

# Protocolo de Tratamiento de la Hipertensión de la Organización Mundial de la Salud-Sociedad Internacional de Hipertensión 1999

## [Subcomité de Protocolos](#)

***Título reducido:*** Protocolo de Tratamiento de la Hipertensión 1999

***Cita bibliográfica:*** Chalmers J et al. WHO-ISH Hypertension Guidelines Committee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens*, 1999, 17:151-185.

*El presente Protocolo fue elaborado por el Subcomité de Protocolos del Comité Coordinador de la Hipertensión Leve de la Organización Mundial de la Salud-Sociedad Internacional de Hipertensión (WHO-ISH), cuyos miembros se relacionan al final del artículo. Este protocolo representa la cuarta revisión de los Protocolos WHO-ISH y se finalizó tras su presentación y discusión en el 7º Congreso sobre Hipertensión WHO-ISH, Fukuoka, Japón, 29 Sept-1 Oct de 1998. La versión anterior del Protocolo se publicó en Bull WHO 1993,71:503-517 y J Hypertens 1993,11:905-918.*

## Índice

### [1. Introducción](#)

#### [1.1. Ámbito de aplicación y objetivo del Protocolo](#)

### [2. Determinantes de Riesgo de Enfermedad Cardiovascular en Pacientes Hipertensos](#)

#### [2.1. Efectos de la tensión arterial sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular](#)

- [2.1.1. Accidente cerebrovascular](#)
- [2.1.2. Cardiopatía coronaria](#)
- [2.1.3. Insuficiencia cardíaca y nefropatía](#)
- [2.1.4. Recurrencia de eventos cardiovasculares](#)
- [2.1.5. Presión del pulso y distensibilidad arterial](#)

#### [2.2. Efectos de otros factores de riesgo sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular](#)

- [2.2.1. Edad](#)
- [2.2.2. Sexo](#)
- [2.2.3. Enfermedad cardiovascular previa](#)
- [2.2.4. Nefropatía y microalbuminuria](#)
- [2.2.5. Diabetes, hiperinsulinemia e hiperglucemia](#)
- [2.2.6. Tabaco](#)
- [2.2.7. Lípidos y lipoproteínas](#)
- [2.2.8. Obesidad](#)
- [2.2.9. Fibrinógeno](#)
- [2.2.10. Alcohol](#)

- [2.2.11. Ejercicio físico](#)
- [2.2.12. Tratamiento hormonal sustitutivo](#)
- [2.2.13. Status socioeconómico](#)
- [2.2.14. Raza](#)
- [2.2.15. Factores geográficos](#)
- [2.2.16. Otros factores de riesgo](#)

### **3. Acciones para Reducir el Riesgo Cardiovascular en Pacientes Hipertensos**

#### *3.1. Efectos de los tratamientos hipotensores sobre la mortalidad y la morbilidad por enfermedad cardiovascular*

- [3.1.1. Ensayos de regímenes basados en diuréticos y beta-bloqueantes](#)
- [3.1.2. Ensayos de otros regímenes terapéuticos](#)
- [3.1.3. Ensayos con diferentes objetivos de tensión arterial](#)

#### *3.2. Efectos de los tratamientos hipotensores sobre el resultado de otras enfermedades importantes*

#### *3.3. Eficacia del manejo de la hipertensión aportada por la práctica comunitaria*

- [3.3.1. Control de la tensión arterial](#)
- [3.3.2. Control del riesgo cardiovascular](#)

#### *3.4. Efectos de la modificación de otros factores de riesgo sobre la mortalidad y la morbilidad por enfermedad cardiovascular*

- [3.4.1. Abandono del hábito tabáquico](#)
- [3.4.2. Disminución del colesterol](#)
- [3.4.3. Tratamiento de la diabetes](#)
- [3.4.4. Tratamiento antiagregante](#)
- [3.4.5. Otros factores](#)

### **4. Evaluación Clínica**

#### *4.1. Anamnesis*

#### *4.2. Exploración física*

#### *4.3. Determinación de la tensión arterial*

- [4.3.1. Determinación de la tensión arterial en la consulta o en la clínica](#)
- [4.3.2. Determinación de la tensión arterial en domicilio o ambulatoria](#)

#### *4.4. Pruebas de laboratorio*

#### *4.5. Definición y clasificación de la hipertensión*

#### *4.6. Estratificación de los pacientes por el nivel absoluto de riesgo cardiovascular*

- [4.6.1. Grupo de bajo riesgo](#)
- [4.6.2. Grupo de riesgo moderado](#)
- [4.6.3. Grupo de alto riesgo](#)

