nueva aparición [725]. Sin embargo, estos fármacos aumentan el peso y provocan retención de líquidos, lo que hace que no esté claro el equilibrio entre sus efectos beneficiosos e inconvenientes en ausencia de diabetes manifiesta. No obstante, en los diabéticos se ha constatado que pioglitazona ocasiona una reducción significativa de la incidencia de episodios cardiovasculares importantes [726] y se ha comunicado que este grupo de fármacos ejerce un efecto hipotensor pequeño, pero significativo [727]. Hace poco se han comunicado reducciones prolongadas del peso corporal y el perímetro de la cintura, así como variaciones favorables de otros factores de riesgo metabólicos de enfermedad cardiovascular, como glucemia, colesterol-HDL, triglicéridos séricos y resistencia a la insulina, con el uso de rimonabant, un antagonista del receptor C1 de endocannabinoides, en estudios controlados con placebo [728–731]. También hay algunos datos de que la

administración del fármaco no aumenta y que incluso puede causar una cierta reducción de la presión arterial. Los efectos de rimonabant sobre el riesgo cardiovascular se están investigando en la actualidad en un estudio prospectivo [732].

En conclusión, en los hipertensos con síndrome metabólico, los procedimientos diagnósticos han de ser más extensos de lo habitual debido a la mayor prevalencia de lesión orgánica múltiple y las mayores concentraciones de marcadores inflamatorios. Han de adoptarse medidas intensas relacionadas con los hábitos de vida e instaurarse farmacoterapia antihipertensiva siempre que la presión arterial sea $\geq 140/90$ mm Hg, bloqueando de forma preferente el sistema renina-angiotensina con la adición, cuando proceda, de un antagonista del calcio o un diurético tiazídico en dosis bajas. Por ahora, no puede recomendarse de forma general la administración de un bloqueante del sistema renina-angiotensina cuando la presión arterial sigue encontrándose en el límite alto de la normalidad, a fin de proteger contra la lesión orgánica y prevenir la diabetes o hipertensión arterial de nueva aparición. De manera análoga, ha de instaurarse farmacoterapia antidiabética en los pacientes con síndrome metabólico y diabetes tipo 2, aunque por ahora no pueden emitirse recomendaciones firmes sobre el uso de antidiabéticos o sensibilizadores a la insulina en los sujetos que sólo tienen una alteración de la tolerancia a la glucosa. Se ha comunicado una incidencia inferior de episodios en los sujetos que recibieron una estatina, lo que indica que también puede plantearse un tratamiento hipolipemiante [733]. Merece la pena investigar estrategias farmacológicas en los sujetos con síndrome metabólico que no son hipertensos ni diabéticos teniendo en cuenta el hecho de que, en discrepancia con los resultados de ensayos clínicos, el cumplimiento en la vida real de las modificaciones de los hábitos de vida es bajo y que es rara una reducción persistente del peso corporal [734].

7.9 Hipertensión resistente

La hipertensión arterial se define normalmente como resistente o rebelde al tratamiento cuando un plan terapéutico que ha englobado atención a medidas relacionadas con los hábitos de vida y la prescripción de al menos tres fármacos (incluido un diurético) en dosis adecuadas no ha logrado reducir la presión arterial diastólica y sistólica hasta el objetivo. Con arreglo a esta definición, la prevalencia de hipertensión resistente es elevada: por ejemplo, en la cohorte ALLHAT, al 8% de los pacientes se les prescribieron 4 o más fármacos y se ha calculado que a un mínimo del 15% se les habría clasificado como hipertensión resistente [322]. En tales situaciones debe contemplarse la derivación a un especialista o centro dedicado a la hipertensión arterial, ya que se reconoce que la hipertensión resistente se acompaña a menudo de lesión orgánica subclínica y un riesgo cardiovascular añadido alto [735].

Recuadro 20 Causas de hipertensión resistente

- Cumplimiento deficiente del plan terapéutico
- Incapacidad de modificar los hábitos de vida, lo que incluye:
aumento de peso
consumo importante de alcohol (nota: consumo con episodios de borrachera)
- Consumo continuado de sustancias que elevan la presión arterial (regaliz, cocaína, glucocorticoides, antiinflamatorios no esteroideos, etc.)
- Apnea obstructiva del sueño
- Causa secundaria no sospechada
- Lesión orgánica irreversible o difícilmente reversible
- Sobrecarga de volumen debido a:
tratamiento diurético insuficiente
insuficiencia renal progresiva
aporte elevado de sodio
hiperaldosteronismo

Causas de hipertensión resistente espuria:

- Hipertensión aislada en el consultorio (de bata blanca)
- No utilizar un manguito grande en un brazo voluminoso
- Seudohipertensión

En el Recuadro 20 se citan algunas causas de hipertensión resistente. Una de las más frecuentes es el cumplimiento deficiente de la farmacoterapia o las modificaciones recomendadas de los hábitos de vida (especialmente, la eliminación del consumo excesivo de alcohol). En esta situación son posibles dos opciones. Puede resultar útil suspender toda la farmacoterapia bajo una supervisión médica estricta y comenzar otra vez con un régimen nuevo más sencillo o bien disponer un breve ingreso hospitalario para administrar tratamiento bajo condiciones supervisadas mientras se monitoriza la presión arterial. Otra causa no infrecuente de hipertensión resistente es la apnea obstructiva del sueño [736-739], debido posiblemente a los efectos a largo plazo de la hipoxia nocturna y la estimulación de quimiorreceptores, así como de la privación de sueño. Además, resulta imprescindible excluir causas secundarias de hipertensión arterial (véase la Sección 9). Por ejemplo, una estenosis de la arteria renal oculta puede provocar una presión arterial rebelde al tratamiento y, aunque las posibilidades de mejorar la presión arterial son mayores en los sujetos más jóvenes, aún es posible reducir la carga de tratamiento como consecuencia de intervenciones tales como una revascularización, que con frecuencia pueden practicarse mediante una angioplastia con globo con colocación de endoprótesis. Las dificultades para disminuir la presión arterial hasta el objetivo también pueden obedecer a una lesión cardiovascular extensa difícilmente reversible o reversible con mucha lentitud. La sobrecarga de volumen puede deber-

se a una insuficiencia renal progresiva, un aporte excesivo de sal, un hiperaldosteronismo y, lo que más habitual, un tratamiento diurético insuficiente. Por último, también debe plantearse la posibilidad de una hipertensión esputaria, como la hipertensión aislada en el consultorio (de bata blanca), o el hábito de no utilizar manguitos grandes en brazos voluminosos (lo que da lugar a una sobreestimación de los valores de presión arterial). En los ancianos debe descartarse también la posibilidad de una seudohipertensión, una situación en la que un grado extremo de rigidez dificulta la compresión de la pared vascular por un manguito externo, con unas lecturas de presión arterial falsamente mayores que las intraarteriales reales.

En consecuencia, el primer paso en el tratamiento de la hipertensión resistente consiste en obtener una anamnesis minuciosa, una exploración meticulosa del paciente y unas pruebas complementarias adecuadas, fundamentalmente para descartar causas secundarias de hipertensión arterial. La investigación ha de incluir una monitorización ambulatoria de la presión arterial, que puede definir mejor el grado de elevación de la presión arterial y aumento del riesgo cardiovascular [96]. Será necesario comprobar si el cumplimiento es bueno o no y una anamnesis cuidadosa puede aportar la clave de la causa: por ejemplo, un consumo de alcohol con episodios de borrachera puede explicar por qué es difícil de controlar la presión arterial de un individuo.

En último término, muchos pacientes requerirán la administración de más de tres fármacos. Por ahora, no se ha evaluado la elección óptima de los antihipertensivos de 3^a, 4^a y 5^a línea en ensayos aleatorizados adecuados. Sin embargo, algunos estudios observacionales recientes indican que el antagonista de la aldosterona espironolactona logra una reducción adicional significativa de la presión arterial cuando se agrega a regímenes de tratamiento con varios fármacos en pacientes con hipertensión resistente [575,740]. En el único ensayo aleatorizado y controlado con placebo, Saha y cols. [741] constataron un mayor efecto antihipertensivo adicional de amilorida que de espironolactona. No obstante, se comprobó que espironolactona provoca una buena respuesta antihipertensiva adicional cuando se administra en una dosis relativamente pequeña (25–50 mg/día) [742]. También se ha comunicado una buena respuesta a amilorida [743]. En la actualidad se desconoce si la buena respuesta a los antialdosterónicos de algunos hipertensos resistentes se debe a un hiperaldosteronismo primario no identificado o a un hiperaldosteronismo secundario provocado por el tratamiento múltiple. La eficacia descrita de dosis pequeñas de estos fármacos disminuye la probabilidad de que surjan los efectos adversos de espironolactona, aunque es necesario prestar atención a las concentraciones séricas de potasio y creatinina porque muchos de estos pacientes presentan una función renal deficiente y es probable que tomen bloqueantes del sistema renina-angiotensina de

forma simultánea. Están investigándose las ventajas de administrar antagonistas de la endotelina en los pacientes con hipertensión resistente. En estos pacientes se ha comunicado recientemente una reducción de la presión arterial mediante la estimulación de campo crónica de los nervios del seno carotídeo con dispositivos eléctricos implantados [744].

7.10 Urgencias hipertensivas

Las urgencias hipertensivas se observan cuando se asocian formas intensas de hipertensión arterial y una lesión aguda de órganos vulnerables. Las elevaciones pronunciadas de la presión arterial acompañadas de un empeoramiento agudo de lesiones orgánicas, como las que se producen en ocasiones en los ancianos con hipertensión sistólica aislada, se definen de manera inadecuada como urgencias y deben tratarse inmediatamente, pero de la misma forma que las elevaciones crónicas de la presión arterial. Las urgencias más importantes se citan en la Tabla 8. Estas urgencias son raras, pero potencialmente mortales. En estos casos, el tratamiento de la hipertensión arterial debe ser rápido. No obstante, ha de tenerse cuidado ante la posibilidad de que los descensos extremadamente rápidos de la presión arterial se acompañen de complicaciones, tales como hipoperfusión del cerebro e infarto cerebral o lesión del miocardio y los riñones.

Se evitarán las reducciones excesivas o rápidas de la presión arterial en los ictus agudos (véase la Sección 7.3.1).

7.11 Hipertensión maligna

Aunque existe un solapamiento claro entre hipertensión resistente e hipertensión maligna, en la mayoría de las sociedades desarrolladas, la fase maligna de la hipertensión arterial se observa rara vez y, en su mayor parte, en los estratos económicamente desfavorecidos. La hipertensión maligna abarca un síndrome de elevación intensa de la presión arterial (presión arterial diastólica habitualmente, aunque no siempre, >140 mm Hg) con lesión vascular que puede ser especialmente manifiesta en forma de hemorragias retinianas, exudados o edema de papila [745]. Algunos médicos emplean el término hipertensión acelerada cuando aparece un síndrome de este tipo, pero no hay edema de papila en la exploración retiniana. La hipertensión maligna puede observarse en diversas

Tabla 8 Urgencias hipertensivas

- Encefalopatía hipertensiva
- Insuficiencia del ventrículo izquierdo hipertensiva
- Hipertensión arterial con infarto de miocardio
- Hipertensión arterial con angina inestable
- Hipertensión arterial y disección de la aorta
- Hipertensión arterial grave asociada a hemorragia subaracnoidea o accidente cerebrovascular
- Crisis relacionada con un feocromocitoma
- Uso de drogas como anfetaminas, LSD, cocaína o éxtasis
- Hipertensión arterial perioperatoria
- Preeclampsia intensa o eclampsia

situaciones. La hipertensión esencial grave o tratada de manera insuficientes suele ser el precursor más habitual de la fase maligna de la hipertensión arterial, aunque en diversos estudios se ha infravalorado probablemente la presencia de una causa secundaria de hipertensión [746]. De manera anecdótica, se ha comunicado que un número notable de pacientes con hipertensión maligna son fumadores activos y se sabe que la raza negra se afecta con mayor frecuencia que la blanca [747]. La prevalencia de esta situación entre los hipertensos ha disminuido de forma evidente como consecuencia de un tratamiento más precoz de la hipertensión arterial y de programas terapéuticos más eficientes, así como de una disminución de la mayoría de las causas predisponentes. Lo que hace que la hipertensión maligna sea una situación con un pronóstico tan infiusto es la alteración de la autorregulación como consecuencia de la exposición continua de la pared arterial a cifras extremadamente altas de presión arterial. Los estudios anatomo-patológicos de la pared vascular revelan la existencia de proliferación miointimal y necrosis fibrinoide. La intensidad de la respuesta proliferativa corre paralela a la intensidad y duración de la exposición a la presión arterial elevada [748]. La necrosis fibrinoide representa un espasmo y una dilatación forzada de las arteriolas de pequeño calibre. La extravasación de líquido hacia el espacio extracelular se relaciona con pequeñas hemorragias y, evidentemente, con la lesión de órganos vulnerables [748].

La afección más peligrosa que guarda relación con la fase maligna de la hipertensión arterial es la encefalopatía hipertensiva [745,747]. Se acompaña de alteraciones reversibles de la función neurológica y puede incluir cefalea, alteración del nivel de conciencia y deterioro visual. Esta situación también se acompaña de un deterioro de la función renal, que se ha descrito que es importante desde el punto de vista pronóstico, de modo que las formas más intensas de insuficiencia renal se acompañan de una esperanza de vida reducida a pesar del tratamiento rápido y eficaz de la hipertensión arterial. En algunos pacientes surge una lesión renal irreversible que requiere un tratamiento de sustitución renal, incluida diálisis de forma permanente. La fase maligna de la hipertensión arterial también cursa con hemólisis, fragmentación de los eritrocitos y datos de coagulación intravascular diseminada.

Cuando la hipertensión maligna se deja sin tratamiento, su pronóstico es extremadamente infiusto, de tal manera que el 50% de los sujetos fallece en el plazo de 12 meses [254,749]. Sin embargo, tras la instauración de programas terapéuticos eficaces, disminuye la incidencia de estos problemas iniciales [750,751]. La supervivencia es mejor y no sólo refleja la mejora del control de la presión arterial, sino también una identificación correcta de causas secundarias y una mayor accesibilidad a servicios tales como diálisis y trasplante renal.

La fase maligna de la hipertensión arterial debe considerarse una urgencia hipertensiva. Puede utilizarse medicación oral cuando la presión arterial muestra respuesta, con el objetivo de descender la presión arterial diastólica a 100–110 mm Hg durante 24 horas.

8. Tratamiento de los factores de riesgo asociados (Recuadro 21)

8.1 Hipolipemiantes

Varios ensayos aleatorizados sobre prevención primaria y secundaria han permitido analizar el efecto de las inter-

Recuadro 21 Declaración de posición: tratamiento de los factores de riesgo asociados

Hipolipemiantes

- En todos los hipertensos con una enfermedad cardiovascular establecida o con diabetes tipo 2 ha de plantearse el tratamiento con estatinas dirigido a lograr unas concentraciones séricas de colesterol total y colesterol-LDL, respectivamente, < 4,5 mmol/l (175 mg/dl) y < 2,5 mmol/l (100 mg/dl), o menos, en caso de ser posible.
- En los hipertensos sin enfermedad cardiovascular manifiesta, pero con un riesgo cardiovascular alto (riesgo de episodios a los 10 años ≥ 20%) también debe plantearse el tratamiento con estatinas aun cuando las concentraciones séricas basales de colesterol total y LDL no se encuentren elevadas.

Tratamiento antiagregante

- El tratamiento antiagregante, en particular, el ácido acetilsalicílico en dosis bajas, debe prescribirse a los hipertensos con episodios cardiovasculares previos, siempre que no exista un riesgo de hemorragia excesivo.
- También debe plantearse el uso de ácido acetilsalicílico en dosis bajas en los hipertensos sin antecedentes de enfermedad cardiovascular en caso de tener más de 50 años, un aumento moderado de la creatinina sérica o un riesgo cardiovascular alto. En todas estas situaciones se ha mostrado favorable la relación beneficio-riesgo de esta intervención (reducción de infartos de miocardio mayor que el riesgo de hemorragia).
- A fin de reducir al mínimo el riesgo de ictus hemorrágico, el tratamiento antiagregante debe iniciarse tras lograr el control de la PA.

Control de la glucemia

- Un control eficaz de la glucemia es de capital importancia en los pacientes con hipertensión arterial y diabetes.
- En estos pacientes, el tratamiento nutricional y farmacológico de la diabetes debe dirigirse a disminuir la glucemia en ayunas a valores ≤ 6 mmol/l (108 mg/dl) y la hemoglobina glucosilada a < 6,5%.

venciones hipolipemiantes con estatinas [752–754]. Aunque los datos epidemiológicos revelan una relación íntima de la colesterolemia con los episodios coronarios, pero no con los ictus [755], se ha comprobado que las estatinas resultan eficaces para prevenir los episodios coronarios y cerebrovasculares; la prevención de ambos tipos de episodios es semejante en los hipertensos y normotensos [752–754]. En el ensayo aleatorizado más extenso realizado hasta ahora con una estatina, el *Heart Protection Study* [756], la administración de simvastatina a pacientes con enfermedad cardiovascular establecida redujo notablemente los episodios cardíacos y cerebrovasculares en comparación con placebo. Los efectos fueron manifiestos en la subpoblación hipertensa (41% de la cohorte total) con independencia del tipo de tratamiento antihipertensivo empleado. Se obtuvieron resultados semejantes con pravastatina en los ancianos del estudio PROSPER [757], el 62% de los cuales eran hipertensos. También se constató una prevención eficaz con otra estatina, atorvastatina, en los pacientes con ictus previos [758]. Por consiguiente, los pacientes con una enfermedad cardiovascular establecida, como cardiopatía coronaria, arteriopatía periférica, ictus previo o diabetes prolongada (al menos 10 años), deben recibir una estatina hasta los 80 años de edad como mínimo. En todos estos pacientes, el objetivo de colesterol total y LDL en el suero debe fijarse en, respectivamente, < 4,5 mmol/l (175 mg/dl) y < 2,5 mmol/l (100 mg/dl), aunque también pueden considerarse objetivos más bajos, es decir, < 4,0 y < 2 mmol/l (155 y 80 mg/dl).

En dos estudios, ALLHAT y ASCOT, se han evaluado expresamente los efectos beneficiosos relacionados con el uso de estatinas en los pacientes con hipertensión arterial. En el ALLHAT, la administración de 40 mg/día de pravastatina a 10.000 hipertensos (cerca de dos tercios de ellos con vasculopatía establecida) redujo las cifras séricas de colesterol total y LDL (en un 11% y 17%, respectivamente) en comparación con el tratamiento habitual, aunque careció de efectos significativos sobre la cardiopatía coronaria, los ictus y la mortalidad global [759]. En contraste, en el estudio ASCOT [760], la administración de 10 mg/día de atorvastatina a más de 10.000 hipertensos con factores de riesgo cardiovascular adicionales y una colesterolemia total < 6,5 mmol/l redujo este parámetro en un 19,9% en comparación con placebo. Esto se acompañó de efectos beneficiosos considerables en cuanto a episodios cardiovasculares totales (reducción del 36%) e ictus (reducción del 27%). El efecto beneficioso observado en el estudio ASCOT en comparación con la ausencia de efectos beneficiosos comunicada en el ALLHAT podría depender de la mayor diferencia relativa en las cifras alcanzadas de colesterol total y LDL entre los grupos tratados activamente frente a los de control.

En vista de los resultados del estudio ASCOT [760], parece razonable plantear el tratamiento con estatinas en los hipertensos menores de 80 años con un riesgo de enferme-

dad cardiovascular a los 10 años calculado ≥ 20% o de muerte de origen cardiovascular (basado en el modelo SCORE) del 5% o más. Se ha descrito que el efecto beneficioso de la administración de estatinas en los hipertensos podría incluir una cierta reducción de la presión arterial [761], aunque en los estudios ASCOT [760] y PHYLLIS [390], la adición de estatinas al tratamiento antihipertensivo no se acompañó de un efecto hipotensor adicional claro. Las concentraciones objetivo deben ser un colesterol sérico total y LDL de < 5 mmol/l (190 mg/dl) y < 3 mmol/l (115 mg/dl), respectivamente. La mayoría de los pacientes logrará estos objetivos con una estatina en dosis adecuadas en combinación con medidas no farmacológicas. En los pacientes que no alcancen los objetivos o cuyas concentraciones de colesterol-HDL o triglicéridos se mantengan anormales (p. ej., < 1,0 mmol/l o > 2,3 mmol/l, respectivamente), puede estar indicada la adición de ezetimiba [762] u otros tratamientos, así como la derivación a un servicio especializado.

8.2 Tratamiento antiagregante

Se ha comprobado que el tratamiento antiagregante, en particular, ácido acetilsalicílico en dosis bajas (es decir, 75–100 mg/día), reduce el riesgo de ictus o infarto de miocardio en diversas poblaciones, que varían entre sujetos de edad madura asintomáticos de riesgo cardiovascular bajo y pacientes con enfermedad cardiovascular establecida [763]. El riesgo de un episodio vascular grave se reduce en torno a un 25%. Sin embargo, el tratamiento a largo plazo con ácido acetilsalicílico en dosis bajas duplica aproximadamente el riesgo de hemorragias extracraneales importantes. En los pacientes con enfermedad cardiovascular establecida que toman ácido acetilsalicílico en dosis bajas, el número en que se evitaría un episodio vascular grave supera claramente al número con problemas hemorrágicos importantes [764,765]. No está claro si los efectos beneficiosos del ácido acetilsalicílico superan a los riesgos de hemorragia en los sujetos de riesgo más bajo. Por consiguiente, la decisión de agregar ácido acetilsalicílico en los hipertensos debe tomarse con arreglo al riesgo cardiovascular total o la presencia de lesión orgánica. Las evidencias de los efectos beneficiosos y posibles peligros de la administración de ácido acetilsalicílico en dosis bajas a pacientes hipertensos se obtuvieron del estudio HOT [311]. En general, este estudio reveló una reducción de los episodios cardiovasculares importantes del 15% y de los infartos agudos de miocardio del 36%, sin efecto sobre los ictus ni aumento del riesgo de hemorragia intracerebral, aunque con un incremento asociado del riesgo de episodios hemorrágicos importantes del 65%. Sin embargo, los análisis de subgrupos de los datos HOT [764] identificaron subgrupos de hipertensos con probabilidades de obtener mayores efectos beneficiosos absolutos que efectos perjudiciales. Los pacientes con una creatinina sérica > 115 µmol/l (> 1,3 mg/dl) presentaron una reducción significativamente mayor de los episodios cardiovasculares e infartos de miocardio (-13 y -7 episodios/1.000 pacientes-año), en

tanto que el riesgo de hemorragia no fue significativamente mayor. También se constató un balance favorable entre efectos beneficiosos y perjudiciales del ácido acetilsalicílico en los pacientes con un mayor riesgo global basal y una mayor presión arterial sistólica o diastólica basal (efectos beneficiosos: -3,1 a -3,3 episodios cardiovasculares/1.000 pacientes-año frente a efectos perjudiciales: 1,0 a 1,4 hemorragias/1.000 pacientes-año), mientras que en los hipertensos con un riesgo basal más bajo, los efectos perjudiciales del ácido acetilsalicílico contrarrestaron los efectos beneficiosos. Estas observaciones están en línea con las de varios metaanálisis de estudios sobre prevención primaria, con inclusión también de pacientes no hipertensos [766-769], y con los resultados recientes del *Women Prevention Study* en una cohorte amplia de sujetos de riesgo muy bajo, lo que revela un efecto beneficioso neto escaso del ácido acetilsalicílico [766]. Por consiguiente, los tratamientos con ácido acetilsalicílico en dosis bajas sólo presentan una relación beneficio-riesgo favorable cuando se administran a pacientes por encima de un determinado umbral de riesgo cardiovascular total (15%-20% a los 10 años). Así sucede en los hipertensos con un aumento moderado de la creatinina sérica y en los hipertensos de 50 años o más con un riesgo cardiovascular total alto o muy alto o con unos valores iniciales más elevados de presión arterial. Ha de recalcarse que, en el estudio HOT, el ácido acetilsalicílico en dosis bajas no interfirió en un efecto hipotensor del tratamiento antihipertensivo concomitante [770]. Los efectos beneficiosos se observaron en los pacientes con un control eficaz de la presión arterial (prácticamente todos manifestaron una presión arterial diastólica ≤ 90 mm Hg) y es posible que este control contribuyera decisivamente a la evitación de un incremento de las hemorragias intracerebrales que se comunicó en algunos estudios [311,765,766-769]. Por tanto, parece razonable indicar que, en los hipertensos de riesgo alto o muy alto, sólo debe introducirse el ácido acetilsalicílico cuando se ha logrado un control eficaz de la presión arterial.

8.3 Control de la glucemia

La diabetes, pero también la alteración de la tolerancia a la glucosa, son factores de riesgo importantes de enfermedad cardiovascular [771-773]. Según se menciona en la Sección 7.2, es frecuente que coexistan hipertensión arterial y diabetes tipo 2 y los hipertensos diabéticos presentan un aumento pronunciado del riesgo cardiovascular total. Asimismo, la propia hipertensión arterial se asocia a una duplicación del riesgo de manifestar diabetes tipo 2 [774]. Un control eficaz de la glucemia es de capital importancia en los pacientes con hipertensión arterial y diabetes. En el estudio UKPDS, los hipertensos con diabetes tipo 2 se beneficiaron de un control intensivo de la glucemia, principalmente en lo que se refiere a complicaciones microvasculares [775]. Sin embargo, otros estudios han demostrado que unas intervenciones más intensas sobre los hábitos de vida o farmacológicas para normalizar el metabolismo alterado de la glucosa también protegen

contra las complicaciones macrovasculares [776-778] y el seguimiento EDIC ha revelado hace poco que esto es cierto en, al menos, los diabéticos tipo 1 [779]. Existe una asociación directa entre complicaciones macro y microvasculares y la HbA1c media, sin indicio de un umbral de valores de HbA1c por debajo del cual deja de disminuir [778,780]. Con arreglo a la guía para el manejo de la diabetes, los objetivos terapéuticos se fijan en $\leq 6,0$ mmol/l (108 mg/dl) para la glucemia preprandial (media de varias determinaciones) y en menos del 6,5% para la hemoglobina glucosilada [168,781]. Debido al efecto conocido de los diuréticos tiazídicos y betabloqueantes sobre el metabolismo de la glucosa, es posible que el uso de estos antihipertensivos en los sujetos con alteración de la tolerancia a la glucosa precise una medición antidiabética más precoz e intensa [316,331]. Se dispondrá de más información acerca de los efectos cardiovasculares beneficiosos del control estricto de la glucemia cuando finalicen dos ensayos aleatorizados a gran escala en diabéticos tipo 2, ACCORD (www.accordtrial.org) y ADVANCE [782], en los que también se analizan los efectos protectores adicionales del control estricto de la presión arterial.