4.6.4. Grupo de muy alto riesgo

**5. Tratamiento**

5.1. Objetivos del tratamiento

5.2. Estrategia de tratamiento

5.3. Medidas sobre los estilos de vida

5.3.1. Abandono del hábito tabáquico

5.3.2. Reducción de peso

5.3.3. Moderación en el consumo de alcohol

5.3.4. Reducción en la ingesta de sal

5.3.5. Cambios alimenticios complejos

5.3.6. Aumento del ejercicio físico

5.3.7. Factores psicológicos y estrés

5.3.8 Otras medidas

5.4. Tratamiento farmacológico para disminuir la tensión arterial

5.4.1. Principios de la farmacoterapia

5.4.2. Inicio de la farmacoterapia

5.4.3. Elección de los medicamentos antihipertensivos

5.4.3.1. Diuréticos

5.4.3.2. Beta-bloqueantes

5.4.3.3. Inhibidores de la ECA (IECA)

5.4.3.4. Antagonistas del calcio

5.4.3.5. Antagonistas de la angiotensina II

5.4.3.6. Alfa-bloqueantes

5.4.3.7. Otros fármacos

5.5. Educación sanitaria al paciente y cumplimiento del paciente con el tratamiento

5.6. Hipertensión refractaria

5.7. Otros fármacos

5.7.1. Antiagregantes plaquetarios

5.7.2. Hipocolesterolemiantes

5.8. Seguimiento

**6. Grupos de Población Especiales**

6.1. Minorías étnicas y regiones de alto riesgo

6.2. Mujeres embarazadas

6.3. Personas ancianas

[6.4. Personas con enfermedad cerebrovascular o cardiaca coexistente](#)

[6.4.1. Enfermedad cerebrovascular](#)

[6.4.2. Cardiopatía coronaria](#)

[6.4.3. Insuficiencia cardiaca congestiva](#)

[6.5. Personas con nefropatía](#)

[6.6. Personas con diabetes mellitus](#)

**7. Puesta en marcha**

**8. Investigación Futura**

[8.1. Tensión arterial y enfermedad cardiovascular en los países en desarrollo](#)

[8.2. Métodos alternativos de determinación de la tensión arterial y distensibilidad arterial](#)

[8.3. Disminución de las cifras de tensión arterial en pacientes de alto riesgo](#)

[8.4. Mayor y menor disminución de las cifras de tensión arterial](#)

[8.5. Evaluación de otros resultados alternativos](#)

[8.6. Actuaciones conjuntas para la prevención de la enfermedad cardiovascular](#)

[8.7. Efectos de los nuevos fármacos antihipertensivos](#)

[8.8. Tratamiento antihipertensivo dirigido genéticamente](#)

**9. Agradecimientos**

**10. Bibliografía**

# 1. Introducción

El presente Protocolo llega en un momento críticamente importante en todo el mundo para el manejo de la hipertensión y la prevención de los trastornos cardiovasculares asociados. Durante la segunda mitad del siglo XX hemos asistido a una disminución progresiva de la mortalidad cardiovascular en Norteamérica, Europa occidental, Japón y Australasia<sup>1</sup>. Al mismo tiempo, el control de la hipertensión en estas zonas ha mejorado considerablemente. Por ejemplo, los Estudios de los Exámenes de Salud en los EE.UU. han demostrado que mientras que en 1976-80 el 10% de los hipertensos habían disminuido sus cifras por debajo de 140/90 mmHg, en 1988-91 esta proporción aumentó hasta el 27%<sup>2</sup>. Por otro lado es importante hacer notar que esto deja a alrededor del 70% de los hipertensos con un mal control (o sin ningún tratamiento), como se ha notificado en muchos otros países<sup>3</sup>, y que hay signos preocupantes de que esa proporción se haya estabilizado o incluso, en algunos casos, haya disminuido. En el Reino Unido, un reciente estudio indicaba que sólo el 6% de los hipertensos habían disminuido sus cifras por debajo de 140/90 mmHg<sup>4</sup>. También en los EE.UU. hay evidencia reciente de que las tasas de mortalidad ajustadas por edad por accidente cerebrovascular (ACV) han aumentado ligeramente y de que se ha enlentecido la velocidad de disminución de la mortalidad por cardiopatía coronaria (CC). Además, como resultado del envejecimiento de la población en la mayoría de los países desarrollados, el número total de casos de ACV y CC aumentan o se mantienen, incluso hasta en los países que siguen experimentando caídas en las tasas específicas ajustadas por edad.