9. Cribado y tratamiento de las formas secundarias de hipertensión arterial

En una pequeña proporción de los adultos con hipertensión arterial puede identificarse una causa específica de elevación de la presión arterial. Puede obtenerse un cribado sencillo de las formas secundarias de hipertensión arterial a partir de la anamnesis, la exploración física y las investigaciones de laboratorio sistemáticas. Asimismo, una elevación intensa de la presión arterial, un inicio súbito o empeoramiento de la hipertensión y una respuesta escasa de la presión arterial a la farmacoterapia sugieren la presencia de una forma secundaria de hipertensión. En estos casos, es posible que sea necesario realizar procedimientos diagnósticos concretos, según se resume a continuación.

9.1 Nefropatía parenquimatosa

Las nefropatías parenquimatosas constituyen la causa más frecuente de hipertensión arterial secundaria. La detección de masas abdominales altas bilaterales en la exploración física es compatible con un riñón poliquístico y debe dar lugar a la práctica de una ecografía abdominal. En la actualidad, la ecografía renal ha sustituido casi por completo a la urografía intravenosa en la exploración anatómica del riñón. Mientras que esta última precisa la inyección de un medio de contraste potencialmente nefrotóxico, la ecografía es incruenta y aporta todos los datos anatómicos necesarios acerca del tamaño y la forma de los riñones, el espesor cortical, obstrucciones de las vías urinarias y masas renales [783]. La evaluación de la presencia de proteínas, eritrocitos y leucocitos en la orina, así como la determinación de la concentración de crea-

atinina sérica, son las pruebas de cribado funcionales adecuadas para detectar nefropatías parenquimatosas [784,785]. Estas pruebas han de realizarse en todos los pacientes hipertensos (véase la Sección 3.4). Una nefropatía parenquimatosa puede excluirse cuando el análisis de orina y la concentración de creatinina sérica son normales en determinaciones repetidas. La presencia de eritrocitos y leucocitos ha de confirmarse mediante un examen microscópico de la orina. La obtención de unas pruebas positivas de cribado de hipertensión secundaria a una nefropatía parenquimatosa debe seguirse de un estudio detallado de la nefropatía.

9.2 Hipertensión vasculorrenal

La hipertensión vasculorrenal es la segunda causa más frecuente de hipertensión secundaria, siendo su prevalencia aproximada del 2% de los adultos con elevación de la presión arterial cuando son evaluados en centros especializados [786]. Es consecuencia de una o más estenosis de las arterias extrarrenales que en la población anciana tienen, con frecuencia, una naturaleza aterosclerótica. La displasia fibromuscular explica hasta el 25% de los casos totales y es la variedad más frecuente en los adultos jóvenes. La hipertensión arterial de inicio o empeoramiento brusco, así como las presiones arteriales elevadas que son cada vez más difíciles de tratar, indican la presencia de esta situación. Entre los signos de estenosis de la arteria renal figuran soplo abdominal con lateralización, hipototasemia y descenso progresivo de la función renal. No obstante, estos signos no están presentes en muchos pacientes con hipertensión vasculorrenal. La determinación del diámetro longitudinal del riñón mediante ecografía puede utilizarse como técnica de cribado. Sin embargo, una diferencia superior a 1,5 cm de longitud entre ambos riñones, que suele considerarse diagnóstico de estenosis de la arteria renal, sólo se identifica en el 60–70% de los pacientes con hipertensión vasculorrenal [787]. La ecografía Doppler en color es capaz, a menudo, de detectar una estenosis de la arteria renal, especialmente cuando se localiza cerca del origen del vaso [788]. Además, permite determinar el índice de resistencia que puede ser predictivo del resultado de la angioplastia con colocación de endoprótesis. Existen evidencias de que las investigaciones de la vasculatura renal mediante angiorresonancia magnética tridimensional, con contraste de gadolinio y manteniendo la respiración es la técnica diagnóstica de elección de la hipertensión vasculorrenal [789]. Otra modalidad de imagen con una sensibilidad semejante es la tomografía computarizada helicoidal, que, sin embargo, precisa la aplicación de medios de contraste y el uso de dosis relativamente altas de rayos X. Cuando hay una sospecha firme de estenosis de la arteria renal, se practicará una angiografía de sustracción digital intraarterial para su confirmación. Esta técnica invasora sigue siendo el método de referencia para detectar estenosis de la arteria renal. La determinación del cociente de renina en la vena renal requiere varios cateterismos y su naturaleza

cruenta y complejidad no se ven compensadas por un grado aceptable de sensibilidad o especificidad. Por tanto, no puede recomendarse como método de cribado.

El tratamiento de los pacientes con hipertensión vasculorrenal es un tema controvertido debido al número limitado de ensayos de resultados a largo plazo y a gran escala en que se hayan comparado diferentes abordajes terapéuticos y a la dificultad de predecir la respuesta de la presión arterial a las intervenciones de revascularización renal en pacientes individuales [786]. Sin embargo, la evidencia disponible justifica las recomendaciones siguientes: 1) la hipertensión arterial rebelde (es decir, valores elevados de presión arterial a pesar de la administración de al menos tres fármacos, incluido un diurético en dosis adecuadas), así como un descenso progresivo de la función renal, representa una indicación de revascularización; 2) aunque existen diferentes opiniones, la revascularización quirúrgica se practica ahora con menos frecuencia y está siendo sustituida progresivamente por la angioplastia [790]; 3) la angioplastia aislada es el tratamiento de elección de la displasia fibromuscular, en la que se sigue de una tasa elevada de éxito terapéutico, es decir, normalización o reducción persistente de la presión arterial con valores más sensibles a la farmacoterapia [787,791]. La tasa de éxito es menos frecuente en la enfermedad aterosclerótica, que conlleva una mayor incidencia de reestenosis [791], aunque éstas pueden reducirse mediante la colocación de endoprótesis que, por esta razón, ahora se añaden de manera casi habitual a la angioplastia en las estenosis vasculorrenales de naturaleza aterosclerótica; y 4) el tratamiento médico se ha comparado con la angioplastia en varios ensayos [792–794], cuyo metaanálisis ha revelado una ventaja modesta, pero significativa, de la angioplastia [795]. No obstante, el resultado de este procedimiento depende en gran medida de la destreza y experiencia del médico y el tratamiento médico sigue siendo de importancia primordial en los pacientes con enfermedad vasculorrenal aterosclerótica. Debe considerarse la opción de elección cuando se encuentra conservada la función renal, puede lograrse el control de la presión arterial, la estenosis de la arteria renal no es intensa o existen antecedentes prolongados (p. ej., > 10 años) de hipertensión arterial. Debido al riesgo elevado de progresión de las lesiones ateroscleróticas, su tratamiento consiste en modificaciones intensas de los hábitos de vida, ácido acetilsalicílico en dosis bajas, estatinas y administración de varios antihipertensivos. Se empleará un diurético tiazídico en dosis adecuadas y un antagonista del calcio con posible adición de un bloqueante del sistema renina-angiotensina, salvo en presencia de una estenosis bilateral de la arteria renal. Este tratamiento puede reducir la presión arterial en la mayoría de los pacientes con enfermedad vasculorrenal. El riesgo principal consiste en un deterioro agudo de la función renal y aumento de la creatinina sérica debido a una reducción pronunciada de la presión de perfusión más allá del lugar estenótico.

co. Esto es más frecuente cuando se utiliza un bloqueante del sistema renina-angiotensina, si bien la variación de la creatinina sérica se corrige normalmente cuando se interrumpe el tratamiento.

9.3 Feocromocitoma

El feocromocitoma es un estado hipertensivo secundario muy raro (0,2%–0,4% de todos los casos de hipertensión arterial), con una incidencia anual calculada de 2–8 por millón de habitantes [796]. Puede ser hereditario o adquirido. Aparece hipertensión en cerca del 70% de todos los casos de feocromocitoma, siendo estable o paroxística (cursa con síntomas tales como cefalea, transpiración, palpitaciones y palidez) en aproximadamente las mismas proporciones. El diagnóstico se basa en confirmar un incremento de las catecolaminas plasmáticas o urinarias o de sus metabolitos. Puede respaldarse por pruebas farmacológicas que deben preceder a la práctica de estudios de imagen funcionales diseñados para localizar el tumor. La prueba con una sensibilidad más alta (97%–98%) es la determinación de metanefrinas libres en el plasma, junto con las metanefrinas fraccionadas urinarias. Sin embargo, dado que la determinación de las metanefrinas libres en el plasma no se encuentra disponible de forma sistemática, la determinación de las metanefrinas fraccionadas y catecolaminas urinarias sigue siendo la prueba diagnóstica de elección [797]. Unos valores muy altos no requieren más estudios [798]. Por otro lado, cuando los valores en plasma u orina sólo se encuentran elevados de forma moderada, a pesar de existir una sospecha clínica firme de feocromocitoma, pueden llevarse a cabo pruebas de estimulación o supresión con glucagón o clonidina, respectivamente, aunque en caso de resultados limítrofes de los análisis bioquímicos (y dada la especificidad limitada de las respuestas a las pruebas farmacológicas) muchos clínicos prefieren pasar directamente a los métodos de imagen [799]. La prueba del glucagón ha de realizarse después de que el paciente haya sido tratado de manera eficaz con un alfabloqueante para evitar un incremento pronunciado de la presión arterial tras la inyección de la hormona. La prueba de supresión con clonidina se considera negativa cuando se produce una reducción pronunciada de las catecolaminas plasmáticas [800].

Tras efectuar el diagnóstico de feocromocitoma, resulta imprescindible la localización del tumor [801]. El 95% se ubican en o cerca de las glándulas suprarrenales y, dado que con frecuencia se trata de tumores voluminosos, en ocasiones se detectan mediante ecografía. Sin embargo, las técnicas más sensibles (98%–100%) son la TC y, especialmente, la resonancia magnética (RM), que, sin embargo, tiene una especificidad baja (50%). De forma complementaria a una TC o RM, la gammagrafía con metayodobencilguanidina puede resultar útil para localizar feocromocitomas extrasuprarrenales y las metástasis del 10% de los feocromocitomas que son malignos, o bien para confirmar funcionalmente los feocromocitomas loca-

lizados mediante TC o RM. Existen varios trastornos familiares que se asocian a una mayor incidencia de feocromocitoma, entre ellos, síndrome de neoplasias endocrinas múltiples tipo 2 (MEN2), enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL) y neurofibromatosis tipo 1. Los paragangliomas familiares también aparecen junto con feocromocitomas. Por consiguiente, se recomienda ofrecer pruebas genéticas a los pacientes y sus familiares, en especial cuando el feocromocitoma se relaciona con síndromes hereditarios. Hasta ahora, se han descrito mutaciones de la línea germinativa en cinco genes que dan lugar a trastornos familiares asociados a feocromocitomas [802]. El tratamiento definitivo requiere la escisión del tumor. Antes de ello, ha de prepararse al paciente adecuadamente. Esto precisa la introducción de un alfabloqueante y, tras el tratamiento adecuado con este fármaco, pueden introducirse betabloqueantes. A continuación puede efectuarse la escisión quirúrgica, que hoy día se practica con frecuencia de forma laparoscópica, aunque tras una reposición de líquidos suficiente. Esto resulta necesario porque la exposición prolongada a un feocromocitoma provoca natriuresis por presión y venoconstricción con una hipovolemia pronunciada.

9.4 Hiperaldosteronismo primario

El hiperaldosteronismo primario se ha convertido en un tema de controversia destacado en el tratamiento de la hipertensión arterial durante los últimos años. Esto obedece a que su prevalencia varía en los diferentes estudios de hipertensos primarios no seleccionados entre el 1% y el 11% [803,804]. Como prueba de cribado, se considera importante la determinación de las cifras de potasemia, si bien sólo un pequeño número de pacientes tendrá hipopotasemia en una fase precoz de su enfermedad [805,806]. El 30% de los casos de hiperaldosteronismo primario son consecuencia de adenomas suprarrenales, que son más frecuentes en las mujeres y más raros en los niños. El 70% se deben a hiperplasia suprarrenal y hay casos raros de carcinoma suprarrenal y del proceso autosómico dominante de hiperaldosteronismo corregible mediante glucocorticoides [806]. El perfil de presión arterial es el de una elevación moderada o pronunciada resistente al tratamiento. La hipertensión corregible mediante glucocorticoides aparece en etapas iniciales de la vida y, habitualmente, durante la infancia. Hay asociaciones entre hiperaldosteronismo primario y feocromocitoma, hiperparatiroidismo y acromegalia. Se ha señalado [807] que sólo en los pacientes con hipopotasemia no provocada o hipertensión realmente resistente ha de evaluarse la presencia de un hiperaldosteronismo primario. Esta afección ha de sospecharse en caso de hipertensión resistente e hipopotasemia no provocada. Puede confirmarse mediante la prueba de supresión con fludrocortisona (la administración de esta hormona durante 4 días no logra reducir la concentración plasmática de aldosterona por debajo de su valor umbral) y la determinación de aldosterona y renina en condiciones normalizadas [808]. Durante los últimos años se ha pasado a determinar

el cociente aldosterona:renina [809]. Sin embargo, la aldosterona puede encontrarse elevada y la renina baja en los ancianos o los pacientes de raza negra. También se observa un cociente aldosterona:renina alto en una nefropatía crónica, en la que un potasio elevado estimula la liberación de aldosterona y, en caso de mutaciones genéticas raras, origina un incremento de las concentraciones de aldosterona. En un metaanálisis de 19 estudios con 10.396 pacientes se constató una variación importante del cociente aldosterona:renina. Se constataron cocientes altos en el 5,5% al 39% de los pacientes, pero sólo se confirmaron adenomas en el 0% al 6,5% [810]. La utilidad de estas determinaciones es, por consiguiente, controvertida. Actualmente, el estudio por imagen de las glándulas suprarrenales suele efectuarse mediante TC, resonancia magnética o técnicas isotópicas con colesterol radiomarcado. Sin embargo, puede resultar que los adenomas que se observan en una TC o resonancia magnética se deban realmente a una hiperplasia. Es probable que los resultados positivos falsos sean relativamente frecuentes, ya que se describe una hiperplasia nodular de la zona glomerulosa incluso en presencia de adenomas funcionales y los adenomas observados pueden ser, en realidad, no funcionales [811]. Esto supone que, si se utilizan técnicas de imagen, quizás tengan que complementarse con una obtención de muestras venosas suprarrenales. Hay trabajos que indican que, a menos que esta prueba se lleve a cabo, basándose exclusivamente en la TC, el 25% de los pacientes se someterá a una suprarreñectomía innecesaria [812]. La técnica quirúrgica para extirpar un presunto adenoma es una suprarreñectomía laparoscópica. En algunas series no se han descrito muertes y sólo una morbilidad mínima, con una estancia postoperatoria media de 2,6 días. Antes de la cirugía o en caso de hiperplasia suprarrenal, se aconseja el tratamiento con un antagonista de la aldosterona, como espironolactona. Sin embargo, esto se acompaña de efectos secundarios, tales como ginecomastia, lo que puede reducir su utilidad. En este caso puede plantearse el uso de eplerenona, si bien, en las dosis recomendadas, su efecto es menor que el de espironolactona [813].

9.5 Síndrome de Cushing

El síndrome de Cushing afecta a menos del 0,1% de la población total [814]. La hipertensión arterial es un dato muy frecuente y se comunica en cerca del 80% de estos pacientes, con una prevalencia del 50% cuando esta enfermedad surge en niños y adolescentes. Habitualmente, el hábito corporal típico del paciente sugiere la presencia de este síndrome. La determinación de la excreción urinaria de cortisol durante 24 horas representa la prueba diagnóstica más práctica y fiable y un valor superior a 110 mmol (40 µg) es sumamente indicativo de síndrome de Cushing. El diagnóstico se confirma mediante la prueba de supresión con dexametasona en dosis bajas de 2 días (0,5 mg cada 6 h hasta un total de ocho dosis) o la prueba de supresión nocturna con dexametasona (1 mg a las 23.00 h). En la prueba de 2 días,

una excreción urinaria de cortisol mayor de 27 mmol (10 µg) al día el día 2 indica un síndrome de Cushing. Esto mismo es aplicable cuando la concentración plasmática de cortisol es mayor de 140 mmol/l (5 µg/dl) a las 8.00 h en la prueba nocturna. Un resultado normal excluye la posibilidad de un síndrome de Cushing. Hace poco se ha recomendado una determinación de la concentración sérica o salival de cortisol en la parte media y final de la noche como un abordaje más sencillo del diagnóstico [815]. Han de utilizarse otras pruebas y técnicas de imagen para diferenciar las diversas formas de este síndrome.

9.6 Apnea obstructiva del sueño

La apnea obstructiva del sueño (AOS) se caracteriza por episodios recidivantes de cese del flujo respiratorio provocado por un colapso inspiratorio de las vías respiratorias superiores durante el sueño, con disminución consiguiente de la saturación de oxígeno [816]. Es importante tener en cuenta la apnea del sueño en la caracterización de los pacientes obesos, en especial, de aquellos con hipertensión arterial resistente a la farmacoterapia convencional [736–739]. Asimismo, en los hipertensos a los que se clasifica de “pacientes sin oscilaciones” en las determinaciones ambulatorias de la presión debe investigarse la presencia de una AOS. Entre sus signos y síntomas cabe citar somnolencia diurna, disminución de la concentración, sueño no reparador y agitado, episodios de ahogo durante el sueño, apneas presenciadas, nicturia, irritabilidad y cambios de personalidad, disminución de la libido y aumento de los accidentes de tráfico. En caso de sospecharse, se empleará uno de los cuestionarios validados: la escala de somnolencia de Epworth o el cuestionario de Berlin. La polisomnografía sigue siendo el instrumento diagnóstico de referencia para evaluar las alteraciones de la respiración durante el sueño. El índice de apnea-hipopnea (es decir el número de episodios de apnea e hipopnea por hora) se utiliza como un índice de la presencia e intensidad de este síndrome. Un índice de apnea-hipopnea de 5 a 15 indica una apnea leve, de 15 a 30, una apnea moderada, y mayor de 30, una apnea intensa. La AOS sin tratamiento puede ejercer efectos directos y perjudiciales sobre la función y estructura cardiovascular por medio de varios mecanismos, entre ellos, activación simpática, agresión oxidativa, inflamación y disfunción endotelial [738]. Este síndrome puede contribuir a la presión elevada en una proporción importante de los hipertensos [817,818], generándose posiblemente el efecto vasopresor por una alteración de la regulación cardiovascular refleja y la disfunción endotelial [819]. La pérdida de peso en los sujetos obesos mejora el síndrome, que también mejora mediante el uso de un equipo de respiración con presión positiva.

9.7 Coartación de la aorta

La coartación de la aorta es una forma infrecuente de hipertensión arterial en los niños y adultos jóvenes. El

diagnóstico suele ser evidente a partir de la exploración física. Se escucha un soplo mesosistólico, que puede tornarse continuo con el tiempo, sobre la parte anterior del tórax y también sobre la espalda. El pulso femoral se encuentra ausente o retrasado con respecto al radial. Se identifica hipertensión arterial en las extremidades superiores de forma simultánea con una presión arterial baja o no mensurable en las piernas. Tras su reparación o la colocación de endoprótesis, sobre todo en los adultos, la hipertensión arterial puede persistir debido a efectos hemodinámicos y vasculares y muchos pacientes han de continuar con el tratamiento antihipertensivo.

9.8 Hipertensión arterial de origen farmacológico

Entre las sustancias o fármacos que pueden elevar la presión arterial figuran: regaliz, anticonceptivos orales, esteroides, antiinflamatorios no esteroideos, cocaína y anfetaminas, eritropoyetina, ciclosporinas y tacrolimus. Se preguntará al paciente acerca de la medicación en el momento de obtener la anamnesis y se vigilará estrechamente el uso de fármacos que pueden elevar la presión arterial.

10. Seguimiento (Recuadro 22)

Durante la fase de ajuste posológico de los fármacos, ha de verse con frecuencia a los pacientes (p. ej., cada 2 a 4 semanas) a fin de ajustar el régimen de tratamiento elegido (aumento de dosis, adición de otros fármacos, reducción de dosis o retirada de fármacos) con arreglo a la presión arterial lograda o la aparición de efectos secundarios. En esta fase, puede contribuirse al ajuste posológico y la consecución de los objetivos indicando al paciente que realice autodeterminaciones de la presión arterial en el domicilio. Una vez alcanzados los objetivos del tratamiento, incluidos la consecución del objetivo de presión arterial y el control de todos los factores de riesgo corregibles, puede reducirse notablemente la frecuencia de visitas. Puede verse a los pacientes con un riesgo cardiovascular bajo y grados leves de elevación de la presión arterial cada 6 meses, en tanto que a aquellos con una presión arterial inicial más elevada o un riesgo cardiovascular alto o muy alto se les verá con mayor frecuencia. También se necesitan visitas de seguimiento frecuentes en los pacientes con tratamiento no farmacológico porque 1) el cumplimiento de esta intervención es bajo [500,584], 2) la respuesta de la presión arterial es variable [820]; y 3) este tratamiento precisa refuerzos y, en caso de fracaso, el cambio oportuno a la administración de fármacos.

Es posible que la determinación domiciliaria de la presión arterial permita prolongar los períodos entre visitas y que se logre una mayor simplificación del esquema de visitas de seguimiento con las nuevas tecnologías, como la teletransmisión de los valores de presión arterial

Recuadro 22 Seguimiento de los pacientes

- El ajuste hasta lograr el control de la PA requiere visitas frecuentes a fin de modificar oportunamente el régimen de tratamiento en relación con las variaciones de la PA y la aparición de efectos secundarios.
- Una vez obtenido el objetivo de PA, la frecuencia de visitas puede reducirse de manera considerable. Sin embargo, no son aconsejable unos intervalos excesivamente amplios entre las visitas porque interfieren en una buena relación entre médico y paciente, lo que resulta crucial para el cumplimiento del paciente.
- Puede verse a los pacientes de riesgo bajo o con hipertensión arterial de grado 1 cada 6 meses y las determinaciones periódicas de PA domiciliaria pueden alargar aún más este intervalo. Las visitas deben ser más frecuentes en los pacientes de riesgo alto o muy alto. También sucede así en los pacientes que reciben exclusivamente tratamiento no farmacológico debido a la respuesta antihipertensiva variable y el bajo cumplimiento de esta intervención.
- Las visitas de seguimiento han de dirigirse a mantener el control de todos los factores de riesgo reversibles, así como a comprobar la presencia de lesión orgánica. Dado que las variaciones provocadas por el tratamiento de la masa del ventrículo izquierdo y el espesor de la pared de la arteria carótida son lentas, no hay motivo para realizar estas exploraciones a intervalos inferiores a un año.
- El tratamiento de la hipertensión arterial debe continuarse de por vida porque, en los pacientes diagnosticados correctamente, el cese del tratamiento suele seguirse de una reaparición de la situación de hipertensión. Puede intentarse un ajuste a la baja prudente del tratamiento existente en los pacientes de riesgo bajo tras lograr un control a largo plazo de la PA, sobre todo cuando no puede aplicarse con éxito un tratamiento farmacológico.

domiciliaria a la consulta del médico, que se ha comprobado que mejora aún más el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente [821]. Sin embargo, no resulta aconsejable, en general, que las visitas de seguimiento tengan lugar a intervalos excesivamente amplios, ya que el tratamiento depende fundamentalmente de una buena relación entre médico y paciente, a lo que contribuyen unas visitas frecuentes. Cuando no se logran los objetivos de presión arterial en el plazo de 6 meses, o desaparece un control previamente bueno, se contemplará la derivación a un especialista o consulta dedicados a la hipertensión arterial. Aunque se reconoce que esto

plantea dificultades considerables, el seguimiento puede aprovecharse de una evaluación periódica de la lesión orgánica porque su regresión o ausencia de progresión tiene consecuencias pronósticas favorables (véase la Sección 4.5). No puede indicarse un esquema cronológico definitivo, aunque resulta útil recordar que cabe esperar la aparición de variaciones de la excreción urinaria de proteínas provocadas por el tratamiento en cuestión de semanas [473], mientras que las variaciones de la hipertrofia del ventrículo izquierdo no suelen ser evidentes antes de un año, con alguna modificación adicional a partir de entonces [357]. El cese del tratamiento en los pacientes que han sido diagnosticados correctamente de hipertensos se sigue normalmente, más tarde o más temprano, de una vuelta de la presión arterial a las cifras elevadas previas al tratamiento. No obstante, después de un control prolongado de la presión arterial es posible intentar una reducción progresiva y cuidadosa de la dosis o el número de fármacos utilizados, especialmente en los pacientes que observan estrictamente las medidas relacionadas con los hábitos de vida. Esto puede llevarse a cabo porque el control de la presión arterial puede corregir, al menos en parte, los cambios vasculares anatómicos (es decir, remodelado arteriolar) que ayudan a mantener la presión arterial en valores elevados con una base estructural [476]. Sin embargo, los intentos de reducción del tratamiento han de efectuarse con prudencia y acompañarse de una supervisión continuada de los valores de presión arterial, preferentemente con una monitorización domiciliaria asociada.

11. Puesta en práctica de la guía

Cerrando la brecha entre las recomendaciones de los expertos y el control deficiente de la presión arterial en la práctica médica

A pesar de las evidencias abrumadoras de que la hipertensión arterial es un factor de riesgo cardiovascular importante y que las estrategias hipotensoras reducen considerablemente el riesgo, los estudios realizados en diversos continentes, así como en varios países europeos [822], revelan de manera sistemática que 1) una proporción notable de los hipertensos no son conscientes de su enfermedad o, en caso de serlo, no siguen tratamiento alguno [605,823], y que 2) rara vez se logran las cifras objetivo de presión arterial, con independencia de si se prescribe tratamiento y los pacientes son seguidos por especialistas o médicos generales [824,825]. El control de la presión arterial sistólica es especialmente raro y los valores más bajos (< 130 mm Hg) que se recomiendan en los diabéticos y pacientes de riesgo muy alto se alcanzan de manera casi excepcional [825]. Esto explica por qué la hipertensión arterial sigue siendo una de las primeras causas de morbilidad de origen cardiovascular en todo el mundo y en los países industrializados. También recalca la necesidad pronunciada de ampliar a una mayor fracción de la población los pro-

cedimientos que permiten detectar la hipertensión arterial, así como de “captar” a un número considerablemente mayor de pacientes para administrar un tratamiento eficaz (Recuadro 23).

La finalidad de la presente guía es ayudar a lograr este objetivo. Sin embargo, la elaboración de una guía no resulta suficiente, por sí sola, para abordar el problema. Se requiere un proceso continuo de puesta en práctica que incluya actividades de formación y realización de auditorías. La aplicación satisfactoria de la guía requiere un esfuerzo coordinado de los profesionales médicos para desarrollar todas las posibilidades que ésta ofrece. Con respecto a la hipertensión arterial, es posible que el abordaje varíe de unos países europeos a otros. En algunos, la prevención de las enfermedades cardiovasculares, incluida la detección y el control de la hipertensión arterial, se lleva a cabo en el contexto de la atención primaria bajo la responsabilidad de médicos generales, así como de enfermeros y otros profesionales sanitarios especializados. En otros participan los especialistas y médicos hospitalarios de una forma más amplia. Por consiguiente, las guías elaboradas por un comité de expertos internacionales deben adaptarse a escala nacional, en función del entorno cultural local, de situaciones socioeconómicas y de la organización de la asistencia sanitaria.

Recuadro 23 Cómo mejorar el cumplimiento del tratamiento

- Informar al paciente acerca del riesgo de la hipertensión arterial y de los efectos beneficiosos del tratamiento eficaz.
- Proporcionar instrucciones por escrito y orales claras acerca del tratamiento.
- Adaptar el régimen de tratamiento a los hábitos de vida y las necesidades del paciente.
- Simplificar el tratamiento reduciendo, si es posible, el número de fármacos diarios.
- Hacer partícipe a la pareja o la familia del paciente de la información relativa a la enfermedad y los planes de tratamiento.
- Utilizar la autodeterminación de la PA en el domicilio y estrategias conductuales, tales como sistemas de recuerdo.
- Prestar gran atención a los efectos secundarios (aun cuando sean sutiles) y estar preparado para modificar oportunamente las dosis o tipos de fármacos en caso necesario.
- Dialogar con el paciente con respecto al cumplimiento y estar informado de sus problemas.
- Ofrecer un sistema de apoyo fiable y precios razonables.

Una aceptación amplia de la guía por parte de las organizaciones y sociedades nacionales de hipertensión arterial es un requisito para fomentar su puesta en práctica y mejorar los resultados de los pacientes. En este contexto, la presente guía se ha preparado en estrecha cooperación con el cuarto Grupo de trabajo conjunto de la Sociedad Europea y otros societades de prevención de las enfermedades cardiovasculares [71]. De este modo, sus recomendaciones son coherentes con las que aparecerán en la guía del cuarto Grupo de trabajo conjunto (*Fourth Joint Task Force*) que también se publicará en 2007. Es importante asimismo la presencia de la ESH y la ESC en una plataforma de sociedades interesadas en la aplicación de la prevención de las enfermedades cardiovasculares en la práctica clínica en el Comité de prevención conjunto. El resto de miembros de esta plataforma son la *European Atherosclerosis Society*, la *European Association for the Study of Diabetes*, la *International Diabetes Federation-Europe*, la *WONCA-Europe (European Society of General Practice/Family Medicine)*, la *European Heart Network* y la *International Society of Behavioural Medicine*. Esta plataforma es fundamental porque es más probable que los médicos generales acepten y empleen una guía cuando ésta se elabora con la intervención de quienes les resultan conocidos.

La puesta en práctica satisfactoria de la guía precisa un conocimiento de las barreras que suelen interponerse entre la formulación de recomendaciones y su aplicación práctica. La primera de estas barreras es el conocimiento y la aceptación por parte de los médicos. El conocimiento se ve dificultado por el elevado número de guías que se ofrecen a los profesionales, así como por su duplicación por parte de demasiadas sociedades científicas, organizaciones locales y proveedores de servicios sanitarios. Incluso diferencias pequeñas en las recomendaciones generan confusión y hacen sospechar que las guías están excesivamente influidas por los sesgos científicos de los expertos o por factores extrínsecos tales como la presión de la industria farmacéutica o de los proveedores sanitarios privados o públicos. Asimismo, los médicos son perfectamente conscientes de que su tarea consiste en tratar a personas, normalmente diferentes entre sí, mientras que las guías, por necesidad, abordan una afección médica en general. Este aspecto se tuvo muy en cuenta al preparar la guía de 2003 de la ESH/ESC [3] y es probable que la decisión de hacerla muy informativa y mínimamente prescriptiva favoreciera fuertemente su aceptación. Este mismo criterio se ha repetido al preparar la presente guía.

Pero las barreras a la puesta en práctica no sólo tienen que ver con el médico, sino también con el paciente. El cambio de los hábitos de vida y el cumplimiento terapéutico a largo plazo de varios fármacos son problemas importantes. Las modificaciones de los hábitos de vida se conciben con demasiada frecuencia como objeto de

predicación en lugar de cómo estrategia a aplicar y como alternativa barata a los costes de la farmacoterapia, siendo así que con frecuencia resulta necesario un abordaje profesional costoso guiado por expertos en medicina conductual.

Además de las barreras relacionadas con el médico y con el paciente, el propio sistema sanitario puede actuar también como barrera. De hecho, los proveedores sanitarios consideran erróneamente en algunas ocasiones que el manejo de la hipertensión arterial se resuelve con unas visitas de unos pocos minutos de duración y reembolsan a los médicos de acuerdo con ello. A menudo consideran que las guías son un instrumento para reducir el coste y limitar el reembolso a situaciones de riesgo alto definidas por límites arbitrarios. De hecho, los responsables de la formulación de políticas y de la organización del sistema deberían participar en el desarrollo de un programa preventivo integral.

El Comité es perfectamente consciente de la posibilidad de que la publicación de esta guía, en sí misma, no suponga diferencias, pero aun en este caso podrá resultar útil como parte de una estrategia más integral de medicina preventiva basada en la evidencia, en la que sirva como:

- consenso entre todas las partes implicadas en la detección y el control de la hipertensión arterial,
- base para la educación y formación,
- plantilla para que grupos de trabajo conjuntos nacionales procedan a la elaboración de una nueva guía o a la adaptación de ésta, en consonancia con las políticas de salud nacionales y los recursos disponibles,
- punto de referencia basado en la evidencia científica para identificar los instrumentos terapéuticos más adecuados para lograr el control de la hipertensión arterial,
- sólida base para fines de economía de la salud.

APÉNDICE

MIEMBROS DEL GRUPO DE TRABAJO

Giuseppe Mancia, Co-presidente^a, Guy De Backer Co-presidente^b, Anna Dominiczak^c, Renata Cifkova^d, Robert Fagard^e, Giuseppe Germano^f, Guido Grassig^g, Anthony V. Heagerty^h, Sverre E. Kjeldsenⁱ, Stephane Laurent^j, Krzysztof Narkiewicz^k, Luis Ruilope^l, Andrzej Rynkiewicz^m, Roland E. Schmiederⁿ, Harry A.J. Struijker Boudier^o, Alberto Zanchetti^p

^aUniversidad de Milán-Bicocca, Ospedale San Gerardo, Milán, Italia; ^bDepartamento de Salud Pública, Hospital Universitario, Gante, Bélgica; ^cUniversity of Glasgow, Glasgow, Reino Unido; ^dInstituto de Medicina

Experimental Clínica, Praga, República Checa; ^eUniversidad Católica, Lovaina, Bélgica; ^fUniversidad La Sapienza, Policlinico Umberto 1, Roma, Italia; ^gUniversidad de Milán-Bicocca, Ospedale San Gerardo, Milán, Italia; ^hUniversity of Manchester, Manchester, Reino Unido; ⁱHospital Universitario Ullevaal, Oslo, Noruega; ^jDepartamento de Farmacología, Hopital Européen Georges Pompidou, París, Francia; ^kDepartamento de Hipertensión y Diabetología, Universidad Médica de Gdansk, Gdansk, Polonia; ^lHospital 12 de Octubre, Madrid, España; ^mDepartamento de Cardiología, Universidad Médica de Gdansk, Gdansk, Polonia; ⁿMedizinische Klinik, Universidad de Erlangen Nuernberg, Erlangen, Alemania; ^oDept. de Farmacología, Universidad de Limburg en Maastricht, Maastricht, Países Bajos; ^pUniversidad de Milán, Istituto Auxologico Italiano, Milán, Italia

Leyenda para la bibliografía

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

Bibliografía

- 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 Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; **21**:1011–1053. GL
- 4 Top 10 papers published. *The Scientist* 2005; **19**:26. OS
- 5 ESH/ESC Hypertension Practice Guidelines Committee. Practice guidelines for primary care physicians: 2003 ESH/ESC hypertension guidelines. *J Hypertens* 2003; **21**:1779–1786. GL
- 6 Simoons ML, van der Putten N, Wood D, Boersma E, Bassand JP. The Cardiology Information System: the need for data standards for integration of systems for patient care, registries and guidelines for clinical practice. *Eur Heart J* 2002; **23**:1148–1152. GL
- 7 MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; **335**:765–774. MA
- 8 Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: a cooperative study. *JAMA* 1977; **237**:255–261. GL
- 9 The 1980 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1980; **140**:1280–1285. GL
- 10 Collins R, Peto R, MacMahon S, Herbert P, Fieback NH, Eberlein KA, Godwin J, Qizilbash N, Taylor JO, Hennekens CH. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; **335**:827–839. MA
- 11 Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; **360**:1903–1913. MA
- 12 European cardiovascular disease statistics, British Heart Foundation 2000 www.dphpc.ox.ac/UKbhfprg. RV
- 13 Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996; **275**:1571–1576. OS
- 14 Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; **275**:1557–1562. OS
- 15 Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, Browner D. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992; **326**:381–386. OS
- 16 Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, Shulman NB, Stamler J. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996; **334**:13–18. OS
- 17 Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; **365**:217–223. OS
- 18 Martinuk AL, Lee CM, Lawes CM, Ueshima H, Suh I, Lam TH, Gu D, Feigin V, Jamrozik K, Ohkubo T, Woodward M, for the Asia-Pacific Cohort Studies Collaboration. Hypertension: its prevalence and population-attributable fraction for mortality from cardiovascular disease in the Asia-Pacific region. *J Hypertens* 2007; **25**:73–79. OS
- 19 Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, Kastarinen M, Poulter N, Primatesta P, Rodriguez-Artalejo F, Stegmayr B, Thamm M, Tuomilehto J, Vanuzzo D, Vescio F. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003; **289**:2363–2369. OS
- 20 Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ, Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002; **360**:1347–1360. RV
- 21 Franklin SS. Ageing and hypertension: the assessment of blood pressure indices in predicting coronary heart disease. *J Hypertens* 1999; **17 (Suppl 5)**:S29–S36. RV
- 22 Benetos A, Zureik M, Morcet J, Thomas F, Bean K, Safar M, Ducimetiere P, Guize L. A decrease in diastolic blood pressure combined with an increase in systolic blood pressure is associated with a higher cardiovascular mortality in men. *J Am Coll Cardiol* 2000; **35**:673–680. OS
- 23 Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, Coopé J, Ekbom T, Gueyffier F, Liu L, Kerlikowske K, Pocock S, Fagard RH. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; **355**:865–872. MA
- 24 Darne B, Girerd X, Safar M, Cambien F, Guize L. Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. *Hypertension* 1989; **13**:392–400. OS
- 25 Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetiere P, Guize L. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997; **30**:1410–1415. OS
- 26 Gasowski J, Fagard RH, Staessen JA, Grodzicki T, Pocock S, Boutelle F, Gueyffier F, Boissel JP, INDANA Project Collaborators. Pulsatile blood pressure component as predictor of mortality in hypertension: a meta-analysis of clinical trial control groups. *J Hypertens* 2002; **20**:145–151. MA
- 27 Blacher J, Staessen JA, Girerd X, Gasowski J, Thijs L, Liu L, Wang JG, Fagard RH, Safar ME. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch Intern Med* 2000; **160**:1085–1089. MA
- 28 Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H, on behalf of the European Network for non invasive investigation of large arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; **27**:2588–2605. GL
- 29 Pickering G. The nature of essential hypertension. J & A. Churchill Ltd, London 1961;1–151. RV
- 30 Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ, National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; **42**:1206–1252. GL
- 31 Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, Levy D. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA* 2002; **287**:1003–1010. OS
- 32 Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2001; **358**:1682–1686. OS

- 33 Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001; **345**:1291–1297. OS
- 34 Mancia G, Grassi G. European, American and British Guidelines: similarities and differences. In: Black HR, Elliott WJ, editors. *Hypertension. A companion to Braunwald's Heart diseases*. Amsterdam: Saunders-Elsevier; 2007. pp. 571–575. RV
- 35 Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000; **13** (Suppl 1): S3–S10. OS
- 36 Thomas F, Rudnicki A, Bacri AM, Bean K, Guize L, Benetos A. Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors. *Hypertension* 2001; **37**:1256–1261. OS
- 37 Wei M, Mitchell BD, Haffner SM, Stern MP. Effects of cigarette smoking, diabetes, high cholesterol, and hypertension on all-cause mortality and cardiovascular disease mortality in Mexican Americans. The San Antonio Heart Study. *Am J Epidemiol* 1996; **144**: 1058–1065. OS
- 38 Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J* 1988; **116**:1713–1724. OS
- 39 Mancia G, Parati G, Borghi C, Ghironzi G, Andriani E, Marinelli L, Valentini M, Tessari F, Ambrosioni E. Hypertension prevalence, awareness, control and association with metabolic abnormalities in the San Marino population: the SMOOTH study. *J Hypertens* 2006; **24**:837–843. OS
- 40 Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Friz HP, Grassi G, Giannattasio C, Sega R. Relationship of office, home, and ambulatory blood pressure to blood glucose and lipid variables in the PAMELA population. *Hypertension* 2005; **45**:1072–1077. OS
- 41 Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Joint effects of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *Circulation* 2005; **112**: 3384–3390. OS
- 42 Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Relationship between baseline risk factors and coronary heart disease and total mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Prev Med* 1986; **15**: 254–273. OS
- 43 Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyorala K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Summary of recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *J Hypertens* 1998; **16**: 1407–1414. GL
- 44 De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Manger Cats V, Orth-Gomér K, Perk J, Pyorala K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003; **24**:1601–1610. GL
- 45 D'Agostino RBS, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001; **286**:180–187. OS
- 46 Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Ogård RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; **24**:987–1003. OS
- 47 World Health Organization/International Society of Hypertension. 2003 World Health Organization (WHO) / International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003; **21**:1983–1992. GL
- 48 Evans JG, Rose G. Hypertension. *Br Med Bull* 1971; **27**: 37–42. RV
- 49 Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults *JAMA*. 2001; **285**:2486–2497. GL
- 50 Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J, Popma JJ, Stevenson W. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation* 2006; **114**:2850–2870. RV
- 51 Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; **16**:31–41
- 52 Hallan S, Asberg A, Lindberg M, Johnsen H. Validation of the Modification of Diet in Renal Disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay. *Am J Kidney Dis* 2004; **44**:84–93
- 53 Olsen MH, Wachtell K, Bella JN, Palmieri V, Gerdts E, Smith G, Nieminen MS, Dahlöf B, Ibsen H, Devereux RB. Albuminuria predicts cardiovascular events independently of left ventricular mass in hypertension: a LIFE substudy. *J Hum Hypertens* 2004; **18**: 453–459. OS
- 54 Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, Jeppesen J. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006; **113**:664–670. OS
- 55 Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; **37**:1236–1241. OS
- 56 Feringa HH, Bax JJ, van Wanig VH, Boersma E, Elhendy A, Schouten O, Tangelder MJ, van Sambeek MH, van den Meiracker AH, Poldermans D. The long-term prognostic value of the resting and postexercise ankle-brachial index. *Arch Intern Med* 2006; **166**:529–535. OS
- 57 Devereux RB, Wachtell K, Gerdts E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, Rokkadal J, Harris K, Aurup P, Dahlöf B. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004; **292**: 2350–2356. OS
- 58 Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlöf B, Devereux RB, de Faire U, Fyrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wan Y. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005; **45**:198–202. OS
- 59 de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, Snapinn S, Cooper ME, Mitch WE, Brenner BM. Albuminuria, a Therapeutic Target for Cardiovascular Protection in Type 2 Diabetic Patients With Nephropathy. *Circulation* 2004; **110**: 921–927. OS
- 60 Olsen MH, Wachtell K, Ibsen H, Lindholm LH, Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Oikarinen L, Okin PM, LIFE Study Investigators. Reductions in albuminuria and in electrocardiographic left ventricular hypertrophy independently improve prognosis in hypertension: the LIFE study. *J Hypertens* 2006; **24**:775–781. OS
- 61 Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, de Simone G, Devereux RB, Porcellati C. Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2003; **16**:895–899. MA
- 62 Benetos A, Rudnicki A, Thomas F, Safar M, Guize L. Influence of heart rate on mortality in a French population: role of age, gender, and blood pressure. *Hypertension* 1999; **33**:44–52. OS
- 63 Palatini P, Thijs L, Staessen JA, Fagard RH, Bulpitt CJ, Clement DL, de Leeuw PW, Jaaskivi M, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Parati G, Rodicio JL, Roman E, Sarti C, Tuomilehto J. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Predictive value of clinic and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension. *Arch Intern Med* 2002; **162**: 2313–2321. OS
- 64 Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham study. *Am Heart J* 1987; **113**:1489–1494. OS
- 65 Palatini P, Benetos A, Grassi G, Julius S, Kjeldsen SE, Mancia G, Narkiewicz K, Parati G, Pessina AC, Ruilope LM, Zanchetti A. European Society of Hypertension Identification and management of the hypertensive patient with elevated heart rate: statement of a European Society of Hypertension Consensus Meeting. *J Hypertens* 2006; **24**:603–610. GL
- 66 Levy RL, White PD, Stroud WD, Hillman CC. Transient tachycardia: prognostic significance alone and in association with transient hypertension. *JAMA* 1945; **129**:585–588. OS
- 67 King DE, Everett CJ, Mainous AG 3rd, Liszka HA. Long-term prognostic value of resting heart rate in subjects with prehypertension. *Am J Hypertens* 2006; **19**:796–800. OS
- 68 Palatini P, Casiglia E, Pauletto P, Staessen J, Kaciroti N, Julius S. Relationship of tachycardia with high blood pressure and metabolic abnormalities: a study with mixture analysis in three populations. *Hypertension* 1997; **30**:1267–1273. OS

- 69 Mancia G, Bombelli M, Corrao G, Facchetti R, Madotto F, Giannattasio C, Trevano FQ, Grassi G, Zanchetti A, Sega R. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis. *Hypertension* 2007; **49**:40–47. OS
- 70 Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; **364**:937–952. OS
- 71 Fourth Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2007: in preparation. GL
- 72 Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, Parati G, Pomidossi G, Bertinieri G, Grassi G, di Renzo M, Pedotti A, Zanchetti A. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circ Res* 1983; **53**:96–104. OS
- 73 Sega R, Cesana G, Bombelli M, Grassi G, Stella ML, Zanchetti A, Mancia G. Seasonal variations in home and ambulatory blood pressure in the PAMELA population. *Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni. J Hypertens* 1998; **16**:1585–1592. OS
- 74 Modesti PA, Morabito M, Bertolozzi I, Massetti L, Panci G, Lumachi C, Giglio A, Bilo G, Caldara G, Lonati L, Orlandini S, Maracchi G, Mancia G, Gensini GF, Parati G. Weather-related changes in 24-hour blood pressure profile: effects of age and implications for hypertension management. *Hypertension* 2006; **47**:155–161. OS
- 75 O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion JM, Mancia G, Mengden T, Myers M, Padfield P, Palatini P, Parati G, Pickering T, Redon J, Staessen J, Stergiou G, Verdecchia P. European Society of Hypertension Recommendations for Conventional, Ambulatory and Home Blood Pressure Measurement. *J Hypertens* 2003; **21**:821–848. GL
- 76 O'Brien E, Waeber B, Parati G, Staessen J, Myers MG. Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. *Br Med J* 2001; **322**:531–536. GL
- 77 Mancia G, Omboni S, Parati G, Clement DL, Haley WE, Rahman SN, Hoogma RP. Twenty-four hour ambulatory blood pressure in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Hypertens* 2001; **19**:1755–1763. OS
- 78 Mancia G, Omboni S, Ravagli A, Parati G, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure monitoring in the evaluation of antihypertensive treatment: additional information from a large data base. *Blood Press* 1995; **4**: 148–156. OS
- 79 Mancia G, Parati G, Bilo G, Maronati A, Omboni S, Hennig M, Zanchetti A. Assessment of long-term antihypertensive treatment by clinic and ambulatory blood pressure. Data from the ELSA Study. *J Hypertens* 2007; **25**:1087–1094. OS
- 80 Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Relationships between changes in left ventricular mass and in clinic and ambulatory blood pressure in response to antihypertensive therapy. *J Hypertens* 1997; **15**:1493–1502. OS
- 81 Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosse E, Benemio G, De Cesaris R, Fogari R, Pessina A, Porcellati C, Rappelli A, Salvetti A, Trimarco B. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment induced regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1997; **95**:1464–1470. OS
- 82 Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Prediction of cardiac structure and function by repeated clinic and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 1997; **29**:22–29. OS
- 83 Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, Porcellati C. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990; **81**:528–536. OS
- 84 Mancia G, Parati G, Hennig M, Flatau B, Omboni S, Glavina F, Costa B, Scherz R, Bond G, Zanchetti A. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 2001; **19**:1981–1989. OS
- 85 Redon J, Baldo E, Lurbe E, Bertolin V, Lozano JV, Miralles A, Pascual JM. Microalbuminuria, left ventricular mass and ambulatory blood pressure in essential hypertension. *Kidney Int Suppl* 1996; **55**:S81–S84. OS
- 86 Imai Y, Ohkubo T, Sakuma M, Tsuji I, Satoh H, Nagai K, Hisamichi S, Abe K. Predictive power of screening blood pressure, ambulatory blood pressure and blood pressure measured at home for overall and cardiovascular mortality: a prospective observation in a cohort from Ohasama, Northern Japan. *Blood Press Monit* 1996; **1**:251–254. OS
- 87 Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, Mancia G, Nachev C, Palatini P, Parati G, Tuomilehto J, Webster J. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA* 1999; **282**:539–546. OS
- 88 Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, Geeraert PJ, Missault LH, Braun JJ, Six RO, Van Der Neijen P, O'Brien E. Prognostic value of ambulatory blood pressure recordings in patients with treated hypertension. *New Engl J Med* 2003; **348**: 2407–2415. OS
- 89 Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, Mancia G. Prognostic value of ambulatory and home blood pressure compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the PAMELA study. *Circulation* 2005; **111**:1777–1783. OS
- 90 Fagard RH, Celis H. Prognostic significance of various characteristics of out-of-the-office blood pressure. *J Hypertens* 2004; **22**: 1663–1666. OS
- 91 Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, Den Hond E, McCormack P, Staessen JA, O'Brien E. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality. *Hypertension* 2005; **46**:156–161. OS
- 92 Fagard RH, Van Den Broeke C, De Cort P. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. *J Hum Hypertens* 2005; **19**:801–807. OS
- 93 Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure and mortality. A population-based study. *Hypertension* 2005; **45**:499–504. OS
- 94 Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Metoki H, Obara T, Saito I, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality. The Ohasama Study. *Hypertension* 2005; **45**:240–245. OS
- 95 Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood pressure monitoring. *New Engl J Med* 2006; **354**:2368–2374. RV
- 96 Redon J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, Pascual JM, Ruilope LM. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension* 1998; **31**: 712–718. OS
- 97 Coats AJS, Radaelli A, Clark SJ, Conway J, Sleight P. The influence of ambulatory blood pressure monitoring on the design and interpretation of trials in hypertension. *J Hypertension* 1992; **10**:385–391. OS
- 98 Mancia G, Ulian L, Parati G, Trazzi S. Increase in blood pressure reproducibility by repeated semi-automatic blood pressure measurements in the clinic environment. *J Hypertens* 1994; **12**: 469–473. OS
- 99 Parati G, Pomidossi G, Casadei V, Mancia G. Lack of alerting reactions and pressor responses to intermittent cuff inflations during non-invasive blood pressure monitoring. *Hypertension* 1985; **7**:597–601. OS
- 100 Mancia G, Omboni S, Parati G, Ravagli A, Villani A, Zanchetti A. Lack of placebo effect on ambulatory blood pressure. *Am J Hypertens* 1995; **8**:311–315. OS
- 101 Staessen JA, Thijs L, Clement D, Davidson C, Fagard R, Lehtonen A, Mancia G, Palatini P, O'Brien ET, Parati G, Webster J, Amery A. Ambulatory blood pressure decreases on long-term placebo treatment in older patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 1994; **12**:1035–1039. OS
- 102 O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988; **2**:397. RV
- 103 Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, Matsubara M, Hashimoto J, Hoshi H, Araki T, Tsuji I, Satoh H, Hisamichi S, Imai Y. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens* 2002; **20**:2183–2189. OS
- 104 Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Guerrieri M, Gatteschi C, Zampi I, Santucci A. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994; **24**:793–801. OS
- 105 Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline, The Ohasama Study. *Hypertension* 2006; **47**:149–154. OS
- 106 Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure monitoring and risk of cardiovascular disease: a population based study. *Am J Hypertens* 2006; **19**: 243–250. OS
- 107 Willich SN, Goldberg RJ, Maclure M, Perriello L, Muller JE. Increased onset of sudden cardiac death in the first three hours after awakening. *Am J Cardiol* 1992; **70**:65–68. OS