Aún más preocupante es el rápido desarrollo de la "segunda ola" de la epidemia de enfermedades cardiovasculares que ahora se está extendiendo por los países en desarrollo y los antiguos países socialistas. Es evidente que la mortalidad y la incapacidad por CC y ACV están aumentando tan rápidamente en estas partes del mundo que serán la primera y cuarta causas mundiales de mortalidad respectivamente en el año 2020<sup>5</sup>. Debido al papel central de la hipertensión en la patogénesis tanto de la

CC como del ACV, está claro que uno de los mayores retos al que se enfrentan las autoridades sanitarias y los médicos es el control de la hipertensión por todo el mundo, tanto en los pacientes de forma individual como a escala comunitaria.

### ***1.1. Ámbito de aplicación y objetivo del Protocolo***

El presente protocolo fue realizado con el ánimo de guiar a los médicos responsables de la atención a los pacientes con hipertensión. Se complementa con un conjunto acompañante de "Protocolos de Práctica" para médicos de atención primaria y otros médicos que dan asistencia a los pacientes hipertensos en distintos países del mundo. El Protocolo de 1999 vuelve otra vez a centrarse en el manejo de los pacientes con hipertensión "moderada", ya que suele haber incertidumbre entre los clínicos y entre los planificadores sobre el manejo de esta situación. Dado que los determinantes de enfermedad cardiovascular en los pacientes hipertensos son básicamente multifactoriales, este Protocolo ofrece recomendaciones para la reducción de riesgo mediante la disminución de las cifras tensionales, en un contexto que reconoce la importancia de las estrategias de manejo de otros factores de riesgo que afectan con frecuencia a los individuos con hipertensión.

El Protocolo no se ocupa del manejo de formas más graves de hipertensión excepto en términos generales, ni del manejo de pacientes con formas secundarias de hipertensión. Además, este Protocolo tampoco se ocupa de la prevención primaria ni del control de la hipertensión en el ámbito comunitario. Estas estrategias, que son tratadas en cualquier otro sitio<sup>6</sup>, son complementarias de la estrategia clínica que es en lo que se ocupa este Informe.

#### ***Cuadro 1. El Protocolo de 1999***

- Este protocolo ofrece recomendaciones basadas en la interpretación conjunta de expertos del Subcomité de Protocolos WHO-ISH de la evidencia disponible obtenida a partir de estudios epidemiológicos y ensayos clínicos.
- El objetivo principal es ofrecer información equilibrada para servir como guía al clínico, en vez de dar reglas rígidas que coartarían su capacidad de juicio sobre el manejo de pacientes concretos que diferirán en sus características personales, médicas, sociales, étnicas y culturales.
- El Protocolo WHO-ISH está escrito para una audiencia mundial de comunidades que difieren mucho en la naturaleza de su sistema sanitario y en la disponibilidad de recursos.
- Esperamos que lo usen expertos nacionales y continentales como base para la elaboración de recomendaciones diseñadas de forma específica para el manejo de los pacientes de sus ámbitos geográficos.

## **2. Determinantes de Riesgo de Enfermedad Cardiovascular en Pacientes Hipertensos**

De todos es conocido que en los países occidentales el ACV, la CC y otras enfermedades cardiovasculares frecuentes, como la insuficiencia cardiaca, tienen múltiples determinantes. Los predictores conocidos fundamentales de estas enfermedades se describen sucintamente en esta sección. Su capacidad predictora de enfermedad cardiovascular no es tan bien conocida en otras comunidades, aunque evidencias recientes provenientes de poblaciones del este de Asia sugieren que para la tensión arterial y para la colesterolemia puede haber relaciones similares en el Este y en el Oeste<sup>7</sup>. Se dispone de muy poca evidencia sobre los determinantes de las enfermedades cardiovasculares frecuentes en otras grandes poblaciones como las de África subsahariana, India o Sudamérica.