- 108 Rocco MB, Barry J, Campbell S, Nabel E, Cook EF, Goldman L, Selwyn AP. Circadian variation of transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1987; **75**: 395–400. OS
- 109 Muller JE, Stone PH, Turi ZG, Rutherford JD, Czeisler CA, Parker C, Poole WK, Passamani E, Roberts R, Robertson T. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985; **313**:1315–1322. OS
- 110 Elliott WJ. Circadian variation in the timing of stroke onset: a meta-analysis. *Stroke* 1998; **29**:992–996. MA
- 111 Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB. Circadian variation of blood-pressure. *Lancet* 1978; **1**:795–797. OS
- 112 Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshide S, Hoshide Y, Morinari M, Murata M, Kuroda T, Schwartz JE, Shimada K. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation* 2003; **107**: 1401–1406. OS
- 113 Mancia G, Zanchetti A. Cardiovascular regulation during sleep. In: Orem J, editor. *Handbook of Physiology during Sleep*. New York: Academic Press; 1980. pp. 1–55. RV
- 114 El-Tamimi H, Mansouri M, Pepine CJ, Wargovich TJ, Chen H. Circadian variation in coronary tone in patients with stable angina. Protective role of the endothelium. *Circulation* 1995; **92**: 3201–3205. OS
- 115 Otto ME, Svatikova A, Barreto RB, Santos S, Hoffmann M, Khandheria B, Somers V. Early morning attenuation of endothelial function in healthy humans. *Circulation* 2004; **109**:2507–2510. OS
- 116 Brown NJ, Agirbasli MA, Williams GH, Litchfield WR, Vaughan DE. Effect of activation and inhibition of the renin-angiotensin system on plasma PAI-1. *Hypertension* 1998; **32**:965–971. OS
- 117 Weber MA. The 24-hour blood pressure pattern: does it have implications for morbidity and mortality? *Am J Cardiol* 2002; **89**:27A–33A. RV
- 118 Undar L, Turkay C, Korkmaz L. Circadian variation in circulating platelet aggregates. *Ann Med* 1989; **21**:429–433. OS
- 119 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
- 120 Sander D, Kukla C, Klingelhofer J, Winbeck K, Conrad B. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: A 3-year follow-up study. *Circulation* 2000; **102**:1536–1541. OS
- 121 Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Schillaci G, Sacchi N, Santucci A, Santucci C, Rebaldi G, Porcellati C. Prognostic significance of blood pressure variability in essential hypertension. *Blood Press Monit* 1996; **1**:3–11. OS
- 122 Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Corrao G, Quart-Trevano F, Grassi G, Sega R. Long term prognostic value of blood pressure variability in the general population: result of the PAMELA study. *Hypertension* 2007; in press. OS
- 123 Staessen J, Fagard RH, Lijnen PJ, Van Hoof R, Amery AK. Mean and range of the ambulatory pressure in normotensive subjects from a meta-analysis of 23 studies. *Am J Cardiol* 1991; **67**:723–727. MA
- 124 Mancia G, Sega R, Bravi C, De Vito G, Valagussa F, Cesana G, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA Study. *J Hypertens* 1995; **13**:1377–1390. OS
- 125 Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Ito S, Satoh H, Hisamichi S. Reference values for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring based on a prognostic criterion: the Ohasama Study. *Hypertension* 1998; **32**:255–259. OS
- 126 Sakuma M, Imai Y, Nagai K, Watanabe N, Sakuma H, Minami N, Satoh H, Abe K. Reproducibility of home blood pressure measurements over a 1-year period. *Am J Hypertens* 1997; **10**:798–803. OS
- 127 Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Kato J, Kikuchi N, Nishiyama A, Aihara A, Sekino M, Kikuya M, Ito S, Satoh H, Hisamichi S. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan. *J Hypertens* 1998; **16**:971–975. OS
- 128 Zarnke KB, Feagan BG, Mahon JL, Feldman RD. A randomized study comparing a patient-directed hypertension management strategy with usual office-based care. *Am J Hypertens* 1997; **10**: 58–67. OS
- 129 Pickering T, James GD, Boddie C, Hrashfield GA, Blank S, Laragh JH. How common is white coat hypertension? *JAMA* 1988; **259**: 225–228. OS
- 130 Parati G, Ulian L, Santucci C, Omboni S, Mancia G. Difference between clinic and daytime blood pressure is not a measure of the white coat effect. *Hypertension* 1998; **31**:1185–1189. OS
- 131 Mancia G, Bertinieri G, Grassi G, Parati G, Pomidossi G, Ferrari A, Gregorini L, Zanchetti A. Effects of blood-pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. *Lancet* 1983; **2**:695–698. OS
- 132 Mancia G, Parati G, Pomidossi G, Grassi G, Casadei R, Zanchetti A. Alerting reaction and rise in blood pressure during measurement by physician and nurse. *Hypertension* 1987; **9**:209–215. OS
- 133 Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006; **47**: 846–853. OS
- 134 Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Prognosis of masked hypertension and white-coat hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring. *J Am Coll Cardiol* 2005; **46**:508–515. OS
- 135 Khattar RS, Senior R, Lahiri A. Cardiovascular outcome in white-coat versus sustained mild hypertension. A 10-year follow-up study. *Circulation* 1998; **98**:1892–1897. OS
- 136 Fagard RH, Staessen JA, Thijssen L, Gasowski J, Bulpitt CJ, Clement D, de Leeuw PW, Dobrovsek J, Jaaskivi M, Leonetti G, O'Brien E, Palatinus P, Parati G, Rodicio JL, Vanhanen H, Webster J. Response to antihypertensive treatment in older patients with sustained or nonsustained systolic hypertension. *Circulation* 2000; **102**: 1139–1144. OS
- 137 Bobrie G, Chatellier G, Genes N, Clerson P, Vaur L, Vaisse B, Menard J, Mallion JM. Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 2004; **291**:1342–1349. OS
- 138 Verdecchia P, Rebaldi GP, Angeli F, Schillaci G, Schwartz JE, Pickering TG, Imai Y, Ohkubo T, Kario K. Short- and long-term incidence of stroke in white-coat hypertension. *Hypertension* 2005; **45**: 203–208. OS
- 139 Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, Carugo S, Cesana G, Schiavina R, Valagussa F, Bombelli M, Giannattasio C, Zanchetti A, Mancia G. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory or home hypertension. Data from the general PAMELA population. *Circulation* 2001; **104**:1385–1392. OS
- 140 Wing LMH, Brown MA, Beilin LJ, Ryan P, Reid C. Reverse white-coat hypertension in older hypertensives. *J Hypertens* 2002; **20**: 639–644. OS
- 141 Björklund K, Lind L, Zethelius B, Andren B, Lithell H. Isolated ambulatory hypertension predicts cardiovascular morbidity in elderly men. *Circulation* 2003; **107**:1297–1302. OS
- 142 Lurbe E, Torro I, Alvarez V, Nawrot T, Paya R, Redon J, Staessen JA. Prevalence, persistence, and clinical significance of masked hypertension in youth. *Hypertension* 2005; **45**:493–498. OS
- 143 Mancia G, Parati G. Reactivity to physical and behavioral stress and blood pressure variability in hypertension. In: Julius S, Bassett DR. (editors). *Handbook of Hypertension*. Vol 9. Behavioral Factors in Hypertension. Elsevier Sci Publ; 1987. pp. 104–122. RV
- 144 Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA. American College of Sports Medicine Position Stand: Exercise and Hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 2004; **36**: 533–553. GL
- 145 Singh JP, Larson MG, Manolio TA, O'Donnell CJ, Lauer M, Evans JC, Levy D. Blood pressure response during treadmill testing as a risk factor for new-onset hypertension: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; **99**:1831–1836. OS
- 146 Carroll D, Smith GD, Shipley MJ, Steptoe A, Brunner EJ, Marmot MG. Blood pressure reactions to acute psychological stress and future blood pressure status: a 10-year follow-up of men in the Whitehall II study. *Psychosom Med* 2001; **63**:737–743. OS
- 147 Manolio TA, Burke GL, Savage PJ, Sidney S, Gardin JM, Oberman A. Exercise blood pressure response and 5-year risk of elevated blood pressure in a cohort of young adults: the CARDIA study. *Am J Hypertens* 1994; **7**:234–241. CT
- 148 Fagard R, Staessen J, Amery A. Exercise blood pressure and target organ damage in essential hypertension. *J Hum Hypertension* 1991; **5**: 69–75. OS
- 149 Filipovsky J, Ducimetiere P, Safar M. Prognostic significance of exercise blood pressure and heart rate in middle-aged men. *Hypertension* 1992; **20**:337–339. OS
- 150 Lauer MS, Levy D, Anderson KM, Plehn JF. Is there a relationship between exercise systolic blood pressure response and left ventricular mass? *Ann Intern Med* 1992; **116**:203–210. OS
- 151 Smith DHG, Neutel JM, Graettinger WF, Myers J, Froelicher VF, Weber MA. Impact of left ventricular hypertrophy on blood pressure responses to exercise. *Am J Cardiol* 1992; **69**:225–228. OS

- 152 Fagard R, Staessen J, Thijss L, Amery A. Relation of left ventricular mass and filling to exercise blood pressure and rest blood pressure. *Am J Cardiol* 1995; **75**:53–57. OS
- 153 Markovitz JH, Raczyński JM, Lewis CE, Flack J, Chesney M, Chettur V, Hardin JM, Johnson E. Lack of independent relationships between left ventricular mass and cardiovascular reactivity to physical and psychological stress in the CARDIA study. *Am J Hypertens* 1996; **9**:915–923. OS
- 154 Fagard RH, Pardaens K, Staessen JA, Thijss L. Should exercise blood pressure be measured in clinical practice? *J Hypertens* 1998; **16**: 1215–1217. RV
- 155 Kokkinos P, Pittaras A, Narayan P, Faselis C, Singh S, Manolis A. Exercise capacity and blood pressure associations with left ventricular mass in prehypertensive individuals. *Hypertension* 2007; **49**:55–61. OS
- 156 Al'Absi M, Devereux RB, Lewis CE, Kitzman DW, Rao DC, Hopkins P, Markovitz J, Arnett DK. Blood pressure responses to acute stress and left ventricular mass. *Am J Cardiol* 2002; **89**:536–540. OS
- 157 Rostrup M, Smith G, Björnstad H, Westheim A, Stokland O, Eide I. Left ventricular mass and cardiovascular reactivity in young men. *Hypertension* 1994; **23** (Suppl I):I168–I171. OS
- 158 Al'Absi M, Devereux RB, Rao DC, Kitzman D, Oberman A, Hopkins P, Arnett DK. Blood pressure stress reactivity and left ventricular mass in a random community sample of African-American and Caucasian men and women. *Am J Cardiol* 2006; **97**:240–244. OS
- 159 Fagard RH, Pardaens K, Staessen JA, Thijss L. Prognostic value of invasive hemodynamic measurements at rest and during exercise in hypertensive men. *Hypertension* 1996; **28**:31–36. OS
- 160 Kjeldsen SE, Mundal R, Sandvik L, Eriksson G, Thaulow E, Eriksson J. Supine and exercise systolic blood pressure predict cardiovascular death in middle-aged men. *J Hypertens* 2001; **19**:1343–1348. OS
- 161 Palatini P. Exaggerated blood pressure response to exercise: pathophysiological mechanisms and clinical relevance. *J Sports Med Phys Fitness* 1998; **38**:1–9. OS
- 162 O'Rourke MF. Principles and definitions of arterial stiffness, wave reflections and pulse pressure amplification. In Safar ME, O'Rourke MF (editors), *Arterial stiffness in hypertension*. Handbook of Hypertension. Elsevier; 2006. Vol 23. pp. 3–19. RV
- 163 Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens* 2004; **17**:118–123
- 164 Chen CH, Nevo E, Fetis B, Pak PH, Yin FC, Maughan WL, Kass DA. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation* 1997; **95**:1827–1836
- 165 Hope SA, Tay DB, Meredith IT, Cameron JD. Use of arterial transfer functions for the derivation of aortic waveform characteristics. *J Hypertens* 2003; **21**:1299–1305
- 166 Williams B, Lucy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, Hughes AD, Thurston H, O'Rourke M, CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; **113**:1213–1225. RT
- 167 Dhakam Z, McEnery CM, Yasmin, Cockcroft JR, Brown MJ, Wilkinson IB. Atenolol and eprosartan: differential effects on central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *Am J Hypertens* 2006; **19**:214–219. RT
- 168 Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, Cosentino F, Jonsson B, Laakso M, Malmberg K, Priori S, Osterregren J, Tuomilehto J, Thraainsdottir I. Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; **28**:88–136. GL
- 169 Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001; **103**:1813–1818. OS
- 170 Wang TJ, Gona P, Larson MG, Toftier GH, Levy D, Newton-Cheh C, Jacques PF, Rifai N, Selhub J, Robins SJ, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Vasan RS. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2006; **355**: 2631–2639. OS
- 171 Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; **107**: 391–397. OS
- 172 Sattar N, Gav A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, Isles C, Macfarlane PW, Packard CJ, Cobbe SM, Shepherd J. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West Of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003; **108**:414–419. OS
- 173 Olsen MH, Wachtell K, Tuxen C, Fossum E, Bang LE, Hall C, Ibsen H, Rokkeidal J, Devereux RB, Hildebrandt P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts cardiovascular events in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a LIFE study. *J Hypertens* 2004; **22**:1597–1604. OS
- 174 Luft FC. Molecular genetics of human hypertension. *J Hypertens* 1998; **16**:1871–1878. RV
- 175 Melander O. Genetic factors in hypertension—what is known and what does it mean? *Blood Press* 2001; **10**:254–270. RV
- 176 Cadman PE, O'Connor DT. Pharmacogenomics of hypertension. *Current Opin Nephrol Hypertens* 2003; **12**:61–70. RV
- 177 Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 2001; **104**:545–556. RV
- 178 Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K. Arterial hypertension, microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 2000; **35**:898–903. OS
- 179 De Leeuw PW, Ruijope LM, Palmer CR, Brown MJ, Castaigne A, Mancia G, Rosenthal T, Wagener G. Clinical significance of renal function in hypertensive patients at high risk: results from the INSIGHT trial. *Arch Intern Med* 2004; **164**:2459–2464. RT
- 180 Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raji L, Spinosa DJ, Wilson PW. American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; **108**:2154–2169. GL
- 181 Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, Halle JP, Young J, Rashkow A, Joyce C, Nawaz S, Yusuf S, HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; **286**:421–426. OS
- 182 Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyrhquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristiansen K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Okin PM, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Snapinn SM, Aurup P. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med* 2003; **139**:901–906. OS
- 183 Jager A, Kostense PJ, Ruhe HG, Heine RJ, Nijpels G, Dekker JM, Bouter LM, Stehouwer CD. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects: five-year follow-up of the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; **19**:617–624. OS
- 184 Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Campese VM. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1998; **16**: 1325–1333. OS
- 185 Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, Gans RO, Janssen WM, Grobbee DE, de Jong PE, Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; **106**:1777–1782. OS
- 186 National Kidney Foundation. Executive summary. *Am J Kid Dis* 2004; **43**(Suppl 1):S16–S33. RV
- 187 Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994; **90**:1786–1793. OS
- 188 Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; **322**:1561–1566. OS

- 189 Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; **114**:345–352. OS
- 190 Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; **87 (suppl II)**:II62–II65. OS
- 191 Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: The Rotterdam Study. *Circulation* 1997; **96**:1432–1437. OS
- 192 Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, Azen SP. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998; **128**: 262–269. OS
- 193 O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999; **340**: 14–22. OS
- 194 Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Zanchetti A. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J Hypertens* 2002; **20**:1307–1314. OS
- 195 Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, Snapinn S, Harris KE, Aurup P, Edelman JM, Wedel H, Lindholm LH, Dahlöf B, LIFE Study Investigators. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA* 2004; **292**: 2343–2349. OS
- 196 Fagard RH, Staessen JA, Thijss L, Celis H, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Leonetti G, Sarti C, Tuomilehto J, Webster J, Yodfat Y, Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Prognostic significance of electrocardiographic voltages and their serial changes in elderly with systolic hypertension. *Hypertension* 2004; **44**:459–464. OS
- 197 La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Mortara A, Capomolla S, Febo O, Ferrari R, Franchini M, Gnemmi M, Opasich C, Riccardi PG, Traversi E, Cobelli F. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation* 2003; **107**:565–570. OS
- 198 Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992; **85**: 164–171. OS
- 199 Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ, for the Multicentre Post-Infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; **59**:256–262. OS
- 200 Reichek N, Devereux RB. Left ventricular hypertrophy: relationship of anatomic, echocardiographic and electrocardiographic findings. *Circulation* 1981; **63**:1391–1398. OS
- 201 Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; **57**:450–458. OS
- 202 Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pelliccia PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise J, Solomon S, Spencer KT, St John Sutton M, Stewart W. American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography. European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006; **7**:79–108. GL
- 203 Jennings G, Wong J. Reversibility of left ventricular hypertrophy and malfunction by antihypertension treatment. In: Hansson L, Birkenhager WH (editors). *Handbook of Hypertension*. Amsterdam: Elsevier Science; 1997. Vol 18. pp. 184–223. RV
- 204 Muiesan ML, Salvetti M, Monteduro C, Bonzi B, Paini A, Viola S, Poisa P, Rizzoni D, Castellano M, Agabiti-Rosei E. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension* 2004; **43**: 731–738. OS
- 205 De Simone G, Devereux RB, Koren MJ, Mensah GA, Casale PN, Laragh JH. Midwall left ventricular mechanics. An independent predictor of cardiovascular risk in arterial hypertension. *Circulation* 1996; **93**: 259–265. OS
- 206 Aurigemma GP, Gottdiener JS, Shemanski L, Gardin J, Kitzman D. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: The Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2001; **37**:1042–1048. OS
- 207 Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth OA, Gavazzi A, Haverich A, Hoes A, Jaarsma T, Korewski J, Levy S, Linde C, Lopez-Sendón JL, Nieminen MS, Pierard L, Remme WJ, Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; **26**:1115–1140. GL
- 208 Ogunyankin KO, Burggraf GW, Abiose AK, Malik PG. Validity of revised Doppler echocardiographic algorithms and composite clinical and angiographic data in diagnosis of diastolic dysfunction. *Echocardiography* 2006; **23**:817–828. OS
- 209 Bursi F, Weston SA, Redfield MM, Jacobsen SJ, Pakhomov S, Nkomo VT, Meverden RA, Roger VL. Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA* 2006; **296**:2209–2216. OS
- 210 Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Chiariello N, Leonetti G, Mancia G, Pessina AC, Rizzon P, Salvetti A, Trimarco B, Volpe M. Left ventricular diastolic dysfunction in a cohort of hypertensive patients attending hospital outpatient clinics in Italy, the APROS-DIADYS project. *J Hypertension* 2006; **24(suppl 6)**:41 (abstract). OS
- 211 Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Risks for atrial fibrillation and congestive heart failure in patients >/=65 years of age with abnormal left ventricular diastolic relaxation. *Am J Cardiol* 2004; **93**: 54–58. OS
- 212 Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; **289**:194–202. OS
- 213 Bella JN, Palmieri V, Roman MJ, Liu JE, Welty TK, Lee ET, Fabsitz RR, Howard BV, Devereux RB. Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults. The Strong Heart Study. *Circulation* 2002; **105**: 1928–1933. OS
- 214 Laukkonen JA, Kurl S, Eranen J, Huttunen M, Salonen JT. Left atrium size and the risk of cardiovascular death in middle-aged men. *Arch Intern Med* 2005; **165**:1788–1793. OS
- 215 Verdecchia P, Reboldi G, Gattobigio R, Bentivoglio M, Borgioni C, Angeli F, Carluccio E, Sardone MG, Porcellati C. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. *Hypertension* 2003; **41**: 218–223. OS
- 216 Kizer JR, Bella JN, Palmieri V, Liu JE, Best LG, Lee ET, Roman MJ, Devereux RB. Left atrial diameter as an independent predictor of first clinical cardiovascular events in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study (SHS). *Am Heart J* 2006; **151**:412–418. OS
- 217 Ciulla M, Palioti 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. OS
- 218 Hoyt RM, Skorton DJ, Collins SM, Melton HE. Ultrasonic backscatter and collagen in normal ventricular myocardium. *Circulation* 1984; **69**: 775–782. OS
- 219 Ciulla MM, Palioti R, Esposito A, Diez J, Lopez B, Dahlof B, Nicholls MG, Smith RD, Gilles L, Magrini F, Zanchetti A. Different effects of antihypertensive therapies based on losartan or atenolol on ultrasound and biochemical markers of myocardial fibrosis: results of a randomized trial. *Circulation* 2004; **110**:552–557. RT
- 220 Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palu C, Hansson L, Magnani B, Rahn KH, Reid JL, Rodicio J, Safran M, Eckes L, Rizzoni P, European Lacidipine Study on Atherosclerosis investigators. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002; **106**:2422–2427. RT
- 221 Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Tang R, Hollweck R, Mancia G, Eckes L, Micheli D, ELSA Investigators. Absolute and relative changes in carotid intima-media thickness and atherosclerotic plaques during long-term antihypertensive treatment: further results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 2004; **22**:1201–1212. RT

- 222 Zanchetti A, Agabiti Rosei E, Dal Palu C, Leonetti G, Magnani B, Pessina A. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 1998; **16**:1667–1676. RT
- 223 Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001; **344**:1608–1621. RV
- 224 Vogt MT, Cauley JA, Newman AB, Kuller LH, Hulley SB. Decreased ankle/arm blood pressure index and mortality in elderly women. *JAMA* 1993; **270**:465–469. OS
- 225 McKenna M, Wolfson S, Kuller L. The ratio of ankle and arm arterial pressure as an independent predictor of mortality. *Atherosclerosis* 1991; **87**:119–128. OS
- 226 Vogt MT, McKenna M, Anderson SJ, Wolfson SK, Kuller LH. The relationship between ankle-arm index and mortality in older men and women. *J Am Geriatr Soc* 1993; **41**:523–530. OS
- 227 Burek KA, Sutton-Tyrrell K, Brooks MM, Naydeck B, Keller N, Sellers MA, Roubin G, Jandova R, Rihal CS. Prognostic importance of lower extremity arterial disease in patients undergoing coronary revascularization in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *J Am Coll Cardiol* 1999; **34**:716–721. OS
- 228 Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003; **107**:2864–2869. RV
- 229 Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Laloux B, Boutouyrie P. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003; **34**:1203–1206. OS
- 230 Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, Laurent S. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002; **39**:10–15. OS
- 231 Park JB, Schiffri EL. Small artery remodeling is the most prevalent (earliest?) form of target organ damage in mild essential hypertension. *J Hypertension* 2001; **19**:921–930. OS
- 232 Korsgaard N, Aalkjaer C, Heagerty AM, Izzard AS, Mulvany MJ. Histology of subcutaneous small arteries from patients with essential hypertension. *Hypertension* 1993; **22**:523–526
- 233 Rizzoni D, Porteri E, Guelfi D, Muiesan ML, Valentini U, Cimino A, Girelli A, Rodella L, Bianchi R, Sleiman I, Agabiti-Rosei E. Structural alterations in subcutaneous small arteries of normotensive and hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 2001; **103**:1238–1244
- 234 Schofield I, Malik R, Izzard A, Austin C, Heagerty A. Vascular structural and functional changes in type 2 diabetes mellitus: evidence for the roles of abnormal myogenic responsiveness and dyslipidemia. *Circulation* 2002; **106**:3037–3043. OS
- 235 Rizzoni D, Porteri E, Boari GE, De Ciucis C, Sleiman I, Muiesan ML, Castellano M, Miclini M, Agabiti-Rosei E. Prognostic significance of small-artery structure in hypertension. *Circulation* 2003; **108**:2230–2235
- 236 Greenland P, Gaziano JM. Clinical practice. Selecting asymptomatic patients for coronary computed tomography or electrocardiographic exercise testing. *N Engl J Med* 2003; **349**:465–473. RV
- 237 Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meiners T, Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; **104**:2673–2678. OS
- 238 Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA, Nour KR, Quyyumi AA. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation* 2002; **106**:653–665. OS
- 239 Taddei S, Salvetti A. Endothelial dysfunction in essential hypertension: clinical implications. *J Hypertens* 2002; **20**:1671–1674. RV
- 240 Werner N, Kosiol S, Schiegl T, Ahlers P, Walenta K, Link A, Bohm M, Nickenig G. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2005; **353**:999–1007. OS
- 241 Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function—measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; **354**:2473–2483
- 242 Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; **67**:2089–2100. GL
- 243 Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Fried LF, Newman AB, Stehman-Breen C, Seliger SL, Kestenbaum B, Psaty B, Tracy RP, Siscovick DS. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2006; **145**:237–246. OS
- 244 Culleton 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
- 245 Parving HH. Initiation and progression of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1996; **335**:1682–1683. RV
- 246 Ruilope LM, Rodicio JL. Clinical relevance of proteinuria and microalbuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; **2**:962–967. RV
- 247 Redon J, Williams B. Microalbuminuria in essential hypertension: redefining the threshold. *J Hypertens* 2002; **20**:353–355. RV
- 248 Arnlov J, Evans JC, Meigs JB, Wang TJ, Fox CS, Levy D, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Vasan RS. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; **112**:969–975. OS
- 249 Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B, Elmfeldt D, Kjeldsen S, Kolloc R, Larochelle P, McInnes GT, Mallion JM, Ruilope L, Wedel H. Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment Study. HOT Study Group. *J Hypertens* 2001; **19**:1149–1159. OS
- 250 Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H, Zanchetti A. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001; **12**:218–225. RT
- 251 De Leeuw PW, Thijss L, Birkenhager WH, Voyaki SM, Efstratiopoulos AD, Fagard RH, Leonetti G, Nachev C, Petrie JC, Rodicio JL, Rosenfeld JJ, Sarti C, Staessen JA, Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Prognostic significance of renal function in elderly patients with isolated systolic hypertension: results from the Syst-Eur trial. *J Am Soc Nephrol* 2002; **13**:2213–2222. OS
- 252 Segura J, Ruilope LM, Zanchetti A. On the importance of estimating renal function for cardiovascular risk assessment. *J Hypertens* 2004; **22**:1635–1639. RV
- 253 Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachukwu C, Wright JT Jr, Whelton PK, Barzilay J, Batuman V, Eckfeldt JH, Farber MA, Franklin S, Henriquez M, Kopit N, Louis GT, Saklayen M, Stanford C, Walworth C, Ward H, Wiegmann T, ALLHAT Collaborative Research Group. Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006; **144**:172–180. OS
- 254 Keith NH, Wagener HP, Barker MW. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci* 1939; **197**:332–343. OS
- 255 Cuspidi C, Macca G, Salerno M, Michev L, Fusi V, Severgnini B, Corti C, Meani S, Magrini F, Zanchetti A. Evaluation of target organ damage in arterial hypertension: which role for qualitative funduscopic examination? *Ital Heart J* 2001; **2**:702–706. OS
- 256 Dimmitt SB, West JN, Eames SM, Gibson JM, Gosling P, Littler WA. Usefulness of ophthalmoscopy in mild to moderate hypertension. *Lancet* 1989; **1**:1103–1106. OS
- 257 Fuchs FD, Maestri MK, Bredemeier M, Cardozo SE, Moreira FC, Wainstein MV, Moreira WD, Moreira LB. Study of the usefulness of optic fundi examination of patients with hypertension in a clinical setting. *J Hum Hypertens* 1995; **9**:547–551. OS
- 258 Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Duncan BB, Couper DJ, Tielsch JM, Klein BE, Hubbard LD. Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA* 2002; **287**:1153–1159. OS
- 259 Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Couper DJ, Klein BE, Liao DP, Hubbard LD, Mosley TH, ARIC Investigators. Atherosclerosis Risk in Communities Study. Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Lancet* 2001; **358**:1134–1140. OS
- 260 Martinez-Perez ME, Hughes AD, Stanton AV, Thom SA, Chapman N, Bharath AA, Parker KH. Retinal vascular tree morphology: a semi-automatic quantification. *IEEE Trans Biomed Eng* 2002; **49**:912–917
- 261 Hughes AD, Martinez-Perez E, Jabbar AS, Hassan A, Witt NW, Mistry PD, Chapman N, Stanton AV, Beevers G, Pedrinelli R, Parker KH, Thom SA. Quantification of topological changes in retinal vascular architecture in essential and malignant hypertension. *J Hypertens* 2006; **24**:889–894

- 262 Antonios TF, Singer DR, Markandu ND, Mortimer PS, MacGregor GA. Rarefaction of skin capillaries in borderline essential hypertension suggests an early structural abnormality. *Hypertension* 1999; **34**: 655–658. OS
- 263 Noon JP, Walker BR, Webb DJ, Shore AC, Holton DW, Edwards HV, Watt GC. Impaired microvascular dilatation and capillary rarefaction in young adults with a predisposition to high blood pressure. *J Clin Invest* 1997; **99**:1873–1879. OS
- 264 Price TR, Manolio TA, Kronmal RA, Kittner SJ, Yue NC, Robbins J, Anton-Culver H, O'Leary DH. Silent brain infarction on magnetic resonance imaging and neurological abnormalities in community-dwelling older adults: the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1997; **28**: 1158–1164. OS
- 265 Liao D, Cooper L, Cai J, Toole JF, Bryan NR, Hutchinson RG, Tyroler HA. Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension, its treatment, and its control: The ARIC Study. *Stroke* 1996; **27**: 2262–2270. OS
- 266 Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MM. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2002; **33**:21–25. OS
- 267 Longstreth WT Jr, Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, Enright PL, O'Leary D, Fried L. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996; **27**:1274–1282. OS
- 268 Prins ND, van Dijk EJ, den Heijer T, Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MM. Cerebral white matter lesions and the risk of dementia. *Arch Neurol* 2004; **61**:1531–1534. OS
- 269 Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM, Rotterdam Scan Study. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2000; **34**:1126–1129. OS
- 270 Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, Persson G, Oden A, Svanborg A. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; **347**:1141–1145. OS
- 271 Kilander L, Nyman H, Boberg M, Hansson L, Lithell H. Hypertension is related to cognitive impairment: A 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension* 1998; **31**:780–786. OS
- 272 Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, Foley D, Havlik RJ. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA* 1995; **274**:1846–1851. OS
- 273 Mancia G. Role of outcome trials in providing information on antihypertensive treatment: importance and limitations. *Am J Hypertens* 2006; **19**:1–7. RV
- 274 Zanchetti A. Evidence-based medicine in hypertension: what type of evidence? *J Hypertens* 2005; **23**:1113–1120. RV
- 275 Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Fagard R, Gil-Extremera B, Laks T, Kobalava Z, Sarti C, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Birkenhager WH, Systolic Hypertension in Europe Investigators. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002; **162**:2046–2052. CT
- 276 Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Fagard R, Gil-Extremera B, Laks T, Kobalava Z, Sarti C, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Birkenhager WH, Systolic Hypertension in Europe Investigators. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Effects of immediate versus delayed antihypertensive therapy on outcome in the Systolic Hypertension in Europe Trial. *J Hypertens* 2004; **22**:847–857. CT
- 277 Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001; **134**:629–636. CT
- 278 Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 115 through 129 mmHg. *JAMA* 1967; **202**:1026–1034. RT
- 279 Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. Medical Research Council. *BMJ* 1985; **291**:97–104. RT
- 280 SHEP Collaborative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; **265**:3255–3264. RT
- 281 Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekblom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; **338**:1281–1285. RT
- 282 Amery A, Birkenhager W, Brixko P, Bulpitt C, Clement D, Deruyttere M, De Schaeppdryer A, Dollery C, Fagard R, Forette F. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet* 1985; **1**:1349–1354. RT
- 283 PROGRESS Collaborative Study Group. Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; **358**: 1033–1041. RT
- 284 Staessen JA, Fagard R, Thijssen L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollery CT, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuomilehto J, Zanchetti A, 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
- 285 Gong L, Zhang W, Zhu Y, Zhu J, Kong D, Page V, Ghadirian P, LeLorier J, Hamet P. Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens* 1996; **16**:1237–1245. CT
- 286 Liu L, Wang JL, Gong L, Liu G, Staessen JA, for the Syst-China Collaborative Group. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 1998; **16**:1823–1829. CT
- 287 Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *Br Med J* 1986; **293**:1145–1151. RT
- 288 MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *Br Med J* 1992; **304**:405–412. RT
- 289 PATS Collaborative Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. *Chin Med J* 1995; **108**:710–717. RT
- 290 Helgeland A. Treatment of mild hypertension: a five year controlled drug trial. The Oslo study. *Am J Med* 1980; **69**:725–732. RT
- 291 Management Committee. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. *Lancet* 1980; **1**:1261–1267. RT
- 292 Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; **362**:1527–1535. MA
- 293 Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens* 2003; **21**:1055–1076. MA
- 294 Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, Coope J, Ekbom T, Gueyffier F, Liu L, Kerlikowske K, Pocock S, Fagard RH. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; **355**: 865–872. MA
- 295 Gueyffier F, Boutitie F, Boissel JP, Pocock S, Coope J, Cutler J, Ekbom T, Fagard R, Friedman L, Perry M, Prineas R, Schron E. The effect of antihypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men. Results from a meta-analysis of individual patient data randomised controlled trials. *Ann Intern Med* 1997; **126**:761–767. MA
- 296 Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus. Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005; **165**:1410–1419. MA
- 297 Bradley HA, Wiysonge CS, Volmink JA, Mayosi BM, Opie LH. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2006; **24**:2131–2141. MA
- 298 Neal B, MacMahon S, Chapman N; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet*. 2000; **356**:1955–1964
- 299 Brewster LM, van Montfrans GA, Kleijnen J. Systematic review: antihypertensive drug therapy in black patients. *Ann Intern Med* 2004; **141**:614–627. MA
- 300 The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; **342**:145–153. RT
- 301 Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A, FEVER Study Group. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005; **23**:2157–2172. RT

- 302 The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; **362**:782–788. RT
- 303 Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, Just H, Fox KA, Pocock SJ, Clayton TC, Motro M, Parker JD, Bourassa MG, Dart AM, Hildebrandt P, Hjalmarson A, Kragten JA, Molhoek GP, Otterstad JE, Seabra-Gomes R, Soler-Soler J, Weber S, A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004; **364**:849–857. RT
- 304 Lubsen J, Wagener G, Kirwan BA, de Brouwer S, Poole-Wilson PA, ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS) investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with symptomatic stable angina and hypertension: the ACTION trial. *J Hypertens* 2005; **23**:641–648. CT
- 305 Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, Berman L, Shi H, Buebendorf E, Topol EJ, CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; **292**:2217–2225. RT
- 306 The PEACE trial investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *New Engl J Med* 2004; **351**:2058–2068. RT
- 307 Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, Trenkwalder P, Zanchetti A, SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). Principal results of a randomised double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; **21**:875–886. RT
- 308 Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S, RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; **345**:861–869. RT
- 309 Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I, Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; **345**:851–860. RT
- 310 Pourdjabbar A, Lapointe N, Rouleau J-L. Angiotensin receptor blockers: Powerful evidence with cardiovascular outcomes? *Can J Cardiol* 2002; **18** (Suppl A):7A–14A. MA
- 311 Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; **351**:1755–1762. RT
- 312 Hypertension Detection and Follow-up Program. The effect of treatment on mortality in 'mild' hypertension: results of the Hypertension Detection and Follow-up Program. *N Engl J Med* 1982; **307**:976–980. RT
- 313 Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, Luomamaki K, Dahlöf B, de Faire U, Morlin C, Karlberg BE, Wester PO, Björck JE. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; **353**:611–616. RT
- 314 Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Schersten B, Wester PO, Hedner T, de Faire U. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; **354**:1751–1756. RT
- 315 Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, Lanke J, de Faire U, Dahlöf B, Karlberg BE. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; **356**:359–365. RT
- 316 UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; **317**:713–720. RT
- 317 Agodoa LY, Appel LJ, Bakris GL, Beck G, Bourgoignie J, Briggs JP, Charleston J, Cheek D, Cleveland W, Douglas JG, Douglas M, Dowie D, Faulkner M, Gabriel A, Gassman J, Greene T, Hall Y, Hebert L, Hirshmath L, Jamerson K, Johnson CJ, Kopple J, Kusek J, Lash J, Lea J, Lewis JB, Lipkowitz M, Massry S, Middleton J, Miller ER 3rd, Norris K, O'Connor D, Ojo A, Phillips RA, Pogue V, Rahman M, Randall OS, Rostand S, Schulman G, Smith W, Thornley-Brown D, Tisher CC, Toto RD, Wright JT Jr, Xu S, African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Study Group. Effect of Ramipril vs Amlodipine on Renal Outcomes in Hypertensive Nephrosclerosis. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2001; **285**:2719–2728. RT
- 318 Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, Cheek D, Douglas-Baltimore JG, Gassman J, Glasscock R, Hebert L, Jamerson K, Lewis J, Phillips RA, Toto RD, Middleton JP, Rostand SG, African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK Trial. *JAMA* 2002; **288**:2421–2431. RT
- 319 Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and stroke. *Kidney Int* 2002; **61**:1086–1097. RT
- 320 Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin independent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; **338**:645–652. RT
- 321 Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, Ruilope LM. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; **356**:366–372. RT
- 322 The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; **288**:2981–2997. RT
- 323 Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB, Neaton JD, Grimm RH Jr, Hansson L, Lacouriere Y, Muller J, Sleight P, Weber MA, Williams G, Wittes J, Zanchetti A, Anders RJ, CONVINCE Research Group. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoints (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003; **289**:2073–2082. RT
- 324 Malacco E, Mancia G, Rappelli A, Menotti A, Zuccaro MS, Coppini A, SHELL Investigators. Treatment of isolated systolic hypertension: the SHELL study results. *Blood Press* 2003; **12**:160–167. RT
- 325 NICS Study Group. Randomized double-blind comparison of a calcium antagonist and a diuretic in elderly hypertensives. National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives Study Group. *Hypertension*. 1999; **34**:1129–1133. RT
- 326 Yui Y, Sumiyoshi T, Kodama K, Hirayama A, Nonogi H, Kamimatsu K, Origasa H, Ilimura O, Ishii M, Saruta T, Arakawa K, Hosoda S, Kawai C, Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B Study Group. Comparison of nifedipine retard with angiotensin converting enzyme inhibitors in Japanese hypertensive patients with coronary artery disease: the Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B (JMIC-B) randomized trial. *Hypertens Res* 2004; **27**:181–191. RT
- 327 Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GL, Johnston CI, McNeil JJ, Macdonald GJ, Marley JE, Morgan TO, West MJ, Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003; **348**:583–592. RT
- 328 Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Gattobigio R, Bentivoglio M, Thijss L, Staessen JA, Porcellati C. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension* 2005; **46**:386–392. MA
- 329 Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2007; **25**:951–958. MA
- 330 Dahlöf B, Sever PS, Pouleur NR, Wedel H, Beavers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J, ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendoflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; **366**:895–906. RT

- 331 Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, Mancia G, Cangiano JL, Garcia-Barreto D, Keltai M, Erdine S, Bristol HA, Kolb HR, Bakris GL, Cohen JD, Parmley WW, INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; **290**:2805–2816. RT
- 332 Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; **359**:995–1003. RT
- 333 Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, Zidek W, Dominiak P, Diener HC, MOSES Study Group. Morbidity and Mortality After Stroke. Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005; **36**:1218–1226. RT
- 334 Mochizuki S, Dahlöf B, Shimizu M, Ikewaki K, Yoshikawa M, Taniguchi I, Ohta M, Yamada T, Ogawa K, Kanae K, Kawai M, Seki S, Okazaki F, Taniguchi M, Yoshida S, Tajima N for the Jikei Heart Study group. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 2007; **369**: 1431–1439. RT
- 335 Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh J, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork A, Smith B, Zanchetti A, VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; **363**: 2022–2031. RT
- 336 Verma S, Strauss M. Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction. *Br Med J* 2004; **329**:1248–1249. RV
- 337 Volpe M, Mancia G, Trimarco B. Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction: the importance of dosage. *J Hypertens* 2006; **24**:1681–1682. RV
- 338 Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Rebaldi GP. Do angiotensin II receptor blockers increase the risk of myocardial infarction? *Eur Heart J* 2005; **26**:2381–2386. MA
- 339 Teo K, Yusuf S, Sleight P, Anderson C, Mookadam F, Ramos B, Hilibrich L, Pogue J, Schumacher H, ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. *Am Heart J* 2004; **148**:52–61. RT
- 340 Dickstein K, Kjekshus J, OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet* 2002; **360**:752–760. RT
- 341 Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Calif RM, Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; **349**:1893–1896. RT
- 342 Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klinger GH, Neaton J, Sharma D, Thiagarajan B. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; **355**:1582–1587. RT
- 343 Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; **366**:1545–1553. MA
- 344 Hypertension: management of hypertension in adults in primary care NICE/BHS. June 2006. www.nice.org.uk/CG034. GL
- 345 McInnes GT, Kjeldsen SE. Never mind the quality, feel the width—ALLHAT revisited. *Blood Press* 2004; **13**:330–334. RV
- 346 Wright JT Jr, Dunn JK, Cutler JA, Davis BR, Cushman WC, Ford CE, Haywood LJ, Leenen FH, Margolis KL, Papademetriou V, Probstfield JL, Whelton PK, Habib GB, ALLHAT Collaborative Research Group. Outcomes in hypertensive black and nonblack patients treated with chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril. *JAMA* 2005; **293**: 1595–1608. CT
- 347 Cuspidi C, Muiesan ML, Valagussa L, Salvetti M, Di Biagio C, Agabiti-Rosei E, Magnani B, Zanchetti A, CATCH investigators. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy (CATCH) study. *J Hypertens* 2002; **20**:2293–2300. RT
- 348 Jennings GL, McMullen JR. Left ventricular hypertrophy. Beyond the image and defining human cardiac phenotype in hypertension. *J Hypertens* 2007; in press. RV
- 349 Kingwell AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003; **115**:41–46. MA
- 350 Terpstra WF, May JF, Smit AJ, de Graeff PA, Havinga TK, van den Veer E, Schuurman FH, Meyboom-de Jong B, Crijns HJ. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. *J Hypertens* 2001; **19**:303–309. RT
- 351 Devereux RB, Palmieri V, Sharpe N, De Quattro V, Bella JN, de Simone G, Walker JF, Hahn RT, Dahlöf B. Effects of once-daily angiotensin-converting enzyme inhibition and calcium channel blockade-based antihypertensive treatment regimens on left ventricular hypertrophy and diastolic filling in hypertension. The Prospective Randomized Enalapril Study Evaluating Regression of Ventricular Enlargement (PRESERVE) trial. *Circulation* 2001; **104**:1248–1254. RT
- 352 Zanchetti A, Ruilope LM, Cuspidi C, Macca G, Verschuren J, Kerselaers W. Comparative effects of the ACE inhibitor fosinopril and the calcium antagonist amlodipine on left ventricular hypertrophy and urinary albumin excretion in hypertensive patients. Results of FOAM, a multicenter European study. *J Hypertens* 2001; **19(suppl 2)**: S92 (abstract). RT
- 353 Agabiti-Rosei E, Trimarco B, Muiesan ML, Reid J, Salvetti A, Tang R, Hennig M, Baurecht H, Parati G, Mancia G, Zanchetti A, ELSA Echocardiographic Substudy Group. Cardiac structural and functional changes during long-term antihypertensive treatment with lisinopril and atenolol in the European Lisinopril Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 2005; **23**:1091–1098. CT
- 354 Thurmann PA, Kenedi P, Schmidt A, Harder S, Rietbrock N. Influence of the angiotensin II antagonist valsartan on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Circulation* 1998; **98**: 2037–2042. RT
- 355 Malmqvist K, Kahan T, Edner M, Held C, Hagg A, Lind L, Muller-Brunotte R, Nystrom F, Ohman KP, Osbakken MD, Ostergren J. Regression of left ventricular hypertrophy in human hypertension with irbesartan. *J Hypertens* 2001; **19**:1167–1176. RT
- 356 Dahlöf B, Zanchetti A, Diez J, Nicholls MG, Yu CM, Barrios V, Aurup P, Smith RD, Johansson M, For the REGAAL Study Investigators. Effects of losartan and atenolol on left ventricular mass and neurohormonal profile in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2002; **20**:1855–1864. RT
- 357 Devereux RB, Dahlöf B, Gerdts E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, Rokkedal J, Harris KE, Edelman JM, Wachtell K. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) trial. *Circulation* 2004; **110**:1456–1462. RT
- 358 De Luca N, Mallion JM, O'Rourke MF, O'Brien E, Rahn KH, Trimarco B, Romero R, De Leeuw PW, Hitzenberger G, Battegay E, Duprez D, Sever P, Safar ME. Regression of left ventricular mass in hypertensive patients treated with perindopril/indapamide as a first-line combination: the REASON echocardiography study. *Am J Hypertens* 2004; **17**: 660–667. RT
- 359 Dahlöf B, Gossé P, Gueret P, Dubourg O, de Simone G, Schmieder R, Karpov Y, Garcia-Puig J, Matos L, De Leeuw PW, Degaute JP, Magometschnigg D, The PICXEL Investigators. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study. *J Hypertens* 2005; **23**: 2063–2070. RT
- 360 De Luca N, Asmar RG, London GM, O'Rourke MF, Safar ME, REASON Project Investigators. Selective reduction of cardiac mass and central blood pressure on low-dose combination perindopril/indapamide in hypertensive subjects. *J Hypertens* 2004; **22**:1623–1630. RT
- 361 Pitt B, Reichek N, Willenbrock R, Zannad F, Phillips RA, Roniker B, Kleiman J, Krause S, Burns D, Williams GH. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. *Circulation* 2003; **108**:1831–1838. RT

- 362 Galzerano D, Tammaro P, del Viscovo L, Lama D, Galzerano A, Breglio R, Tuccillo B, Paolisso G, Capogrosso P. Three-dimensional echocardiographic and magnetic resonance assessment of the effect of telmisartan compared with carvedilol on left ventricular mass a multicenter, randomized, longitudinal study. *Am J Hypertens* 2005; **18**:1563–1569. RT
- 363 Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, Dubourg O, Gueret P, Karpov Y, de Leeuw PW, Palma-Gamiz JL, Pessina A, Motz W, Degate JP, Chastang C. 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
- 364 Muijsen 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
- 365 Koren MJ, Ulin RJ, Koren AT, Laragh JH, Devereux RB. Left ventricular mass change during treatment and outcome in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2002; **15**:1021–1028. OS
- 366 Cuspidi C, Ciulla M, Zanchetti A. Hypertensive myocardial fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 2006; **21**:20–23. RV
- 367 Ciulla MM, Paliotti R, Esposito A, Cuspidi C, Muijsen ML, Salvetti M, Agabiti-Rosei E, Magrini F, Zanchetti A. Effects of the angiotension receptor antagonist candesartan and the ACE inhibitor Enalapril on ultrasound markers of myocardial fibrosis in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *J Hypertens.* 2005; **23** (suppl 2): S381 (abstract). RT
- 368 Christensen MK, Olsen MH, Wachtell K, Tuxen C, Fossum E, Bang LE, Wiinberg N, Devereux RB, Kjeldsen SE, Hildebrandt P, Rokkedal J, Ibsen H. Does long-term losartan- vs atenolol-based antihypertensive treatment influence collagen markers differently in hypertensive patients? A LIFE substudy. *Blood Press* 2006; **15**:198–206. CT
- 369 Olsen MH, Wachtell K, Tuxen C, Fossum E, Bang LE, Hall C, Ibsen H, Rokkedal J, Devereux RB, Hildebrandt P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts cardiovascular events in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a LIFE study. *J Hypertens* 2004; **22**:1597–1604. OS
- 370 Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, Snapinn S, Harris KE, Aurup P, Edelman JM, Dahlöf B. Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension Study Investigations. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan versus atenolol: The Losartan Intervention For Endpoint reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Circulation* 2003; **108**:684–690. RT
- 371 Schneider MP, Klingbeil AU, Delles C, Ludwig M, Kolloch RE, Krekler M, Stumpf KO, Schmieder RE. Effect of irbesartan versus atenolol on left ventricular mass and voltage: results of the CardioVascular Irbesartan Project. *Hypertension* 2004; **44**: 61–66. RT
- 372 Havranek EP, Esler A, Estacio RO, Mehler PS, Schrier RW. Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes Trial. Differential effects of antihypertensive agents on electrocardiographic voltage: results from the Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (ABCD) trial. *Am Heart J* 2003; **145**:993–998. RT
- 373 Muller-Brunotte R, Edner M, Malmqvist K, Kahan T. Irbesartan and atenolol improve diastolic function in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2005; **23**:633–640. RT
- 374 Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Fusi V, Catini E, Sala C, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure, target organ damage and left atrial size in never-treated essential hypertensive individuals. *J Hypertens* 2005; **23**:1589–1595. OS
- 375 Gerdts E, Wachtell K, Omvik P, Otterstad JE, Oikarinen L, Boman K, Dahlöf B, Devereux RB. Left atrial size and risk of major cardiovascular events during antihypertensive treatment: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension trial. *Hypertension* 2007; **49**:311–316. OS
- 376 Aksnes TA, Flaa A, Strand A, Kjeldsen SE. Prevention of new-onset atrial fibrillation and its predictors with angiotensin II-receptor blockers in the treatment of hypertension and heart failure. *J Hypertens* 2007; **25**:15–23. RV
- 377 Wachtell K, Lehto M, Gerdts E, Olsen MH, Hornestam B, Dahlöf B, Ibsen H, Julius S, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Nieminen MS, Devereux RB. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005; **45**:712–719. RT
- 378 Schmieder R, Kjeldsen SE, Julius S, McInnes GT, Zanchetti A, Hua T. Reduced incidence of new onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE-trial. *J Hypertens* 2006; **24**:S3 (abstract). RT
- 379 Vermes E, Tardif JC, Bourassa MG, Racine N, Levesque S, White M, Guerra PG, Ducharme A. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation* 2003; **107**:2926–2931. RT
- 380 Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CB, Maggioni AP, Michelson EL, McMurray JJ, Olsson L, Rouleau JL, Young JB, Olofsson B, Puu M, Yusuf S, CHARM Investigators. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2006; **152**:86–92. RT
- 381 Maggioni AP, Latini R, Carson PE, Singh SN, Barlera S, Glazer R, Masson S, Cere E, Tognoni G, Cohn JN, Val-HeFT Investigators. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2005; **149**:548–557. RT
- 382 Okin PM, Wachtell K, Devereux RB, Harris KE, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Lindholm LH, Nieminen MS, Edelman JM, Hille DA, Dahlöf B. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy and decreased incidence of new-onset atrial fibrillation in patients with hypertension. *JAMA* 2006; **296**:1242–1248. OS
- 383 Madrid AH, Bueno MG, Rebolledo JM, Marin I, Pena G, Bernal E, Rodriguez A, Cano L, Cano JM, Cabeza P, Moro C. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002; **106**:331–336. RT
- 384 Fogari R, Mugellini A, Destro M, Corradi L, Zoppi A, Fogari E, Rinaldi A. Losartan and prevention of atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; **47**:46–50. RT
- 385 Disertori M, Latini R, Maggioni AP, Delise P, Di Pasquale G, Franzosi MG, Staszewsky L, Tognoni G, on behalf of the GISSI-AF Investigators; Rationale and design of the GISSI-Atrial Fibrillation Trial: a randomized, prospective, multicentre study on the use of valsartan, an angiotensin II AT1-receptor blocker, in the prevention of atrial fibrillation recurrence. *J Cardiovasc Med* 2006; **7**:29–38. RT
- 386 Wang JG, Staessen JA, Li Y, Van Bortel LM, Nawrot T, Fagard R, Messerli FH, Safai M. Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2006; **37**:1933–1940. MA
- 387 MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, Clague A, Mhurchu CN, Clark T, Hart H, Scott J, White H. Randomized, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with coronary or other occlusive arterial disease. PART-2 Collaborative Research Group. Prevention of Atherosclerosis with Ramipril. *J Am Coll Cardiol* 2000; **36**:438–443. RT
- 388 Asselbergs FW, van Roon AR, Hillege HL, de Jong RE, Gans ROB, Smit AJ, van Gilst WH, on behalf of the PREVEND IT Investigators; PREVEND IT Investigators. Effects of fosinopril and pravastatin on carotid intima-media thickness in subjects with increased albuminuria. *Stroke* 2005; **36**:649–653. RT
- 389 Hedblad B, Wikstrand J, Janzon L, Wedel H, Berglund G. Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness: Main results from the Beta-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). *Circulation* 2001; **103**:1721–1726. RT
- 390 Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, Gallus G, Veglia F, Mancia G, Ventura A, Baggio G, Sampietri L, Rubba P, Sperti G, Magni A, on behalf of PHYLIS Investigators. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLIS-a randomized double-blind trial. *Stroke* 2004; **35**:2807–2812. RT
- 391 Simon A, Gariépy J, Moyse D, Levenson J. Differential effects of nifedipine and co-amilozide on the progression of early carotid wall changes. *Circulation* 2001; **103**:2949–2954. CT
- 392 Terpstra WF, May JF, Smit AJ, Graeff PA, Meyboom-de Jong B, Criëns HJ. Effects of amlodipine and lisinopril on intima-media thickness in previously untreated, elderly hypertensive patients (the ELVERA trial). *J Hypertens* 2004; **22**:1309–1316. RT
- 393 Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GBJ, Miller ME, Riley WV. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000; **102**:1503–1510. RT