### ***2.1. Efectos de la tensión arterial sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular***

#### **2.1.1. Accidente cerebrovascular**

Las cifras de tensión arterial, tanto sistólica como diastólica, se han mostrado relacionadas de forma positiva y continua con el riesgo de ACV en un amplio rango de

niveles en poblaciones tanto del hemisferio occidental como del oriental<sup>7,8</sup>. Entre personas sobre todo de mediana edad, unas cifras usuales 5 mmHg más bajas de tensión arterial diastólica (TAD) de forma prolongada se mostraron asociadas con un riesgo de ACV un 35-40% más bajo, sin identificarse un nivel inferior por debajo del cual el riesgo de ACV ya no seguía bajando. La pendiente de la asociación parece disminuir algo al aumentar la edad<sup>9</sup>; no obstante, como la incidencia de ACV aumenta también rápidamente con la edad (ver más adelante), los ancianos siguen padeciendo la gran mayoría de las enfermedades cardiovasculares asociadas con la hipertensión. Las cifras de tensión se relacionan positivamente con la hemorragia cerebral y el infarto cerebral, aunque la asociación parece ser un poco más fuerte para la hemorragia que para el infarto<sup>7</sup>.

### ***Cuadro 2 Hipertensión y Tensión Normal***

- Las cifras de tensión están relacionadas de forma mantenida con los riesgos de enfermedad cardiovascular, por lo que la definición de hipertensión es arbitraria.
- Muchas enfermedades asociadas con la tensión arterial aparecen en individuos que generalmente serían considerados "normotensos".
- La mayor parte de la evidencia sobre beneficios y riesgos de la disminución de las cifras tensionales proviene de estudios en pacientes seleccionados por tener hipertensión.
- No está claro si las estimaciones del efecto del tratamiento obtenidas de ensayos en hipertensos pueden extrapolarse a individuos con cifras de tensión más bajas.
- Hay razones de peso para suponer que los pacientes de alto riesgo sin hipertensión pueden beneficiarse de la disminución de sus cifras de tensión y hace falta que se pongan en marcha ensayos para investigar esta posibilidad.

## **2.1.2. Cardiopatía coronaria**

Las cifras de tensión también han mostrado una asociación positiva mantenida con casos de CC importante (muerte por CC o infarto de miocardio no mortal)<sup>8</sup>. La fuerza de esta asociación es de casi dos tercios de la del ACV, y parece ser similar en un amplio rango de cifras de tensión, que incluye a individuos tanto hipertensos como normotensos. Igualmente, no se ha identificado ningún valor por debajo del cual el riesgo ya no disminuye.

## **2.1.3. Insuficiencia cardíaca y nefropatía**

Tanto el riesgo de insuficiencia cardíaca como el de nefropatía han mostrado relación con las cifras de tensión arterial, aunque la magnitud de estas relaciones son menos conocidas que las del ACV y la CC. No obstante, existe evidencia de que los pacientes con antecedentes de hipertensión arterial tienen un riesgo al menos seis veces mayor de insuficiencia cardíaca que el de las personas sin esos antecedentes<sup>10</sup>, y que cada 5 mmHg menos de cifras de TAD se asocian con un riesgo al menos una cuarta parte menor de nefropatía terminal<sup>11</sup>.

## **2.1.4. Recurrencia de eventos cardiovasculares**

En personas con antecedentes de enfermedad cerebrovascular o infarto de miocardio previo, se han notificado asociaciones tanto lineales<sup>12,13,14</sup> como no lineales (forma de "J")<sup>15,16</sup> entre las cifras de tensión arterial y el riesgo de recurrencia. No obstante, las asociaciones en los pacientes con enfermedad cardiovascular previa

están sujetas a confusión como consecuencia de los efectos de la enfermedad(o su tratamiento) sobre la tensión arterial y, de forma independiente, sobre el riesgo de recurrencia. Los estudios que han intentado controlar esta confusión (bien excluyendo a los pacientes con enfermedad más grave o bien excluyendo los eventos recurrentes a corto plazo) han demostrado de forma constante asociaciones positivas mantenidas entre las cifras de tensión arterial y el riesgo a largo plazo de recurrencia de ACV y CC<sup>12,13,14</sup>.

### **2.1.5. Presión del pulso y distensibilidad arterial**

Hay evidencia de que la presión del pulso (la diferencia entre la tensión arterial sistólica y la diastólica) también está asociada de forma positiva con gran variedad de enfermedades cardiovasculares<sup>17,18</sup>. Aunque sigue habiendo incertidumbre sobre si la presión del pulso predice el riesgo de enfermedad de forma independiente a las tensiones sistólica o diastólica. La presión del pulso es un índice de la distensibilidad arterial. Aunque existen razones teóricas para suponer que la distensibilidad arterial es un factor predictivo independiente del riesgo de enfermedad cardiovascular<sup>19-22</sup> aún no hay datos suficientes para demostrar esta asociación.