- 394 Lonn EM, Yusuf S, Dzavik V, Doris Cl, Yi Q, Smith S, Moore-Cox A, Bosch J, Riley WA, Teo KK. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: The Study to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients treated with Ramipril and vitamin E SECURE). *Circulation* 2001; **103**:919–925. CT
- 395 Borhani NO, Mercuri M, Borhani PA, Buckalew VM, Canossa-Terris M, Carr AA, Kappagoda T, Rocco MV, Schnaper HW, Sowers JR, Bond MG. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). A randomized controlled trial. *JAMA* 1996; **276**:785–791. RT
- 396 Ciulla MM, Paliotti R, Ferrero S, Vandoni P, Magrini F, Zanchetti A. Assessment of carotid plaque composition in hypertensive patients by ultrasonic tissue characterization: a validation study. *J Hypertens* 2002; **20**:1589–1596
- 397 Paliotti R, Ciulla MM, Hennig M, Tang R, Bond MG, Mancia G, Magrini F, Zanchetti A. Carotid wall composition in hypertensive patients after 4-year treatment with lacidipine or atenolol: an echoreflectivity study. *J Hypertens* 2005; **23**:1203–1209. CT
- 398 Asmar R. Effect of antihypertensive agents on arterial stiffness as evaluated by pulse wave velocity: clinical implications. *Am J Cardiovasc Drugs* 2001; **1**:387–397. RV
- 399 Ichihara A, Hayashi M, Koura Y, Tada Y, Hirota N, Saruta T. Long-term effects of intensive blood-pressure lowering on arterial wall stiffness in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2003; **16**:959–965. OS
- 400 Asmar RG, London GM, O'Rourke ME, Safar ME, REASON Project Coordinators and Investigators. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol. *Hypertension* 2001; **38**:922–926. RT
- 401 Rajzer M, Klocek M, Kawacka-Jaszcz K. Effect of amlodipine, quinapril, and losartan on pulse wave velocity and plasma collagen markers in patients with mild-to-moderate arterial hypertension. *Am J Hypertens* 2003; **16**:439–444. RT
- 402 Munakata M, Nagasaki A, Nunokawa T, Sakuma T, Kato H, Yoshinaga K, Toyota T. Effects of valsartan and nifedipine coat-core on systemic arterial stiffness in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2004; **17**:1050–1055. RT
- 403 Dhakam Z, McEnery CM, Yasmine, Cockcroft JR, Brown MJ, Wilkinson IB. Atenolol and eprosartan: differential effects on central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *Am J Hypertens* 2006; **19**:214–219. RT
- 404 Staessen JA, Richard T, Birkenhager WH. Less atherosclerosis and lower blood pressure for a meaningful life perspective with more brain. *Hypertension* 2007; **49**:389–400. RV
- 405 Dufouil C, Chalmers J, Coskun O, Besancón V, Bousser MG, Guillou P, MacMahon S, Mazoyer B, Neal B, Woodward M, Tzourio-Mazoyer N, Tzouris C, PROGRESS MRI Substudy Investigators. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy. *Circulation* 2005; **112**:1644–1650. CT
- 406 Birns J, Morris R, Donaldson N, Kalra L. The effects of blood pressure reduction on cognitive function: a review of effects based on pooled data from clinical trials. *J Hypertens* 2006; **24**:1907–1914. MA
- 407 Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijss L, Birkenhager WH, Babarskiene MR, Babeau S, Bossini A, Gil-Extremera B, Girerd X, Laks T, Lilov E, Moisseyev V, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Fagard R. Prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Lancet* 1998; **352**:1347–1351. RT
- 408 Skoog I, Lithell H, Hansson L, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, Trenkwalder P, Zanchetti A, SCOPE Study Group. Effect of baseline cognitive function and antihypertensive treatment on cognitive and cardiovascular outcomes: Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *Am J Hypertens* 2005; **18**:1052–1059. RT
- 409 Goldstein G, Materson BJ, Cushman WC, Reda DJ, Freis ED, Ramirez EA, Talmers FN, White TJ, Nunn S, Chapman RH. Treatment of hypertension in the elderly: II. Cognitive and behavioral function. Results of a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Hypertension* 1990; **15**:361–369. RT
- 410 McCorvey E Jr, Wright JT Jr, Culbert JP, McKenney JM, Proctor JD, Annett MP. Effect of hydrochlorothiazide, enalapril, and propranolol on quality of life and cognitive and motor function in hypertensive patients. *Clin Pharm* 1993; **12**:300–305. RT
- 411 Leonetti G, Salvetti A. Effects of cilazapril and nitrendipine on blood pressure, mood, sleep, and cognitive function in elderly hypertensive patients: an Italian multicenter study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; **24** (Suppl 3):S73–77. RT
- 412 Starr JM, Whalley LJ, Deary IJ. The effects of antihypertensive treatment on cognitive function: results from the HOPE study. *J Am Geriatr Soc* 1996; **44**:411–415. CT
- 413 Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, Marasi G, Pasotti C, Poletti L, Rinaldi A, Preti P. Effects of valsartan compared with enalapril on blood pressure and cognitive function in elderly patients with essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; **59**:863–868. RT
- 414 Prince MJ, Bird AS, Blizard RA, Mann AH. Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensive treatment? Results from 54 months of the Medical Research Council's trial of hypertension in older adults. *BMJ* 1996; **312**:801–805. CT
- 415 Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, MacAllister RJ. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005; **366**:2026–2033. MA
- 416 De Zeeuw D, Lewis EJ, Remuzzi G, Brenner BM, Cooper ME. Renoprotective effects of renin-angiotensin-system inhibitors. *Lancet* 2006; **367**:899–900
- 417 Mann JF, Ritz E, Kunz R. Renoprotective effects of renin-angiotensin-system inhibitors. *Lancet* 2006; **367**:900
- 418 Zanchetti A, Ruijope LM. Antihypertensive treatment in patients with type-2 diabetes mellitus: what guidance from recent controlled randomized trials? *J Hypertens* 2002; **20**:2099–2110. RV
- 419 Karalliedde J, Viberti G. Evidence for renoprotection by blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertension and diabetes. *J Hum Hypertens* 2006; **20**:239–253. RT
- 420 Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; **43**(5 Suppl 1):S1–290. GL
- 421 Levey AS, Greene T, Beck GJ, Caggiula AW, Kusek JW, Hunsicker LG, Klahr S. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD study shown? Modification of Diet in Renal Disease Study group. *J Am Soc Nephrol* 1999; **10**:2426–2439. CT
- 422 Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; **23** (Suppl 2):B54–B64. RT
- 423 Estacio RO, Coll JR, Tran ZV, Schrier RW. Effect of intensive blood pressure control with valsartan on urinary albumin excretion in normotensive patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 2006; **19**:1241–1248. RT
- 424 Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, Ganeva M, Ene-Iordache B, Turturro M, Lesti M, Perticucci E, Chakarski IN, Leonards D, Garini G, Sessa A, Basile C, Alpa M, Scanziani R, Sorba G, Zoccali C, Remuzzi G, REIN-2 Study Group; REIN-2 Study Group. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; **365**:939–946. RT
- 425 Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, De Alvaro F, Deferrari G, Eisner G, Esmaeles E, Gilbert RE, Hunsicker LG, de Faria JB, Mangili R, Moore J Jr, Reisin E, Ritz E, Schernthaner G, Spitalewitz S, Tindall H, Rodby RA, Lewis EJ. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol* 2005; **16**:3027–3037. CT
- 426 Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, de Zeeuw D, Shahinfar S, Toto R, Levey AS, AIPRD Study Group. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; **139**:244–252. MA
- 427 UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in Type 2 diabetes. UKPDS38. *BMJ* 1998; **317**:703–713. RT
- 428 Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICROHOPE substudy. *Lancet* 2000; **355**:253–259. RT
- 429 Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, Wright AD, Turner RC, Holman RR. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *Br Med J* 2000; **321**:412–429. OS

- 430 Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* 1997; **349**:1857–1863. RT
- 431 Mann JF, Gerstein HC, Yi QL, Franke J, Lonn EM, Hoogwerf BJ, Rashkow A, Yusuf S, HOPE Investigators. Progression of renal insufficiency in type 2 diabetes with and without microalbuminuria: results of the Heart Outcomes and Prevention Evaluation (HOPE) randomized study. *Am J Kidney Dis* 2003; **42**:936–942. RT
- 432 Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, Rubis N, Gherardi G, Arnoldi F, Ganeva M, Ene-lordache B, Gaspari F, Perna A, Bossi A, Trevisan R, Dodesini AR, Remuzzi G, Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; **351**:1941–1951. RT
- 433 Mogensen CE, Viberti G, Halimi S, Ritz E, Ruilope L, Jermyndy G, Widimsky J, Sareli P, Taton J, Rull J, Erdogan G, De Leeuw PW, Ribeiro A, Sanchez R, Mechmeche R, Nolan J, Sirotiakova J, Hamani A, Scheen A, Hess B, Luger A, Thomas SM, Preterax in Albuminuria Regression (PREMIER) Study Group. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes: Preterax in albuminuria regression: PREMIER. *Hypertension* 2003; **41**:1063–1071. RT
- 434 Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; **329**:1456–1462. RT
- 435 Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; **345**:870–878. RT
- 436 Schjoedt KJ, Rossing K, Juhl TR, Boomsma F, Tarnow L, Rossing P, Parving HH. Beneficial impact of spironolactone on nephrotic range albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2006; **70**: 536–542. RT
- 437 Voyaki SM, Staessen JA, Thijss L, Wang JG, Efstratopoulos AD, Birkenhager WH, de Leeuw PW, Leonetti G, Nachev C, Rodicio JL, Tuomilehto J, Fagard R, Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Follow-up of renal function in treated and untreated older patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *J Hypertens* 2001; **19**: 511–519. RT
- 438 Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachukwu C, Wright JT Jr, Whelton PK, Barzilay J, Batuman V, Eckfeldt JH, Farber M, Henriquez M, Kopyt N, Louis GT, Saklayen M, Stanford C, Walworth C, Ward H, Wiegmann T. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005; **165**:936–946. CT
- 439 Barnett AH. Preventing renal complications in diabetic patients: the Diabetics Exposed to Telmisartan And enalaprilL (DETAIL) study 1. *Acta Diabetol* 2005; **42** (Suppl 1):S42–S49. RT
- 440 Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlöf B, Snapinn SM, Wan Y, Lyle PA. Does albuminuria predict cardiovascular outcomes on treatment with losartan versus atenolol in patients with diabetes, hypertension, and left ventricular hypertrophy? The LIFE study. *Diabetes Care* 2006; **29**: 595–600. CT
- 441 Viberti G, Wheeldon NM, MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002; **106**:672–678. RT
- 442 Vogt L, Navis G, Koster J, Manolis AJ, Reid JL, de Zeeuw D, on behalf of the Angiotensin II Receptor Antagonist Telmisartan Micardis in Isolated Systolic Hypertension (ARAMIS) Study Group. The angiotensin II receptor antagonist telmisartan reduces urinary albumin excretion in patients with isolated systolic hypertension: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Hypertens* 2005; **23**: 2055–2061. RT
- 443 White WB, Duprez D, St Hillaire R, Krause S, Roniker B, Kuse-Hamilton J, Weber MA. Effects of the selective aldosterone blocker eplerenone versus the calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension. *Hypertension* 2003; **41**:1021–1026. RT
- 444 Dalla Vestra M, Pozza G, Mosca A, Grazioli V, Lapolla A, Fioretto P, Crepaldi G. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive Type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL study. *Diabetes Nutr Metab* 2004; **17**: 259–266. RT
- 445 Marre M, Puig JG, Kokot F, Fernandez M, Jermyndy G, Opie L, Moyseev V, Scheen A, Ionescu-Tirgoviste C, Saldanha MH, Halabe A, Williams B, Mion Junior D, Ruiz M, Hermansen K, Tuomilehto J, Finizola B, Gallois Y, Amouyel P, Ollivier JP, Asmar R. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J Hypertens* 2004; **22**:1613–1622. RT
- 446 Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; **361**: 117–124. RT
- 447 Kincaid-Smith P, Fairley K, Packham D. Randomized controlled crossover study of the effect on proteinuria and blood pressure of adding an angiotensin II receptor antagonist to an angiotensin converting enzyme inhibitor in normotensive patients with chronic renal disease and proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2002; **17**:597–601. RT
- 448 Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, Cooper ME. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *Br Med J* 2000; **321**:1440–1444. RT
- 449 Andersen NH, Poulsen PL, Knudsen ST, Poulsen SH, Eiskjaer H, Hansen KW, Helleberg K, Mogensen CE. Long-term dual blockade with candesartan and lisinopril in hypertensive patients with diabetes: the CALM II study. *Diabetes Care* 2005; **28**:273–277. RT
- 450 Mackinnon M, Shurraw S, Akbari A, Knoll GA, Jaffey J, Clark HD. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis* 2006; **48**:8–20. MA
- 451 Rossing K, Schjoedt KJ, Jensen BR, Boomsma F, Parving HH. Enhanced renoprotective effects of ultrahigh doses of irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Kidney Int* 2005; **68**:1190–1198. RT
- 452 Schmieder RE, Klingbeil AU, Fleischmann EH, Veelken R, Delles C. Additional antiproteinuric effect of ultrahigh dose candesartan: a double-blind, randomized, prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2005; **16**:3038–3045. RT
- 453 Kannel WB, Wilson PW, Zhang TJ. The epidemiology of impaired glucose tolerance and hypertension. *Am Heart J* 1991; **121**:1268–1273. OS
- 454 Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; **16**:434–444. CT
- 455 Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006; **24**:3–10. RV
- 456 Norris K, Bourgoigne J, Gassman J, Hebert L, Middleton J, Phillips RA, Randall O, Rostand S, Sherer S, Toto RD, Wright JT Jr, Wang X, Greene T, Appel LJ, Lewis J, AASK Study Group. Cardiovascular outcomes in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Trial. *Am J Kidney Dis* 2006; **48**:739–751. RT
- 457 Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, Carlberg B, Svensson A, Samuelsson O. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J Hypertens* 2003; **21**:1563–1574. RT
- 458 Opie LH, Schall R. Old antihypertensives and new diabetes. *J Hypertens* 2004; **22**:1453–1458. MA
- 459 Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, Cosgrove NM, Pressel SL, Davis BR, SHEP Collaborative Research Group. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol* 2005; **95**:29–35. CT
- 460 Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; **369**:201–207. MA
- 461 Domanski M, Norman J, Pitt B, Haigney M, Hanlon S, Peyster E; Studies of Left Ventricular Dysfunction. Diuretic use, progressive heart failure, and death in patients in the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 2003; **42**:705–708. RT
- 462 Yusuf S, Gerstein HC, Hoogwerf B, Pogue J, Bosch J, Wolfenbuttel BH, Zinman B, HOPE Study Investigators. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA* 2001; **286**:1882–1885. RT
- 463 Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Yusuf S, Pocock S, CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARME-Overall programme. *Lancet* 2003; **362**:759–766. RT

- 464 DREAM Trial Investigators; Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, Pogue J, Sheridan P, Dagenais G, Diaz R, Avezum A, Lanas F, Probstfield J, Fodor G, Holman RR. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2006; **355**:1551–1562. RT
- 465 Howard BV, Rodriguez BL, Bennett PH, Harris MI, Hamman R, Kuller LH, Pearson TA, Wylie-Rosett J. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular disease: Writing Group I: epidemiology. *Circulation* 2002; **105**:132–137. RV
- 466 Alderman MH, Cohen H, Madhavan S. Diabetes and cardiovascular events in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; **33**:1130–1134. OS
- 467 Dunder K, Lind L, Zethelius B, Berglund L, Lithell H. Increase in blood glucose concentration during antihypertensive treatment as a predictor of myocardial infarction: population based cohort study. *Br Med J* 2003; **326**:681. OS
- 468 Eberly LE, Cohen JD, Prineas R, Yang L, Intervention Trial Research group. Impact of incident diabetes and incident nonfatal cardiovascular disease on 18-year mortality: the multiple risk factor intervention trial experience. *Diabetes Care* 2003; **26**:848–854. CT
- 469 Verdecchia P, Reboli G, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, Filippucci L, Norgiolini S, Bracco C, Porcellati C. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension* 2004; **43**:963–969. OS
- 470 Almgren T, Willemse O, Samuelsson O, Himmelmann A, Rosengren A, Anderson OK. Diabetes in treated hypertension is common and carries a high cardiovascular risk: results from 20 years follow up. *J Hypertens* 2007; in press. OS
- 471 Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risk of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994; **50**:272–298. MA
- 472 Sever PS, Poulter NR, Dahlöf B, Wedel H, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators. Different time course for prevention of coronary and stroke events by atorvastatin in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA). *Am J Cardiol* 2005; **96**:39F–44F. RT
- 473 Atkins RC, Brigant EM, Lewis JB, Hunsicker LG, Braden G, Champion de Crespiigny PJ, DeFerrari G, Drury P, Locatelli F, Wiegmann TB, Lewis EJ. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005; **45**:281–287. OS
- 474 The ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Int Med* 2001; **134**:370–379. MA
- 475 Parving HH, Hommel E, Jensen BR, Hansen HP. Long-term beneficial effect of ACE inhibition on diabetic nephropathy in normotensive type 1 diabetic patients. *Kidney Int* 2001; **60**:228–234. OS
- 476 Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, Weber MA, Michelson EL, Kaciroti N, Black HR, Grimm RH Jr, Messerli FH, Oparil S, Schork MA, Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) Study Investigators. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med* 2006; **354**:1685–1697. RT
- 477 Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh JH, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork MA, Smith B, Zanchetti A. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004; **363**:2049–2051. CT
- 478 Pepine CJ, Kowey PR, Kupfer S, Kolloch RE, Benetos A, Mancia G, Coca A, Cooper-DeHoff RM, Handberg E, Gaxiola E, Sleight P, Conti CR, Hewkin AC, Tavazzi L, INVEST Investigators. Predictors of adverse outcome among patients with hypertension and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47**:547–551. OS
- 479 Benetos A, Thomas F, Bean KE, Guize L. Why cardiovascular mortality is higher in treated hypertensives versus subjects of the same age, in the general population. *J Hypertens* 2003; **21**:1635–1640. OS
- 480 Arima H, Chalmers J, Woodward M, Anderson C, Rodgers A, Davis S, Macmahon S, Neal B, PROGRESS Collaborative Group. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens* 2006; **24**:1201–1208. OS
- 481 Zanchetti A, Hansson L, Clement D, Elmfeldt D, Julius S, Rosenthal T, Waeber B, Wedel H, HOT Study Group. Benefits and risks of more intensive blood pressure lowering in hypertensive patients of the HOT study with different risk profiles: does a J-shaped curve exist in smokers? *J Hypertens* 2003; **21**:797–804. CT
- 482 Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *Br Med Journal* 1999; **318**:1730–1737. MA
- 483 Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, Atkinson CS, Tu W, Maglione M, Rhodes S, Barrett M, Fonarow GC, Greenberg B, Heidenreich PA, Knabel T, Konstam MA, Steinle A, Warner Stevenson L. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2003; **41**:1529–1538. MA
- 484 Segà R, Cesana G, Milesi C, Grassi G, Zanchetti A, Mancia G. Ambulatory and home blood pressure normality in the elderly: data from the PAMELA population. *Hypertension* 1997; **30**:1–6. OS
- 485 Mancia G, Parati G. Office compared with ambulatory blood pressure in assessing response to antihypertensive treatment: a meta-analysis. *J Hypertens* 2004; **22**:435–445. MA
- 486 Messerli FH, Mancia G, Conti CR, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A, Kolloch R, Benetos A, Pepine CJ. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 2006; **144**:884–893. OS
- 487 Boutitie F, Gueyffier F, Pocock S, Fagard R, Boissel JP, INDANA Project Steering Committee. INdividual Data ANalysis of Antihypertensive intervention. J-shaped relationship between blood pressure and mortality in hypertensive patients: new insights from a meta-analysis of individual-patient data. *Ann Intern Med* 2002; **136**:438–448. MA
- 488 Samuelsson OG, Wilhelmsen LW, Pennert KM, Wedel H, Berglund GL. The J-shaped relationship between coronary heart disease and achieved blood pressure level in treated hypertension: further analyses of 12 years of follow-up of treated hypertensives in the Primary Prevention Trial in Gothenburg, Sweden. *J Hypertens* 1990; **8**:547–555. OS
- 489 Cruickshank JM, Pennert K, Sorman AE, Thorp JM, Zacharias FM, Zacharias FJ. Low mortality from all causes, including myocardial infarction, in well-controlled hypertensives treated with a beta-blocker plus other antihypertensives. *J Hypertens* 1987; **5**:489–498. OS
- 490 Staessen J, Bulpitt C, Clement D, De Leeuw P, Fagard R, Fletcher A, Forette F, Leonetti G, Nissinen A, O'Malley K. Relation between mortality and treated blood pressure in elderly patients with hypertension: report of the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly. *Br Med J* 1989; **298**:1552–1556. CT
- 491 Bonet S, Agusti A, Arnau JM, Vidal X, Diogene E, Galve E, Laporte JR. Beta-adrenergic blocking agents in heart failure: benefits of vasodilating and non-vasodilating agents according to patients' characteristics: a metaanalysis of clinical trials. *Arch Intern Med* 2000; **160**:621–627. MA
- 492 Mancia G, Grassi G. Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials. *J Hypertens* 2002; **20**:1461–1464. RV
- 493 Mancia G, Brown M, Castaigne A, de Leeuw P, Palmer CR, Rosenthal T, Wagener G, Ruilope LM, INSIGHT. Outcomes with nifedipine GITS or Co-amilozide in hypertensive diabetics and nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension (INSIGHT). *Hypertension* 2003; **41**:431–436. RT
- 494 Ambrosioni E. Pharmacoeconomic challenges in disease management of hypertension. *J Hypertens* 2001; **19** (Suppl 3):S33–S40. RV
- 495 Schulzer M, Mancini GB. 'Unqualified success' and 'unmitigated failure': number-needed-to-treat-related concepts for assessing treatment efficacy in the presence of treatment-induced adverse events. *Int J Epidemiol* 1996; **25**:704–712. RV
- 496 Zanchetti A, Mancia G. Benefits and cost-effectiveness of antihypertensive therapy. The actuarial versus the intervention trial approach. *J Hypertens* 1996; **14**:809–811. RV
- 497 Zanchetti A, Hansson L, Menard J, Leonetti G, Rahn KH, Warnold I, Wedel H. Risk assessment and treatment benefit in intensively treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Hypertens* 2001; **19**:819–825. OS
- 498 Zanchetti A. Costs of implementing recommendations on hypertension management given in recent guidelines. *J Hypertens* 2003; **21**:2207–2209. RV
- 499 Moser M. Are lifestyle interventions in the management of hypertension effective? How long should you wait before starting specific medical therapy? An ongoing debate. *J Clin Hypertens* 2005; **7**:324–326. RV
- 500 Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook SW, Williams B, Ford GA. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomised controlled trials. *J Hypertens* 2006; **24**:215–233. MA
- 501 Haynes RB, McDonald HP, Garg AX. Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. *JAMA* 2002; **288**:2880–2883
- 502 Groppelli A, Giorgi DM, Omponi S, Parati G, Mancia G. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *J Hypertens* 1992; **10**:495–499
- 503 Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA, Bolla GB, Giannattasio C, Marabini M, Del Bo A, Mancia G. Mechanisms responsible for sympathetic activation by cigarette smoking in humans. *Circulation* 1994; **90**:248–253

- 504 Narkiewicz K, van de Borne PJ, Hausberg M, Cooley RL, Winniford MD, Davison DE, Somers VK. Cigarette smoking increases sympathetic outflow in humans. *Circulation* 1998; **98**:528–534.
- 505 Seltzer CC. Effect of smoking on blood pressure. *Am Heart J* 1974; **87**:558–564.
- 506 Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Zampi I, Battistelli M, Gattobigio R, Sacchi N, Porcellati C. Cigarette smoking, ambulatory blood pressure and cardiac hypertrophy in essential hypertension. *J Hypertens* 1995; **13**:1209–1215. OS
- 507 Mann SJ, James GD, Wang RS, Pickering TG. Elevation of ambulatory systolic blood pressure in hypertensive smokers. A case-control study. *JAMA* 1991; **265**:2226–2228. OS
- 508 Bang LE, Buttenschon L, Kristensen KS, Svendsen TL. Do we undertreat hypertensive smokers? A comparison between smoking and non-smoking hypertensives. *Blood Press Monit* 2000; **5**:271–274.
- 509 Mundal R, Kjeldsen SE, Sandvik L, Eriksson G, Thaulow E, Eriksson J. Predictors of 7-year changes in exercise blood pressure: effects of smoking, physical fitness and pulmonary function. *J Hypertens* 1997; **15**:245–249. OS
- 510 Primatesta P, Falaschetti E, Gupta S, Marmot MG, Poulter NR. Association between smoking and blood pressure: evidence from the health survey for England. *Hypertension* 2001; **37**:187–193. OS
- 511 Omvik P. How smoking affects blood pressure. *Blood Press* 1996; **5**: 71–77. RV
- 512 Doll R, Petri R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *Br Med J* 1994; **309**:901–911. OS
- 513 Rosenberg L, Kaufman DW, Helmrich SP, Shapiro S. The risk of myocardial infarction after quitting smoking in men under 55 years of age. *N Engl J Med* 1985; **313**:1511–1514. OS
- 514 Manson JE, Tosteson H, Ridder PM, Satterfield S, Hebert P, O'Connor GT, Buring JE, Hennekens CH. The primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; **326**:1406–1416.
- 515 Wilson K, Gibson N, Willan A, Cook D. Effect of smoking cessation on mortality after myocardial infarction: meta-analysis of cohort studies. *Arch Intern Med* 2000; **160**:939–944. MA
- 516 Tsevat J, Weinstein MC, Williams LW, Tosteson AN, Goldman L. Expected gains in life expectancy from various coronary heart disease risk factor modifications. *Circulation* 1991; **83**:1194–1201. OS
- 517 Silagy C, Mant D, Fowler G, Lodge M. Meta-analysis on efficacy of nicotine replacement therapies in smoking cessation. *Lancet* 1994; **343**:139–142. MA
- 518 Tonstad S, Farsang C, Klaene G, Lewis K, Manolis A, Perruchoud AP, Silagy C, van Spiegel PI, Astbury C, Hider A, Sweet R. Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multicentre, randomised study. *Eur Heart J* 2003; **24**:946–955. RT
- 519 Nides M, Oncken C, Gonzales D, Rennard S, Watsky EJ, Anziano R, Reeves KR. Smoking cessation with varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist: results from a 7-week, randomized, placebo- and bupropion-controlled trial with 1-year follow-up. *Arch Intern Med* 2006; **166**:1561–1568. RT
- 520 Law MR, Morris JK, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *Br Med J* 1997; **315**:973–980. RV
- 521 Stranges S, Bonner MR, Fucci F, Cummings KM, Freudenheim JL, Dorn JM, Muti P, Giovino GA, Hyland A, Trevisan M. Lifetime cumulative exposure to secondhand smoke and risk of myocardial infarction in never smokers: results from the Western New York health study, 1995–2001. *Arch Intern Med* 2006; **166**:1961–1967. OS
- 522 Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *Br Med J* 1999; **319**:1523–1528. MA
- 523 Fillmore KM, Kerr WC, Stockwell T, Chikritzhs T, Bostrom A. Moderate alcohol use and reduced mortality risk: Systematic error in prospective studies. *Addiction Research & Theory* 2006; **14**:101–132. RV
- 524 Puddey IB, Beilin LJ, Rakie V. Alcohol, hypertension and the cardiovascular system: a critical appraisal. *Addiction Biol* 1997; **2**: 159–170. RV
- 525 Wannamethee SG, Shaper AG. Patterns of alcohol intake and risk of stroke in middle-aged British men. *Stroke* 1996; **27**:1033–1039. OS
- 526 Puddey IB, Beilin LJ, Vandongen R. Regular alcohol use raises blood pressure in treated hypertensive subjects. A randomised controlled trial. *Lancet* 1987; **1**:647–651. RT
- 527 Law MR. Epidemiologic evidence on salt and blood pressure. *Am J Hypertens* 1997; **10** (Suppl 5):S42–S45. RV
- 528 Joint WHO/FAO Expert report on diet, nutrition and the prevention of chronic disease. Executive Summary. www.who.int. RV
- 529 Cutler JA, Follman D, Alexander PS. Randomized controlled trials of sodium reduction: an overview. *Am J Clin Nutr* 1997; **65** (Suppl 2):S643–S651. MA
- 530 Graudal NA, Gallo AM, Garred P. Effects of sodium restriction on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride: a meta-analysis. *JAMA* 1998; **279**:1383–1391. MA
- 531 He FJ, MacGregor GA. How far should salt intake be reduced? *Hypertension* 2003; **42**:1093–1099. RV
- 532 Robertson JJ. Dietary salt and hypertension: a scientific issue or a matter of faith? *J Eval Clin Pract* 2003; **9**:1–22. RV
- 533 Australian National Health and Medical Research Council Dietary Salt Study Management Committee. Effects of replacing sodium intake in subjects on a low sodium diet a crossover study. *Clin Exp Hypertens* 1989; **A11**:1011–1024
- 534 He FJ, Markandu ND, MacGregor GA. Importance of the renin system for determining blood pressure fall with acute salt restriction in hypertensive and normotensive whites. *Hypertension* 2001; **38**:321–325. OS
- 535 Grassi G, Dell'Oro R, Seravalle G, Foglia G, Quartier Trevano F, Mancia G. Short- and long-term neuroadrenergic effects of moderate dietary sodium restriction in essential hypertension. *Circulation* 2002; **106**:1957–1961
- 536 Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Lanfranchi A, Bolla G, Mancia G. Baroreflex impairment by low sodium diet in mild or moderate essential hypertension. *Hypertension* 1997; **29**:802–807
- 537 Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ, Sacks FM, American Heart Association. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2006; **47**:296–308. GL
- 538 Otten J, Pitzi Hellwig J, Meyers LD. *The dietary reference intakes: the essential guide to nutrient requirements.*. Washington DC: National Academies Press; 2006. RV
- 539 Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER 3rd, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH; DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001; **344**:3–10. RT
- 540 Morris MC, Sacks F, Rosner B. Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. *Circulation* 1993; **88**:523–533. MA
- 541 Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE, Donders AR, Kok FJ. Blood pressure response to fish oil supplementation: metaregression analysis of randomized trials. *J Hypertens* 2002; **20**:1493–1499. MA
- 542 Appel LJ, Miller ER 3rd, Seidler AJ, Whelton PK. Does supplementation of diet with 'fish oil' reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trials. *Arch Intern Med* 1993; **153**:1429–1438. MA
- 543 He J, Whelton PK. Effect of dietary fiber and protein intake on blood pressure: a review of epidemiologic evidence. *Clin Exp Hypertens* 1999; **21**:785–796. RV
- 544 He J, Streiffer RH, Muntner P, Krousel-Wood MA, Whelton PK. Effect of dietary fiber intake on blood pressure: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Hypertens* 2004; **22**:73–80. RT
- 545 Griffith LE, Guyatt GH, Cook RJ, Bucher HC, Cook DJ. The influence of dietary and nondietary calcium supplementation on blood pressure: an updated metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Hypertens* 1999; **12**:84–92. MA
- 546 Jee SH, Miller ER 3rd, Guallar E, Singh VK, Appel LJ, Klag MJ. The effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Hypertens* 2002; **15**:691–696. MA
- 547 Visvanathan R, Chen R, Horowitz M, Chapman I. Blood pressure responses in healthy older people to 50 g carbohydrate drinks with differing glycaemic effects. *Br J Nutr* 2004; **92**:335–340. OS
- 548 Pereira MA, Swain J, Goldfine AB, Rifai N, Ludwig DS. Effects of a low-glycemic load diet on resting energy expenditure and heart disease risk factors during weight loss. *JAMA* 2004; **292**:2482–2490. OS
- 549 Margetts BM, Beilin LJ, Vandongen R, Armstrong BK. Vegetarian diet in mild hypertension: a randomised controlled trial. *Br Med J* 1986; **293**:1468–1471. RT
- 550 Bao DQ, Mori TA, Burke V, Puddey IB, Beilin LJ. Effects of dietary fish and weight reduction on ambulatory blood pressure in overweight hypertensives. *Hypertension* 1998; **32**:710–717. OS
- 551 Daniels SR, Kimball TR, Khoury P, Witt S, Morrison JA. Correlates of the hemodynamic determinants of blood pressure. *Hypertension* 1996; **28**:37–41. OS
- 552 Stamler J. Epidemiologic findings on body mass and blood pressure in adults. *Ann Epidemiol* 1991; **1**:347–362. OS
- 553 Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003; **42**:878–884. MA

- 554 Stevens VJ, Corrigan SA, Obarzanek E, Bernauer E, Cook NR, Hebert P, Mattfeldt-Beman M, Oberman A, Sugars C, Dalcin AT. Weight loss intervention in phase 1 of the Trials of Hypertension Prevention. The TOHP Collaborative Research Group. *Arch Intern Med* 1993; **153**: 849–858. CT
- 555 Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, Lee IM, Appel LJ, Smith West D, Milas NC, Mattfeldt-Beman M, Belden L, Bragg C, Millstone M, Raczyński J, Brewer A, Singh B, Cohen J, Trials for the Hypertension Prevention Research Group. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Ann Intern Med* 2001; **134**:1–11. RT
- 556 Huang Z, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Stampfer MJ, Speizer FE, Colditz GA. Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann Intern Med* 1998; **128**:81–88. OS
- 557 The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. The Trials of Hypertension Prevention, phase II. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. *Arch Intern Med* 1997; **157**:657–667. RT
- 558 Langford HG, Blaufox MD, Oberman A, Hawkins CM, Curb JD, Cutter GR, Wassertheil-Smoller S, Pressel S, Babcock C, Abernethy JD. Dietary therapy slows the return of hypertension after stopping prolonged medication. *JAMA* 1985; **253**:657–664. RT
- 559 Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WH Jr, Kostis JB, Kumanyika S, Lacy CR, Johnson KC, Folmar S, Cutler JA. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. *JAMA* 1998; **279**:839–846. RT
- 560 Sandvik L, Eriksson J, Thaulow E, Eriksson 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
- 561 Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension* 2005; **46**:667–675. OS
- 562 Fagard RH. Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. *Med Sci Sports Exerc* 2001; **33**: S484–S492. OS
- 563 Cornelissen VA, Fagard RH. Effect of resistance training on resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2005; **23**:251–259. MA
- 564 Jennings GL. Exercise and blood pressure: Walk, run or swim? *J Hypertens* 1997; **15**:567–569. RV
- 565 Stringer WW, Wasserman K. Statement on exercise: American College of Chest Physicians/American Thoracic Society—exercise for fun or profit? *Chest* 2005; **127**:1072–1073. GL
- 566 Fagard RH, Bjørnstad HH, Borjesson M, Carre F, Deligiannis A, Vanhees L, European Society of Cardiology. ESC Study Group of Sports Cardiology recommendations for participation in leisure-time physical activities and competitive sports for patients with hypertension. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005; **12**:326–331. GL
- 567 Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, Fadel B, Hagan V, Lee BK, Hlatky MA. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA* 1999; **281**: 1927–1936. MA
- 568 Sharma AM, Pischeda T, Hardt S, Kunz I, Luft FC. Hypothesis: Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: a systematic analysis. *Hypertension* 2001; **37**:250–254. RV
- 569 Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K, Olsen MH, Wachtell K, Dahlöf B, Devereux RB, Beavers G, de Faire U, Fyrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristiansen K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Aurup P, Edelman JM, Snapinn S, For the LIFE study group. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens* 2002; **20**: 1879–1886. RT
- 570 Kjeldsen SE, Julius S, Mancia G, McInnes GT, Hua T, Weber MA, Coca A, Ekman S, Girerd X, Jamerson K, Larochelle P, MacDonald TM, Schmieder RE, Schork MA, Stolt P, Viskoper R, Widimsky J, Zanchetti A, VALUE Trial Investigators. Effects of valsartan compared to amlodipine on preventing type 2 diabetes in high-risk hypertensive patients: the VALUE trial. *J Hypertens* 2006; **24**:1405–1412. RT
- 571 Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A, Spark P, Lukas MA, Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Remme W, Scherhaug A. Effects of metoprolol and carvedilol on preexisting and new onset diabetes in patients with chronic heart failure Data from the Carvedilol or metoprolol European Trial (COMET). *Heart* 2007, in press. RT
- 572 Kaiser T, Heise T, Nosek L, Eckers U, Sawicki PT. Influence of nebivolol and enalapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens* 2006; **24**: 1397–1403. RT
- 573 Cushman WC, Reda DJ, Perry HM, Williams D, Abdellatif M, Materson BJ. Regional and racial differences in response to antihypertensive medication use in a randomized controlled trial of men with hypertension in the United States. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *Arch Intern Med* 2000; **160**: 825–831. CT
- 574 Van Zwieten PA. Centrally acting antihypertensive drugs. In: Mancia G, Chalmers J, Julius S, Saruta T, Weber M, editors. *Manual of Hypertension*. London: Churchill Livingstone; 2002. pp. 401–410. RV
- 575 Zannad F. Aldosterone antagonist therapy in resistant hypertension. *J Hypertens* 2007; **25**:747–750. RV
- 576 The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorothalidone: the Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2000; **283**:1967–1975. RT
- 577 Nguyen G. Renin/prerenin receptors. *Kidney Int* 2006; **69**: 1503–1506. RV
- 578 Villamil A, Chrysant SG, Calhoun D, Schober B, Hsu H, Matrisiano-Dimichino L, Zhang J. Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. *J Hypertens* 2007; **25**:217–226. RT
- 579 O'Brien E, Barton J, Nussberger J, Mulcahy D, Jensen C, Dicker P, Stanton A. Aliskiren reduces blood pressure and suppresses plasma renin activity in combination with a thiazide diuretic, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, or an angiotensin receptor blocker. *Hypertension* 2007; **49**:276–284. RT
- 580 Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, Nussberger J, Chiang Y, Bedigian MP. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation* 2005; **111**:1012–1018. RT
- 581 Pilz B, Shagdarsuren E, Wellner M, Fiebeler A, Dechend R, Gratzke P, Meiners S, Feldman DL, Webb RL, Garrelds IM, Jan Danser AH, Luft FC, Muller DN. Aliskiren, a human renin inhibitor, ameliorates cardiac and renal damage in double-transgenic rats. *Hypertension* 2005; **46**:569–576
- 582 Alderman MH, Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Sealey JE, Laragh JH. Association of the renin-sodium profile with the risk of myocardial infarction in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1991; **324**: 1098–1104. OS
- 583 Ruilope LM, Agabiti-Rosei E, Bakris GL, Mancia G, Poultier NR, Taddei S, Unger T, Volpe M, Waeber B, Zannad F. Angiotensin receptor blockers: therapeutic targets and cardiovascular protection. *Blood Press* 2005; **14**:196–209. RV
- 584 Waeber B, Burnier M, Brunner HR. Compliance with antihypertensive therapy. *Clin Exp Hypertens* 1999; **21**:973–985. RV
- 585 Parati G, Omboni S, Rizzoni D, Agabiti-Rosei E, Mancia G. The smoothness index: a new, reproducible and clinically relevant measure of the homogeneity of the blood pressure reduction with treatment for hypertension. *J Hypertens* 1998; **16**:1685–1691
- 586 Ambrosioni E, Leonetti G, Pessina AC, Rappelli A, Trimarco B, Zanchetti A. Patterns of hypertension management in Italy: results of a pharmacoepidemiological survey on antihypertensive therapy. Scientific Committee of the Italian Pharmacoepidemiological Survey on Antihypertensive Therapy. *J Hypertens* 2000; **18**: 1691–1699. OS
- 587 Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *Br Med J* 2003; **326**:1427. MA
- 588 Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC. Department of Veterans Affairs single-drug therapy of hypertension study. Revised figures and new data. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *Am J Hypertens* 1995; **8**:189–192. RT
- 589 Morgan TO, Anderson AI, MacInnis RJ. ACE inhibitors, beta-blockers, calcium blockers, and diuretics for the control of systolic hypertension. *Am J Hypertens* 2001; **14**:241–247. RV
- 590 Dickerson JE, Hingorani AD, Ashby MJ, Palmer CR, Brown MJ. Optimisation of antihypertensive treatment by crossover rotation of four major classes. *Lancet* 1999; **353**:2008–2013. OS
- 591 Hoes AW, Grobbee DE, Lubsen J, Man in 't Veld AJ, van der Does E, Hofman A. Diuretics, beta-blockers, and the risk for sudden cardiac death in hypertensive patients. *Ann Intern Med* 1995; **123**:481–487. OS

- 592 Helderman JH, Elahi D, Andersen DK, Raizes GS, Tobin JD, Shocket D, Andres R. Prevention of the glucose intolerance of thiazide diuretics by maintenance of body potassium. *Diabetes* 1983; **32**:106–111. OS
- 593 Conn JW. Hypertension, the potassium ion and impaired carbohydrate tolerance. *N Engl J Med* 1965; **273**:1135–1143. RV
- 594 Ferrari P, Marti HP, Pfister M, Frey FJ. Additive antiproteinuric effect of combined ACE inhibition and angiotensin II receptor blockade. *J Hypertens* 2002; **20**:125–130. RT
- 595 McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA, CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; **362**:767–771. RT
- 596 Giannattasio C, Achilli F, Failla M, Capra A, Vincenzi A, Valagussa F, Mancia G. Radial, carotid and aortic distensibility in congestive heart failure: effects of high-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor or low-dose association with angiotensin type 1 receptor blockade. *J Am Coll Cardiol* 2002; **39**:1275–1282. OS
- 597 Bangalore S, Kamalakkannan G, Panjrathe G, Messerli FH. Fixed-dose combination improves medication compliance: a meta-analysis. *J Clin Hypertens* 2006; **8** (Suppl A): A72 (abstract). MA
- 598 Jamerson KA, Bakris GL, Wun CC, Dahlöf B, Lefkowitz M, Manfreda S, Pitt B, Velazquez EJ, Weber MA. Rationale and design of the avoiding cardiovascular events through combination therapy in patients living with systolic hypertension (ACCOMPLISH) trial: the first randomized controlled trial to compare the clinical outcome effects of first-line combination therapies in hypertension. *Am J Hypertens* 2004; **17**:793–801. RT
- 599 Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, Schron E, Ekbom T, Fagard R, Casiglia E, Kerlikowske K, Cope J. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 1999; **353**:793–796. MA
- 600 Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J, Dumitrescu DL, Gil-Extremera B, Nachev C, Nunes M, Peters R, Staessen JA, Thijss L, Hypertension in the Very Elderly Trial Working Group. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens* 2003; **21**:2409–2417. RT
- 601 Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? *JAMA* 1998; **279**: 1903–1907. MA
- 602 Kjeldsen SE, Dahlöf B, Devereux RB, Julius S, Aurup P, Edelman J, Beevers G, de Faire U, Fyrquist F, Ibsen H, Kristiansen K, Ledermann-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Snapinn S, Wedel H, LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction) Study Group. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) study. *JAMA* 2002; **288**:1491–1498. CT
- 603 Papademetriou V, Farsang C, Elmfeldt D, Hofman A, Lithell H, Olofsson B, Skoog I, Trenkwalder P, Zanchetti A. Study on Cognition and Prognosis in the Elderly study group. Stroke prevention with the angiotensin II type 1-receptor blocker candesartan in elderly patients with isolated systolic hypertension: the Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *J Am Coll Cardiol* 2004; **44**:1175–1180. CT
- 604 Lakatta EG. Deficient neuroendocrine regulation of the cardiovascular system with advancing age in healthy humans. *Circulation* 1993; **87**:631–636. RV
- 605 Fagard RH, Van den Enden M, Leeman M, Warling X. Survey on treatment of hypertension and implementation of WHO-ISH risk stratification in primary care in Belgium. *J Hypertens* 2002; **20**:1297–1302. OS
- 606 Somes GW, Pahor M, Shorr RI, Cushman WC, Applegate WB. The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med* 1999; **159**:2004–2009. OS
- 607 Fagard RH, Staessen JA, Thijss L, Celis H, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, et al. On-treatment diastolic blood pressure and prognosis in systolic Hypertension. *Arch Intern Med* 2007, in press. OS
- 608 Mogensen CE. Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *Br Med J* 1982; **285**:685–688. OS
- 609 Mancia G. The association of hypertension and diabetes: prevalence, cardiovascular risk and protection by blood pressure reduction. *Acta Diabetol* 2005; **42** (Suppl 1):S17–S25. RV
- 610 Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH, CARDs investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; **364**:685–696. RT
- 611 Bosch J, Yusuf S, Pogue J, Sleight P, Lonn E, Rangoonwala B, Davies R, Ostergren J, Probstfield J, HOPE Investigators. Heart outcomes prevention evaluation. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *Br Med J* 2002; **324**:699–701. RT
- 612 Trenkwalder P, Elmfeldt D, Hofman A, Lithell H, Olofsson B, Papademetriou V, Skoog I, Zanchetti A, The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) - major cardiovascular events and stroke in subgroups of patients. *Blood Press* 2005; **14**:31–37. CT
- 613 Bath P, Chalmers J, Powers W, Beilin L, Davis S, Lenfant C, Mancia G, Neal B, Whitworth J, Zanchetti A, International Society of Hypertension Writing Group. International Society of Hypertension (ISH): statement on the management of blood pressure in acute stroke. *J Hypertens* 2003; **21**:665–672. GL
- 614 Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Berger J, Zidek W, Treib J, Einhaupl K, Diener HC, Dominiak P, Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors Study Group. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003; **34**:1699–1703. RT
- 615 COSSACS Trial Group. COSSACS (Continue or Stop post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study): rationale and design. *J Hypertens* 2005; **23**:455–458. RT
- 616 Potter J, Robinson T, Ford G, James M, Jenkins D, Mistri A, Bulpitt C, Drummond A, Jagger C, Knight J, Markus H, Beevers G, Dewey M, Lees K, Moore A, Paul S, The CHHIPS Trial Group. CHHIPS (Controlling Hypertension and Hypotension Immediately Post-Stroke) Pilot Trial: rationale and design. *J Hypertens* 2005; **23**:649–655. RT
- 617 van Dijk EJ, Breteler MM, Schmidt R, Berger K, Nilsson LG, Oudkerk M, Pajak A, Sans S, de Ridder M, Dufouil C, Fuhrer R, Giampaoli S, Launer LJ, Hofman A, CASCADE Consortium. The association between blood pressure, hypertension, and cerebral white matter lesions: cardiovascular determinants of dementia study. *Hypertension* 2004; **44**:625–630. OS
- 618 Vermeir SE, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM, Rotterdam Scan Study. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2003; **34**:1126–1129. OS
- 619 Vermeir SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003; **348**:1215–1222. OS
- 620 Sierra C, de la Sierra A, Mercader J, Gomez-Angelats E, Urbano-Marquez A, Coca A. Silent cerebral white matter lesions in middle-aged essential hypertensive patients. *J Hypertens* 2002; **20**:519–524. OS
- 621 Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol* 2005; **4**:487–499. RV
- 622 Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000; **13** (Suppl 1):S3–S10. RV
- 623 Yap YG, Duong T, Bland JM, Malik M, Torp-Pederson C, Kober L, Connolly SJ, Gallagher MM, Camm AJ. Prognostic value of blood pressure measured during hospitalization after acute myocardial infarction: an insight from survival trials. *J Hypertens* 2007; **25**: 307–313. OS
- 624 Domanski MJ, Mitchell GF, Norman JE, Exner DV, Pitt B, Pfeffer MA. Independent prognostic information provided by sphygmomanometrically determined pulse pressure and mean arterial pressure in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999; **33**:951–958. OS
- 625 Lee VC, Rhein DC, Dylan M, Badamgarav E, Braunstein GD, Weingarten SR. Meta-analysis: angiotensin-receptor blockers in chronic heart failure and high-risk acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2004; **141**:693–704. MA
- 626 Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; **362**:777–781
- 627 Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998; **82**:2N–9N. OS
- 628 Hankey GJ. Preventable stroke and stroke prevention. *J Thromb Haemost* 2005; **3**:1638–1645. RV
- 629 Lip GY, Frison L, Grind M. Effect of hypertension on anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2007; **28**:752–759. OS
- 630 Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, Connolly SJ. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; **45**:1832–1839. MA

- 631 Perera GA. Hypertensive vascular disease: description and natural history. *J Chronic Dis* 1955; **1**:33–42.
- 632 Redon J, Rovira E, Miralles A, Julve R, Pascual JM. Factors related to the occurrence of microalbuminuria during antihypertensive treatment in essential hypertension. *Hypertension* 2002; **39**:794–798. OS
- 633 Lawes CMM, Vander Hoorn S, Law MR, Elliott P, MacMahon S, Rodgers A. Blood pressure and the global burden of disease 2000. Part I: Estimates of blood pressure levels. *J Hypertens* 2006; **24**:413–422. OS
- 634 Franklin SS, Gustin W 4th, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, Levy D. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997; **96**:308–315. OS
- 635 Wilson PW, Castelli WP, Kannel WB. Coronary risk prediction in adults (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1987; **59**:91G–94G. RV
- 636 Zanchetti A, Julius S, Kjeldsen S, McInnes GT, Hua T, Weber M, Laragh JH, Plat F, Battegay E, Calvo-Vargas C, Cieslinski A, Degaute JP, Holwerda NJ, Kobalava J, Pedersen OL, Rudyatmoko FP, Siamopoulos KC, Storset O. Outcomes in subgroups of hypertensive patients treated with regimens based on valsartan and amlodipine: An analysis of findings from the VALUE trial. *J Hypertens* 2006; **24**:2163–2168. CT
- 637 Dong W, Colhoun HM, Poulter NR. Blood pressure in women using oral contraceptives results from the Health Survey for England 1994. *J Hypertens* 1997; **15**:1063–1068. OS
- 638 Chasan-Taber L, Willett WC, Manson JAE, Spiegelman D, Hunter DJ, Curhan G, Colditz GA, Stampfer MJ. Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation* 1996; **94**:483–489. OS
- 639 Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Malignant hypertension in young women is related to previous hypertension in pregnancy, not oral contraception. *Quart J Med* 1997; **90**:571–575. OS
- 640 Woods JW. Oral contraceptives and hypertension. *Hypertension* 1998; **11**:II11–II15. RV
- 641 Kawano H, Motoyama T, Kugiyama K, Hirashima O, Ohgushi M, Fujii H, Ogawa H, Yasue H. Gender difference in improvement of endothelium-dependent vasodilation after estrogen supplementation. *J Am Coll Cardiol* 1997; **30**:914–919. OS
- 642 Skinner SL, Lumberg ER, Symonds EM. Alteration by oral contraceptives of normal menstrual changes in plasma renin activity, concentration and substrate. *Clin Sci* 1969; **36**:67–76. OS
- 643 Giannattasio C, Failla M, Grappiolo A, Stella ML, Del Bo A, Colombo M, Mancia G. Fluctuations of radial artery distensibility throughout the menstrual cycle. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; **19**:1925–1929.
- 644 Ribstein J, Halimi J-M, Guilhem du Cailar, Mimran A. Renal characteristics and effect of angiotensin suppression in oral contraceptive users. *Hypertension* 1999; **33**:90–95.
- 645 Inman WHW, Vessey MP. Investigation of deaths from pulmonary, coronary, and cerebral thrombosis and embolism in women of childbearing age. *BMJ* 1968; **2**:193–199. OS
- 646 Vessey MP, Doll R. Investigation of the relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease. *BMJ* 1968; **2**:199–205. OS
- 647 Masi AT, Dudgeon M. Cerebrovascular disease associated with the use of oral contraceptives: a review of the English-language literature. *Ann Intern Med* 1970; **72**:111–121. RV
- 648 Han W-S, Ray J, Wai EK, Ginsburg S, Hannah ME, Corey PN, Ginsberg JS. Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives. A critical evaluation of the evidence. *Arch Intern Med* 2004; **164**:741–747. MA
- 649 Curtis KM, Mohlajee AP, Martins SL, Peterson HB. Combined oral contraceptive use among women with hypertension: a systematic review. *Contraception* 2006; **73**:179–188. MA
- 650 Gomes MP, Deitzer SR. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy. *Arch Intern Med* 2004; **164**:1965–1976. OS
- 651 Hussain SF. Progestogen-only pills and high blood pressure: is there an association? A literature review. *Contraception* 2004; **69**:89–97. RV
- 652 Zanchetti A, Facchetti R, Cesana GC, Modena GM, Pirrelli A, Segà R. Menopause-related blood pressure increase and its relationship to age and body mass index: the SIMONA epidemiological study. *J Hypertens* 2005; **23**:2269–2276. OS
- 653 Shelley JM, Green A, Smith AM, Dudley E, Dennerstein L, Hopper J, Burger H. Relationship of sex hormones to lipids and blood pressure in mid-aged women. *Ann Epidemiol* 1998; **8**:39–45. OS
- 654 Grobbee DE, Van Hemert AM, Vanderbroucke JP, Hofman A, Valkenburg HA. Importance of body weight in determining risk and level of blood pressure in postmenopausal women. *J Hypertens* 1988; **6** (suppl):S614–S616. OS
- 655 Staessen JA, Ginocchio G, Thijssen L, Fagard R. Conventional and ambulatory blood pressure and menopause in a prospective population study. *J Hum Hypertens* 1997; **11**:507–514. OS
- 656 Casiglia E, d'Este D, Ginocchio G, Colangeli G, Onesto C, Tramontin P, Ambrosio GB, Pessina AC. Lack of influence of menopause on blood pressure and cardiovascular risk profile: a 16 year longitudinal study concerning a cohort of 568 women. *J Hypertens* 1996; **14**:729–736. OS
- 657 Lindqvist O, Bengtsson C. Serum lipids, arterial blood pressure and body weight in relation to the menopause: results from a population study of women in Göteborg, Sweden. *Scand J Clin Invest* 1980; **40**:629–636. OS
- 658 Torné PL, Su TC, Sung FG, Chien KL, Huang SC, Chon SN, Lee YT. Effects of menopause on intraindividual changes in serum lipids, blood pressure and body weight: the Chin-Shan community cardiovascular cohort study. *Atherosclerosis* 2002; **161**:409–415. OS
- 659 The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995; **273**:199–208. RT
- 660 Grodstein F, Manson JE, Sampson MJ. Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the nurse's health study, a prospective, observational study. *Ann Intern Med* 2001; **135**:1–8. OS
- 661 Falkenborn M, Persson I, Terent A, Adami HO, Lithell H, Bergstrom R. Hormone replacement therapy and the risk of stroke, follow-up of a population-based cohort in Sweden. *Arch Intern Med* 1993; **153**:1201–1209. OS
- 662 Finucane FF, Madans JH, Bush TL, Wolf PH, Kleinman JC. Decreased risk of stroke among postmenopausal hormone users, results from a national cohort. *Arch Intern Med* 1993; **153**:73–79. OS
- 663 Scuteri A, Bos AJG, Brant LJ, Talbot L, Lakatta EG, Fleg JL. Hormone replacement therapy and longitudinal changes in blood pressure in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 2001; **135**:229–238. OS
- 664 Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) research group. *JAMA* 1998; **280**:605–613. RT
- 665 Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Copperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J, Writing Group of Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; **288**:321–333. RT
- 666 Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Lamberts Q, Suckling JA and the Cochrane HT Study Group. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. Cochrane database of Systematic Reviews 2005, Issue 3. Art No CD004143. DOI 10.1002/14654686.CD004143.pub2. MA
- 667 Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG, Collins P, Daly C, Graham I, Jonsson B, Schenck-Gustafsson K, Tendera M. Cardiovascular disease in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; **27**:994–1005. GL
- 668 Consensus Report: National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; **163**:1689–1712. GL
- 669 Levine RJ, Ewell MG, Hauth JC, Curet LB, Catalano PM, Morris CD, Choudhary G, Sibai BM. Should the definition of preeclampsia include a rise in diastolic blood pressure of ≥ 15 mm Hg to a level >90 mm Hg in association with proteinuria? *Am J Obstet Gynecol* 2000; **183**:787–792. GL
- 670 Staessen JA, Asmar R, De Buyzere M, Imai Y, Parati G, Shimada K, Stergiou G, Redon J, Verdecchia P, Participants of the 2001 Consensus Conference on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. Task Force II: blood pressure measurement and cardiovascular outcome. *Blood Press Monit* 2001; **6**:355–370. GL
- 671 Churchill D, Perry IJ, Beevers DG. Ambulatory blood pressure in pregnancy and fetal growth. *Lancet* 1997; **349**:7–10. OS
- 672 Penny JA, Halligan AW, Shennan AH, Lambert PC, Jones DR, de Swiet M, Taylor DJ. Automated, ambulatory, or conventional blood pressure measurement in pregnancy: which is the better predictor of severe hypertension? *Am J Obstet Gynecol* 1998; **178**:521–526. OS
- 673 Perry IJ, Stewart BA, Brockwell J, Khan M, Davies P, Beevers DG, Luesley DM. Recording diastolic blood pressure in pregnancy. *Br Med J* 1990; **301**:1198.
- 674 Shennan A, Gupta M, Halligan A, Taylor DJ, de Swiet M. Lack of reproducibility in pregnancy of Korotkoff phase IV as measured by mercury sphygmomanometry. *Lancet* 1996; **347**:139–142. OS