## **2.2. Efectos de otros factores de riesgo sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular**

### **2.2.1. Edad**

En la mayoría de las poblaciones, los riesgos de enfermedad cardiovascular aumentan a medida que aumenta la edad. Por ejemplo, en varones Británicos con edades entre 45 y 74 años, hay un aumento de 3-4 veces en la mortalidad por ACV y por CC cada década<sup>23</sup>. Este potente efecto de la edad sobre el riesgo de enfermedad tiene consecuencias importantes sobre los efectos de la tensión arterial y otros factores de riesgo en la aparición de la enfermedad. Concretamente, aunque los efectos relativos de algunos factores de riesgo disminuyen a medida que avanza la edad, los efectos absolutos de estos factores de riesgo *aumentan* característicamente con la edad debido a un riesgo basal de enfermedad cardiovascular más alto en la gente de mayor edad.

### **2.2.2. Sexo**

En la mayoría de edades, los riesgos de enfermedades cardiovasculares son mayores en varones que en mujeres, aunque esta diferencia disminuye a medida que aumenta la edad y es mayor para la CC que para el ACV. Por ejemplo, en los EE.UU. para edades entre 34 y 74 años, los riesgos de muerte por ACV son un 30% más altos en varones que en mujeres, mientras que los de CC son 2-3 veces más altos en varones<sup>23</sup>. Después de los 75 años, los riesgos de muerte por ACV y CC son similares en varones y mujeres.

### **2.2.3. Enfermedad cardiovascular previa**

Los antecedentes personales de enfermedad cardiovascular clínicamente manifiesta son un predictor particularmente importante del riesgo posterior de eventos cardiovasculares importantes. Los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, suelen tener tasas de mortalidad de un 10% ó más al año<sup>24</sup>. Los pacientes con historia de ACV o TIA, tienen riesgos de ACV del 3 al 5% ó más al año<sup>25</sup>, y el riesgo de otros eventos cardiovasculares importantes supone al menos otro punto en el porcentaje. Los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio o angina inestable tienen una incidencia anual de recurrencia de infarto o muerte por CC del 4% ó más<sup>26</sup> y el riesgo de otros eventos cardiovasculares importantes supone uno o dos puntos más en el porcentaje.

Las manifestaciones subclínicas de enfermedad cardiovascular en pacientes asintomáticos también pueden ser importantes predictores del riesgo posterior. Por ejemplo, aparecen altas tasas de eventos clínicos importantes (1% anual) en pacientes con disfunción significativa del ventrículo izquierdo<sup>27</sup>, presencia de ondas Q en el ECG<sup>28</sup>, o evidencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo en el ECG<sup>29</sup>. La evidencia de hipertrofia ventricular izquierda en la ecocardiografía<sup>30</sup> o de arteriosclerosis de la carótida<sup>31,32</sup> también se asocian con riesgos más altos de enfermedades cardiovasculares.

### **2.2.4. Nefropatía y microalbuminuria**

La nefropatía con aumento de la creatinina plasmática y proteinuria es un importante predictor no sólo de insuficiencia renal sino también de eventos cardiovasculares importantes<sup>33,34</sup>. Aunque la mayoría de los tipos de nefropatía se asocian con un mayor riesgo, la nefropatía diabética parece conferir el riesgo más alto<sup>35</sup>. Característicamente, el riesgo de CC en pacientes con nefropatía terminal (independientemente de su etiología) es tan alto como el de los pacientes con antecedentes personales de CC. En los diabéticos sin nefropatía evidente, se ha observado que la microalbuminuria está asociada con un aumento de 2-3 veces en el riesgo de

### 2.2.5 Diabetes, hiperinsulinemia e hiperglucemia

La diabetes –tanto insulín dependiente como no insulín dependiente– aumenta los riesgos de CC y ACV isquémico<sup>37,38</sup>, así como el riesgo de nefropatía. En conjunto, la diabetes aumenta característicamente los riesgos relativos de muerte por CC y por ACV casi 3 veces. Además, en las personas sin diabetes, se ha observado que el riesgo de CC está relacionado de forma directa y mantenida con los niveles plasmáticos de insulina<sup>39</sup> y de glucosa<sup>40</sup>.