- 675 Higgins JR, de Swiet M. Blood pressure measurement and classification in pregnancy. *Lancet* 2001; **357**:131–135.
- 676 Task Force Members, Oakley C, Child A, Lung B, Persbitero P, Tornos, Klein W, Garcia MAA, Blomstrom-Lundqvist C, de Backer G, Dargie H, Deckers J, Flather M, Hradec J, Mazzotta G, Oto A, Parkhomenko A, Silber S, Torbicki A, Trappe H-J, Dean V, Pourmeyrol-Jumeau D. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2003; **24**:761–781. GL
- 677 Moutquin J-M, Garner PR, Burrows RF, Rey E, Helewa ME, Lange IR, Rabkin SW. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 2. Nonpharmacologic management and prevention of hypertensive disorders in pregnancy. *Can Med Assoc J* 1997; **157**:907–919. GL
- 678 Atallah AN, Hofmeyr GJ, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1. Oxford: Update Software, 2000. MA
- 679 Olsen S, Secher NJ, Tabor A, Weber T, Walker JJ, Gluud C. Randomised clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; **107**:382–395. RT
- 680 Knight M, Duley L, Henderson-Smart DJ, King JF. Antiplatelet agents and pre-eclampsia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1. Oxford, Update Software, 2000. MA
- 681 Gilbert JS, Cox LA, Mitchell G, Nijland MJ. Nutrient-restricted fetus and the cardio-renal connection in hypertensive offspring. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2006; **4**:227–237. RV
- 682 Sibai BM, Mabie WC, Shamsa F, Vilnar MA, Anderson GD. A comparison of no medication versus methyldopa or labetalol in chronic hypertension during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; **162**:960–967. RT
- 683 Gruppo di Studio Ipertensione in Gravidanza. Nifedipine versus expectant management in mild to moderate hypertension in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; **105**:718–722. RT
- 684 De Swiet M. Maternal blood pressure and birthweight. *Lancet* 2000; **355**:81–82. RV
- 685 von Dadelszen P, Ornstein MP, Bull SB, Logan AG, Koren G, Magee LA. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 2000; **355**:87–92. MA
- 686 Magee LA, Ornstein MP, von Dadelszen P. Management of hypertension in pregnancy. *Br Med J* 1999; **318**:1332–1336. GL
- 687 Coppage KH, Sibai BM. Treatment of hypertensive complications in pregnancy. *Current Pharm Design* 2005; **11**:749–757. RV
- 688 Lydakis C, Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Atenolol and fetal growth in pregnancies complicated by hypertension. *Am J Hypertension* 1999; **12**:541–547. OS
- 689 The Magpie Trial Collaborative Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; **359**:1877–1890. RT
- 690 Paradisi G, Biaggi A, Savone R, Ianniello F, Tomei C, Caforio L, Caruso A. Cardiovascular risk factors in healthy women with previous gestational hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**:1233–1238. OS
- 691 Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, Sunderland S, Campbell DM, Hannaford P, Smith WC. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *Br Med J* 2003; **326**:845–851. OS
- 692 Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehti J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; **288**:2709–2716. OS
- 693 Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, Pyorala K, Kjekshus J, Pedersen TR, Beere PA, Goto AM, Clearfield M, 4S Group and the AFCAPS/TexCAPS Research Group. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol* 2004; **93**:136–141. OS
- 694 Dekker JM, Girman C, Rhodes T, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM, Heine RJ. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation* 2005; **112**:666–673. OS
- 695 Resnick HE, Jones K, Ruotolo G, Jain AK, Henderson J, Lu W, Howard BV. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic American Indians: the Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2003; **26**:861–867. OS
- 696 Schmidt MI, Duncan BB, Bang H, Pankow JS, Ballantyne CM, Golden SH, Folsom AR, Chambliss LE. Identifying individuals at high risk for diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care* 2005; **28**:2013–2018. OS
- 697 Mulè G, Nardi E, Cottone S, Cusimano P, Volpe V, Piazza G, Mongiovì R, Mezzatesta G, Andronico G, Cerasola G. Influence of metabolic syndrome on hypertension-related target organ damage. *J Intern Med* 2005; **257**:503–513. OS
- 698 Leoncini G, Ratto E, Viazzi F, Vaccaro V, Parodi D, Parodi A, Falqui V, Tomolillo C, Deferrari G, Pontremoli R. Metabolic syndrome is associated with early signs of organ damage in nondiabetic, hypertensive patients. *J Intern Med* 2005; **257**:454–460. OS
- 699 Cuspidi C, Meani S, Fusì V, Severgnini B, Valerio C, Catini E, Leonetti G, Magrini F, Zanchetti A. Metabolic syndrome and target organ damage in untreated essential hypertensives. *J Hypertens* 2004; **22**:1991–1998. OS
- 700 Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Mannarino MR, Savarese G, Pucci G, Franklin SS, Mannarino E. Metabolic syndrome is associated with aortic stiffness in untreated essential hypertension. *Hypertension* 2005; **45**:1978–1982. OS
- 701 de Simone G, Palmieri V, Bella JN, Celentano A, Hong Y, Oberman A, Kitzman DW, Hopkins PN, Arnett DK, Devereux RB. Association of left ventricular hypertrophy with metabolic risk factors: the HyperGEN study. *J Hypertens* 2002; **20**:323–331. OS
- 702 Schillaci G, Pirro M, Pucci G, Mannarino MR, Gemelli F, Siepi D, Vaudo G, Mannarino E. Different impact of the metabolic syndrome on left ventricular structure and function in hypertensive men and women. *Hypertension* 2006; **47**:881–886. OS
- 703 Cuspidi C, Meani S, Fusì V, Valerio C, Catini E, Sala C, Sampieri L, Magrini F, Zanchetti A. Prevalence and correlates of left atrial enlargement in essential hypertension: role of ventricular geometry and the metabolic syndrome: the Evaluation of Target Organ Damage in Hypertension study. *J Hypertens* 2005; **23**:875–882. OS
- 704 Kawamoto R, Tomita H, Oka Y, Kodama A, Kamitani A. Metabolic syndrome amplifies the LDL-cholesterol associated increases in carotid atherosclerosis. *Intern Med* 2005; **44**:1232–1238. OS
- 705 Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Fusì V, Catini E, Sala C, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure, target organ damage and left atrial size in never-treated essential hypertensive individuals. *J Hypertens* 2005; **23**:1589–1595. OS
- 706 Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; **111**:1805–1812. RV
- 707 Nesto R. C-reactive protein, its role in inflammation, Type 2 diabetes and cardiovascular disease, and the effects of insulin-sensitizing treatment with thiazolidinediones. *Diabet Med* 2004; **21**:810–817. RV
- 708 Mancia G, Bousquet P, Elghozi JL, Esler M, Grassi G, Julius S, Reid J, Van Zwieten PA. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. *J Hypertens* 2007; in press. RV
- 709 Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults—the evidence report. National Institutes of Health. *Obes Res* 1998; **2(suppl 6)**:S15–S209S. GL
- 710 Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ, Erdman JW Jr, Kris-Etherton P, Goldberg IJ, Kotchen TA, Lichtenstein AH, Mitch WE, Mullis R, Robinson K, Wyllie-Rosett J, St Jeor S, Suttie J, Tribble DL, Bazzarre TL. AHA Dietary Guidelines: revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation* 2000; **102**:2284–2299. GL
- 711 Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, Berra K, Blair SN, Costa F, Franklin B, Fletcher GF, Gordon NF, Pate RR, Rodriguez BL, Yancey AK, Wenger NK, American Heart Association Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Subcommittee on Physical Activity. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Nutrition, Physical Activity and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity)). *Circulation* 2003; **107**:3109–3116. GL
- 712 Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; **346**:393–403. RT
- 713 Tuomilehti J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M, Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; **344**:1343–1350. RT

- 714 Orchard TJ, Temposa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, Fowler S, Diabetes Prevention Program Research Group. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; **142**:611–619. RT
- 715 Pischeda T, Sharma AM. Use of beta-blockers in obesity hypertension: potential role of weight gain. *Obes Rev* 2001; **2**:275–280. RV
- 716 Jacob S, Rett K, Henriksen EJ. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: do we have to redefine the role of beta-blocking agents? *Am J Hypertens* 1998; **11**:1258–1265. RV
- 717 Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, Lubsen J, Lutiger B, Metra M, Remme WJ, Torp-Pedersen C, Scherlag A, Skene A, Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; **362**:7–13. RT
- 718 Abuissa H, Jones PG, Marso SP, O'Keefe JH Jr. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2005; **46**:821–826. MA
- 719 Rocchini AP. Obesity hypertension, salt sensitivity and insulin resistance. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2000; **10**:287–294. RV
- 720 Bakris G, Molitch M, Hewkin A, Kipnes M, Sarafidis P, Fakouhi K, Bacher P, Sowers J, STAR Investigators. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006; **29**:2592–2597
- 721 Zillich AJ, Garg J, Basu S, Bakris GL, Carter BL. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension* 2006; **48**:219–224. MA
- 722 Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, De Grauw WJ. Alpha-glucosidase inhibitors for people with impaired glucose tolerance or impaired fasting blood glucose. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; **4**:CD005061. RV
- 723 Kuritz TW, Pravener M. Antidiabetic mechanisms of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: beyond the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2004; **22**:2253–2261. RV
- 724 Schupp M, Janke J, Clasen R, Unger T, Kintscher U. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity. *Circulation* 2004; **109**:2054–2057
- 725 DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators; Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, Hanefeld M, Hoogwerf B, Laakso M, Mohan V, Shaw J, Jinman B, Holman RR. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; **368**:1096–1105. RT
- 726 Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Koranyi L, Laakso M, Mokan M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J, PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; **366**:1279–1289. RT
- 727 Sarafidis PA, Nilsson PM. The effects of thiazolidinediones on blood pressure levels - a systematic review. *Blood Press* 2006; **15**:135–150. RV
- 728 Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S, RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005; **365**:1389–1397. RT
- 729 Despres JP, Golay A, Sjostrom L, Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005; **353**:2121–2134. RT
- 730 Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J, RIO-North America Study Group. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; **295**:761–775. RT
- 731 Scheen AJ, Finer N, Hollander P, Jensen MD, Van Gaal LF, RIO-Diabetes Study Group. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes. *Lancet* 2006; **368**:1160–1172. RT
- 732 ClinicalTrials.gov.CRESCENDO: comprehensive rimonabant evaluation study of cardiovascular endpoints and outcomes. December 2005: <http://clinicaltrials.gov/>. RT
- 733 Dehdwania P, Barter P, Carmena R, Fruchart JC, Grundy SM, Haffner S, Kastelein JJ, LaRosa JC, Schachner H, Shepherd J, Waters DD. Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: analysis of the Treating to New Targets study. *Lancet* 2006; **368**:919–928. RT
- 734 Wing RR, Phelan S. Long-term weight loss maintenance. *Am J Clin Nutr* 2005; **82** (Suppl):222S–225S. RV
- 735 Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Michev I, Salerno M, Fusilli V, Severgnini B, Meani S, Magrini F, Zanchetti A. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens* 2001; **19**:2063–2070. OS
- 736 Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, Leung RS, Bradley TD. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001; **19**:2271–2277. OS
- 737 Parati G, Ongaro G, Bonsignore MR, Glavina F, Di Renzo M, Mancia G. Sleep apnoea and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; **11**:201–214. RV
- 738 Narkiewicz K, Wolf J, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Obstructive sleep apnea and hypertension. *Curr Cardiol Rep* 2005; **7**:435–440. RV
- 739 Baguet JP, Narkiewicz K, Mallion JM. Update on hypertension management: obstructive sleep apnea and hypertension. *J Hypertens* 2006; **24**:205–208. RV
- 740 Calhoun DA. Low-dose aldosterone blockade as a new treatment paradigm for controlling resistant hypertension. *J Clin Hypertens* 2007; **9** (Suppl 1):19–24. RV
- 741 Saha C, Eckert GJ, Ambrosius WT, Chun TY, Wagner MA, Zhao Q, Pratt JH. Improvement in blood pressure with inhibition of the epithelial sodium channel in blacks with hypertension. *Hypertension* 2005; **46**:481–487. RT
- 742 Lane DA, Shah S, Beevers DG. Low-dose spironolactone in management of resistant hypertension: a surveillance study. *J Hypertens* 2007; **25**:891–894. OS
- 743 Eide IK, Torjesen PA, Drolsum A, Babovic A, Lilledahl NP. Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment. *J Hypertens* 2004; **22**:2217–2226. OS
- 744 de Leeuw PW, Kroon AA, Scheffers I, Tordoir J, Schmidli, Mohaupt M, Allemann Y, Jordan J, Engeli S, Liebeskind U, Luft FC, Eckert S, Hansky B, Kieval R, Cody R, Rossing M, Irwin E, Peters T. Baroreflex hypertension therapy with a chronically implanted system: preliminary efficacy and safety results from the rheos debut-ht study in patients with resistant hypertension. *J Hypertens* 2006; **24**(Suppl 4): S300. (abstract).
- 745 Isles CG. Malignant hypertension and hypertensive encephalopathy. In: Swales JD, editor. *Textbook of Hypertension*. London: Blackwell Scientific Publications; 1994. pp. 1233–1248. RV
- 746 Davis BA, Crook JE, Vestal RE, Oates JA. Prevalence of renovascular hypertension in patients with grade III or IV hypertensive retinopathy. *N Engl J Med* 1979; **301**:1273–1276. OS
- 747 Lip GY, Beevers M, Beevers G. The failure of malignant hypertension to decline: a survey of 24 years' experience in a multiracial population in England. *J Hypertens* 1994; **12**:1297–1305. OS
- 748 Giese J. Acute hypertensive vascular disease, 2: Studies on vascular reaction patterns and permeability changes by means of vital microscopy and colloidal tracer technique. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1964; **62**:497–515. OS
- 749 Kincaid-Smith P, McMichael J, Murphy EA. The clinical cause and pathology of hypertension with papilloedema. *Quart J Med* 1958; **27**:117–154. OS
- 750 Isles CG, Liu KG, Boulton-Jones M, Cameron H, Lever AF, Murray G, Robertson JWK. Factors influencing mortality in malignant hypertension. *J Hypertens* 1985; **3** (Suppl 3):405–407. OS
- 751 Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Complications and survival of 315 patients with malignant-phase hypertension. *J Hypertens* 1995; **13**:915–924. OS
- 752 Goto AM Jr. Review of primary and secondary prevention trials with lovastatin, pravastatin, and simvastatin. *Am J Cardiol* 2005; **96**:34F–38F. RV
- 753 Clearfield M. Statins and the primary prevention of cardiovascular events. *Curr Atheroscler Rep* 2006; **8**:390–396. RV
- 754 Thavendiranathan P, Bagai A, Brookhart MA, Choudhry NK. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; **166**:2307–2313. MA

- 755 Gorelick PB, Schneck M, Berglund LF, Feinberg W, Goldstone J. Status of lipids as a risk factor for stroke. *Neuroepidemiology* 1997; **16**:107–115. RV
- 756 Heart Protection Study Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; **360**:7–22. RT
- 757 Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gav A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG, PROSPER study group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; **360**:1623–1630. RT
- 758 Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Sillesen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA, Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; **355**:549–559. RT
- 759 The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; **288**:2998–3007. RT
- 760 Sever PS, Dahlöf B, Poultier NR, Wedel H, Beavers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristensson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J, ASCOT investigators. The prevention of coronary events and stroke with atorvastatin in hypertensive subjects with average or below average cholesterol levels. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). *Lancet* 2003; **361**:1149–1158. RT
- 761 Borghi C, Dormi A, Veronesi M, Immordino V, Ambrosioni E. Use of lipid-lowering drugs and blood pressure control in patients with arterial hypertension. *J Clin Hypertens* 2002; **4**:277–285. RV
- 762 Kosoglou T, Statkevich P, Johnson-Levonas AO, Paolini JF, Bergman AJ, Alton KB. Ezetimibe: a review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 2005; **44**:467–494. RV
- 763 Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002; **324**:71–86. MA
- 764 Zanchetti A, Hansson L, Dahlöf B, Julius S, Menard J, Warnold I, Wedel H. Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002; **20**:2301–2307. CT
- 765 Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimmino C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; **364**:331–337. RT
- 766 Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; **352**:1293–1304. RT
- 767 Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; **136**:161–172. MA
- 768 Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; **326**:1419. RV
- 769 Sanmuganathan PS, Ghahramani P, Jackson PR, Wallis EJ, Ramsay LE. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomised trials. *Heart* 2001; **85**:265–271. MA
- 770 Zanchetti A, Hansson L, Leonetti G, Rahn KH, Ruilope L, Warnold I, Wedel H. Low-dose aspirin does not interfere with the blood pressure-lowering effects of antihypertensive therapy. *J Hypertens* 2002; **20**:1015–1022. RT
- 771 Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; **339**:229–234. OS
- 772 Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; **16**:434–444. OS
- 773 Knowler WC, Sartor G, Melander A, Schersten B. Glucose tolerance and mortality, including a substudy of tolbutamide treatment. *Diabetologia* 1997; **40**:680–686. OS
- 774 Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N Engl J Med* 2000; **342**:905–912. OS
- 775 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; **352**:837–853. RT
- 776 Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003; **290**:486–494. RT
- 777 Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; **348**:383–393. RT
- 778 The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; **329**:977–986. RT
- 779 Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B, Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; **353**:2643–2653. CT
- 780 Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, Pyörälä K, Pyorala M, Forhan A, Eschwege E. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in 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
- 781 European Diabetes Policy Group 1999. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Med* 1999; **16**:716–730. GL
- 782 ADVANCE trial study group Rationale and design of the ADVANCE study: a randomised trial of blood pressure lowering and intensive glucose control in high-risk individuals with type 2 diabetes mellitus. Action in Diabetes and Vascular Disease: PreterAx and DiamicroN Modified-Release Controlled Evaluation. *J Hypertens* 2001; **19(Suppl)**:S21–S28. RT
- 783 Campos C, Segura J, Rodicio JL. Investigations in secondary hypertension: renal disease. In: Zanchetti A, Hansson L, Rodicio JL, editors. *Hypertension*. London: McGraw Hill International; 2001. pp. 119–126. RV
- 784 Keane WF, Eknoyan G. Proteinuria, albuminuria, risk assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1998; **33**:1004–1010. GL
- 785 Köler H, Wandel E, Brunck B. Acanthocyturia – a characteristic marker for glomerular bleeding. *Kidney Int* 1991; **40**:115–120. OS
- 786 Elliott WJ. Secondary hypertension: renovascular hypertension. In: Black h & Elliott WG (eds). *Hypertension: a Companion to Braunwald's Heart Disease*. Saunders Elsevier 2007, pp 93–105. RV
- 787 Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001; **344**:431–442. RV
- 788 Krumme W, Blum U, Schwertfeger E, Flügel P, Höllsttin F, Schollmeyer P, Rump LC. Diagnosis of renovascular disease by intra- and extrarenal Doppler scanning. *Kidney Int* 1996; **50**:1288–1292. OS
- 789 Vasbinder BGC, Nelemans PJ, Kessels AGH, Kroon AA, De Leeuw PW, van Engelshoven JMA. Diagnostic tests for renal artery stenosis in patients suspected of having renovascular hypertension: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2001; **135**:401–411. MA
- 790 Bruce GH. Intervention for renal artery stenosis: endovascular and surgical roles. *J Hypertens* 2005; **23** (Suppl 3):S23–S29. RV
- 791 Aurell M, Jensen G. Treatment of renovascular hypertension. *Nephron* 1997; **75**:373–383. RV
- 792 Plouin PF, Chatellier G, Darne B, Raynaud A. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. Essai Multicentrique Medicaments vs Angioplastie (EMMA) Study Group. *Hypertension* 1998; **31**:823–829. RT
- 793 Webster J, Marshall F, Abdalla M, Dominicak A, Edwards R, Isles CG, Loose H, Main J, Padfield P, Russell IT, Walker B, Watson M, Wilkinson R. Randomised comparison of percutaneous angioplasty vs continued medical therapy for hypertensive patients with atherosomatous renal artery stenosis. Scottish and Newcastle Renal Artery Stenosis Collaborative Group. *J Hum Hypertens* 1998; **12**:329–335. OS
- 794 van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, Derkx FH, Deinum J, Postma CT, Dees A, Woittiez AJ, Bartelink AK, Man in 't Veld AJ, Schalekamp MA. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 2000; **342**:1007–1014. OS

- 795 Nordmann AJ, Woo K, Parkes R, Logan AG. Balloon angioplasty or medical therapy for hypertensive patients with atherosclerotic renal artery stenosis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2003; **114**:44–50. MA
- 796 Reisch N, Peczkowska M, Januszewicz A, Neumann HP. Pheochromocytoma: presentation, diagnosis and treatment. *J Hypertens* 2006; **24**:2331–2339. RV
- 797 Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, Young WF Jr. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88**:553–558. OS
- 798 Bravo EL. Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis and treatment of pheochromocytoma. *Endocrine Rev* 1994; **15**:356–368. RV
- 799 Goldstein DS, Eisenhofer G, Flynn JA, Wand G, Pacak K. Diagnosis and localization of pheochromocytoma. *Hypertension* 2004; **43**:907–910. RV
- 800 Sjoberg RJ, Simcic KJ, Kidd GS. The clonidine suppression test for pheochromocytoma. A review of its utility and pitfalls. *Arch Intern Med* 1992; **152**:1193–1197. RV
- 801 Ilias I, Pacak K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**:479–491. RV
- 802 Giménez O, Koch CA, Januszewicz A, Opocher G, Neumann HP. The genetic basis of pheochromocytoma. *Front Horm Res* 2004; **31**:45–60. RV
- 803 Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Ganzaroli C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mallamaci F, Mannelli M, Mattarello MJ, Moretti A, Palumbo G, Parenti G, Porteri E, Sempicini A, Rizzoni D, Rossi E, Boscaro M, Pessina AC, Mantero F, PAPY Study Investigators. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; **48**:2293–2300. OS
- 804 Stowasser M, Gordon RD, Gunasekera TG, Cowley DC, Ward G, Archibald C, Smithers BM. High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after 'non-selective' screening of hypertensive patients. *J Hypertens* 2003; **21**:2149–2157. OS
- 805 Bravo EL, Tarazi RC, Dustan HP, Fouad FM, Textor SC, Gifford RW, Vaidt DG. The changing clinical spectrum of primary aldosteronism. *Am J Med* 1983; **74**:641–651. RV
- 806 Ganguly A. Primary aldosteronism. *N Engl J Med* 1998; **339**:1828–1834. RV
- 807 Kaplan NM. The current epidemic of primary aldosteronism: causes and consequences. *J Hypertens* 2004; **22**:863–869. RV
- 808 Gordon RD, Stowasser M, Tunney TJ, Klemm SA, Rutherford JC. High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1994; **21**:315–318. OS
- 809 Lins PE, Adamson U. Plasma aldosterone-plasma renin activity ratio. A simple test to identify patients with primary aldosteronism. *Acta Endocrinol* 1986; **113**:564–569. OS
- 810 Pimenta E, Calhoun DA. Primary aldosteronism: diagnosis and treatment. *J Clin Hypertens* 2006; **8**:887–893. RV
- 811 Phillips JL, Walther MM, Pezzullo JC, Rayford W, Choyke PL, Berman AA, Linehan WM, Doppman JL, Gill Jr JR Jr. Predictive value of preoperative tests in discriminating bilateral adrenal hyperplasia from an aldosterone-producing adrenal adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**:4526–4533. OS
- 812 Bravo EL. Secondary Hypertension: Mineralocorticoid excess states. In: Black HR, Elliott WJ, editors. *Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart diseases*. Amsterdam: Saunders-Elsevier; 2007. pp. 106–118. RV
- 813 Krum H, Gilbert RE. Novel therapies blocking the renin-angiotensin-aldosterone system in the management of hypertension and related disorders. *J Hypertens* 2007; **25**:25–35. RV
- 814 Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet* 2006; **367**:1605–1617. RV
- 815 Findling JW, Raff H. Cushing's Syndrome: important issues in diagnosis and management. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**:3746–3753. RV
- 816 Strollo PJ Jr, Rogers RM. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 1996; **334**:99–104. RV
- 817 Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *Br Med J* 2000; **320**:479–482. OS
- 818 Grote L, Ploch T, Heitmann J, Knaack L, Penzel T, Peter JH. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for systemic hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; **160**:1875–1882. OS
- 819 Parati G, Bilo G, Lombardi C, Mancia G. Secondary hypertension: Sleep Apnea. In: Black HR, Elliott WJ, editors. *Hypertension: A companion to Braunwald's Heart diseases*. Amsterdam: Saunders-Elsevier; 2007. pp. 134–143. RV
- 820 Australian National Health and Medical Research Council Dietary Salt Study Management Committee. Fall in blood pressure with modest reduction in dietary salt intake in mild hypertension. *Lancet* 1989; **i**:399–402. RT
- 821 Port K, Palm K, Viigimaa M. Daily usage and efficiency of remote home monitoring in hypertensive patients over a one-year period. *J Telemed Telecare* 2005; **11** (Suppl 1):34–36. OS
- 822 Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2004; **22**:11–19. RV
- 823 Burt VL, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D, Whelton P, Brown C, Roccella EJ. Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the adult US population. Data from the Health Examination Surveys, 1960 to 1991. *Hypertension* 1995; **26**:60–69. OS
- 824 Amar J, Chamontin B, Genes N, Cantet C, Salvador M, Cambou JP. Why is hypertension so frequently uncontrolled in secondary prevention? *J Hypertens* 2003; **21**:1199–1205. OS
- 825 Mancia G, Ambrosioni E, Agabiti-Rosei E, Leonetti G, Trimarco B, Volpe M. Blood pressure control and risk of stroke in untreated and treated hypertensive patients screened from clinical practice: results of the ForLife study. *J Hypertens* 2005; **23**:1575–1581. OS

This is a translation of the original English version of 2007 *Guidelines for the Management of Arterial Hypertension* which appeared in *Journal of Hypertension* 2007; 25(6): 1105-1187 published by Lippincott Williams & Wilkins who cannot be held responsible for any errors made during translation.



Lippincott
Williams & Wilkins
a Wolters Kluwer business

Reprinted in Spain