#### *Cuadro 3 Contribución de la Tensión Arterial y Otros Factores al Riesgo de Enfermedad Cardiovascular*

- En los pacientes con hipertensión moderada, las diferencias en los riesgos de enfermedad cardiovascular están determinados no sólo por las cifras de tensión arterial, sino también por la presencia y la magnitud de otros factores de riesgo.
- Por ejemplo, un varón de 65 años con diabetes, antecedentes personales de TIA, y una tensión arterial de 145/90 mmHg tendrá un riesgo anual de evento cardiovascular importante más de **20 veces mayor** que un varón de 40 años con la misma tensión arterial pero sin diabetes ni antecedentes personales de enfermedad cardiovascular.
- Por el contrario, un varón de 40 años con una tensión arterial de 170/105 mmHg tendrá un riesgo de evento cardiovascular importante casi 2-3 veces mayor que un varón de la misma edad con una tensión arterial de 145/90 mmHg y con niveles similares de otros factores de riesgo.
- Por lo tanto las diferencias en el nivel absoluto de riesgo cardiovascular entre pacientes con hipertensión con frecuencia estarán determinadas en mayor magnitud por otros factores de riesgo que por las cifras de tensión arterial.

### 2.2.6 Tabaco

El consumo de tabaco aumenta el riesgo de CC y de ACV isquémico en todas las edades, aunque tiene especial importancia en las personas más jóvenes<sup>41</sup>. En varones de menos de 65 años, se ha observado que el tabaco aumenta el riesgo de muerte cardiovascular en 2 veces, mientras que en varones de 85 ó más años, se observó que el riesgo aumentaba un 20%. Además de estos efectos del tabaco sobre las enfermedades cardiovasculares, el tabaco también aumenta el riesgo de gran variedad de enfermedades no cardiovasculares, sobre todo respiratorias y neoplásicas.

### 2.2.7. Lípidos y lipoproteínas

Los niveles elevados tanto del colesterol total como del LDL se asocian con un aumento del riesgo de CC<sup>42</sup>. Los riesgos relativos parecen disminuir al aumentar la edad, aunque los riesgos absolutos siguen creciendo. Se ha observado en varones de 40 años que una cifra de colesterol total 0,6 mmol/l (23,2 mg/dl) más baja está asociada con un riesgo de CC un 54% más bajo, mientras que la misma reducción de las cifras en varones de 70 años se asoció con un riesgo un 20% más bajo. El efecto del colesterol HDL sobre el riesgo de CC no parece estar relacionado con la edad; cada aumento de 0,03 mmol/l (1,2 mg/dl) en el colesterol HDL parece asociarse con una reducción de al menos un 3% en el riesgo de CC<sup>43</sup>. Todavía no está claro si existe un efecto independiente de las cifras de triglicéridos en el riesgo



### **2.2.8. Obesidad**

El aumento del índice de masa corporal (IMC: kg/m<sup>2</sup>) se asocia con mayor riesgo de CC. Comparados con varones delgados, en los varones con un IMC de 25-29 se ha observado un 70% de aumento en el riesgo de CC mientras que los varones con un IMC de 29-33 tienen casi 3 veces más riesgo de CC<sup>44</sup>. La fuerza de esta asociación parece declinar con la edad. El riesgo asociado con la obesidad puede deberse en parte al aumento de la tensión arterial, aunque también puede deberse a la disminución del colesterol HDL y al aumento de insulina y glucosa<sup>45,46</sup>.

### **2.2.9. Fibrinógeno**

Las cifras plasmáticas de fibrinógeno se asocian de forma positiva con el riesgo de CC y ACV isquémico. En varios estudios, los individuos con cifras de fibrinógeno en el tercil más alto tenían riesgos de CC alrededor de dos veces más elevados que los individuos con cifras de fibrinógeno en el tercil más bajo<sup>47,48</sup>.

### **2.2.10. Alcohol**

El riesgo de CC parece estar reducido entre los consumidores habituales de alcohol (1-3 unidades estándar al día)<sup>49</sup>. En general, los consumidores diarios de alcohol tienen un riesgo un 30-40% más bajo de muerte por CC que los no bebedores<sup>50</sup>. No obstante, el consumo de mayores cantidades de alcohol puede causar otros trastornos cardiacos y se asocia con mayor riesgo de ACV<sup>51</sup> (sobre todo después de beber hasta la embriaguez), así como con cifras más elevadas de la tensión arterial y riesgos más elevados de distintas enfermedades y lesiones no vasculares.

### **2.2.11. Ejercicio físico**

El ejercicio físico aeróbico frecuente reduce el riesgo de CC. Se ha observado que las personas que realizan alrededor de 20 minutos diarios de ejercicio de una intensidad entre ligera y moderada tienen un riesgo casi un 30% más bajo de muerte por CC que los individuos sedentarios<sup>52</sup>. Estos beneficios podrían deberse en parte a los efectos hipotensores del ejercicio, aunque también podrían estar involucrados otros factores metabólicos que pudieran verse activados por el ejercicio, como el aumento del colesterol HDL<sup>53</sup>.

### **2.2.12. Tratamiento hormonal sustitutivo**

En estudios realizados en países occidentales, el uso de tratamiento hormonal sustitutivo (THS) ha mostrado asociación con riesgos un 30-50% más bajos de CC en mujeres postmenopáusicas<sup>54</sup>. No está claro si esta asociación es el reflejo de un efecto protector real del THS o de la selección de mujeres de bajo riesgo para el THS. Los resultados de un ensayo reciente del THS en mujeres con CC no pudieron demostrar ningún efecto protector del THS en la recurrencia de CC<sup>55</sup>.

### **2.2.13. Status socioeconómico**

El status socioeconómico –valorado por la educación, el empleo o los ingresos– es un potente predictor del riesgo de las enfermedades cardiovasculares más frecuentes. En muchos estudios de varias de las principales poblaciones occidentales, se ha observado que los niveles socioeconómicos más bajos se asocian con mayores riesgos de enfermedad cardiovascular. La magnitud de las asociaciones varía de una población a otra, pero en los EE.UU., en las personas con ingresos inferiores a 18.500\$ en 1980 se observaron tasas de mortalidad cardiovascular un 40% más altas que las de personas con ingresos a los 32.000\$<sup>56</sup>. Estas asociaciones parecen estar mediadas, al menos en parte, por el aumento de los niveles de los factores de riesgo más conocidos, incluyendo el tabaco<sup>57</sup>, en los grupos de nivel socioeconómico más bajo. La existencia de estas asociaciones en otros países es incierta, no obstante, hay evidencia en ciertas poblaciones occidentales de la heterogeneidad de las asociaciones entre diferentes grupos étnicos<sup>58</sup>.

### **2.2.14. Raza**

La raza también tiene una fuerte relación con el riesgo de las enfermedades cardiovasculares más frecuentes. En muchos países, las minorías étnicas –como los maoríes de Nueva Zelanda<sup>59</sup> y los americanos nativos de EE.UU.<sup>60</sup>– tienen riesgos mucho más altos de CC que la mayoría caucásica. Además, hay evidencia de que los afroamericanos suelen tener un riesgo más elevado de ACV<sup>61</sup> y nefropatía<sup>62</sup> que los caucásicos de EE.UU., y que los sudasiáticos del Reino Unido<sup>63</sup>, aunque no los de

Canadá<sup>64</sup>, tienen mayor riesgo para estas enfermedades que los caucásicos de ese mismo país. Existe incertidumbre sobre si las diferencias étnicas en el riesgo pueden atribuirse a diferencias en los niveles de los factores de riesgo demostrados de enfermedades cardiovasculares.

### **2.2.15. Factores geográficos**

Hay diferencias importantes en la incidencia de enfermedades cardiovasculares en distintas regiones geográficas. Algunas tendencias de particular importancia incluyen las altas tasas tanto de CC como de ACV en Europa del este, Rusia y los países bálticos<sup>65,66</sup> y las tasas elevadas de ACV y bajas de CC en la República Popular China<sup>67</sup>, comparadas con las de Europa occidental y Norteamérica. En ciertas partes de África, hay altas tasas de ACV y de nefropatía y tasas bajas de CC<sup>5</sup>.

### **2.2.16. Otros factores de riesgo**

Se ha afirmado que otros muchos factores –incluyendo los fumadores pasivos, el grupo sanguíneo, el tamaño de las partículas LDL, las apolipoproteínas, la actividad de renina plasmática, el nivel de homocisteína sanguínea, el nivel de ácido úrico en sangre, varios polimorfismos genéticos frecuentes, diversos agentes infecciosos y determinados factores psicológicos– están asociados de forma independiente al riesgo de enfermedades cardiovasculares. En la mayoría de estos casos, la evidencia de asociación con enfermedad cardiovascular es menos potente que la de la mayoría de factores enumerados anteriormente.

## **3. Acciones para Reducir el Riesgo Cardiovascular en los Pacientes Hipertensos**

### ***3.1. Efectos de los tratamientos hipotensores sobre la mortalidad y la morbilidad por enfermedad cardiovascular***

#### **3.1.1. Ensayos de regímenes basados en diuréticos y beta-bloqueantes**

Los ensayos aleatorizados controlados previos de regímenes basados en diuréticos o beta-bloqueantes, que incluyeron un total de cerca de 47.000 pacientes con hipertensión, han demostrado en conjunto que, sobre un promedio de unos 5 años, estos tratamientos produjeron la mayor parte del beneficio epidemiológicamente esperado de las reducciones de tensión arterial logradas<sup>68-70</sup>. Una reducción neta de 5-6 mmHg en la TAD usual se asoció con una disminución de un 38% (DE 4) del riesgo de ACV y de un 16% (DE 4) del riesgo de CC, con efectos similares sobre casos fatales y no fatales. Las reducciones relativas de los riesgos de ACV y CC en estos ensayos parecían ser muy similares en pacientes con hipertensión leve, moderada o más grave, en los mayores y en los más jóvenes, y tanto en pacientes con antecedentes personales de enfermedad cerebrovascular como sin ellos.

Por esta similitud de las reducciones del riesgo relativo en diferentes grupos de pacientes, la magnitud de los beneficios absolutos del tratamiento varió en relación directa con el nivel de riesgo basal (es decir, los pacientes con mayor riesgo absoluto de ACV o CC experimentaron mayores reducciones absolutas en el riesgo). Por ejemplo<sup>70</sup>, se produjo una reducción del 34% en el riesgo relativo de ACV en los ensayos llevados a cabo sólo en poblaciones ancianas y del 43% en los ensayos realizados predominantemente en personas de mediana edad. Sin embargo, la reducción del riesgo anual absoluto fue más de dos veces mayor en los ensayos de pacientes ancianos: concretamente, se evitaron 5 casos de ACV por cada mil pacientes en los ensayos con pacientes ancianos, comparados con los 2 casos evitados por cada mil pacientes en los ensayos con pacientes más jóvenes. El resultado fue similar para la CC: en los ensayos con pacientes ancianos se produjo una reducción del 19% en el riesgo relativo y del 14% en los de pacientes de mediana edad, pero la reducción del riesgo anual absoluto fue de 3 casos por 1000 pacientes ancianos y 1 caso por 1000 en los pacientes más jóvenes.

#### ***Cuadro 4 Infraestimación de los Efectos del Tratamiento Hipotensor en Ensayos Aleatorizados Controlados***

- Las estimaciones de los efectos del tratamiento en los ensayos de regímenes hipotensores suelen ofrecer estimadores conservadores de los efectos potenciales totales del tratamiento:
- en los ensayos, hubo un "cruzamiento" considerable entre los grupos de tratamiento:
- parte de los pacientes asignados a los grupos de tratamiento activo abandonaron el tratamiento; y
- parte de los asignados a los grupos control comenzaron tratamiento activo.
- Es probable que este cruzamiento haya reducido la diferencia media de la TAD entre los grupos en 1-2 mmHg, en cuyo caso, los efectos relativos totales del tratamiento sobre el ACV y la CC serían algo más elevados que los observados.
- La duración media del tratamiento en los ensayos fue sólo de unos 5 años, y es posible que el tratamiento a largo plazo durante muchos años, como es usual en los pacientes hipertensos, pudiera haber originado reducciones más elevadas del riesgo relativo.
- En muchos ensayos se incluyeron pacientes de bajo riesgo, y probablemente los efectos absolutos del tratamiento en personas con mayor riesgo (que se ven en la perspectiva más amplia de la práctica clínica) son, por tanto, mayores que los observados ([ver Cuadro 5](#)).

Hubo evidencia de reducción del riesgo de ACV en los ensayos tanto con diuréticos como con beta-bloqueantes. Se ha observado que la evidencia de la reducción del riesgo de CC fue algo mayor con los diuréticos que con los beta-bloqueantes, sobre todo en los ensayos llevados a cabo en ancianos<sup>71</sup>. Sin embargo, los datos de los cuatro ensayos que compararon directamente los efectos de los regímenes con diuréticos y los de los beta-bloqueantes sobre los riesgos de ACV y CC en pacientes ancianos y más jóvenes no aportaron evidencia suficiente de una diferencia entre los regímenes por sus efectos sobre el ACV o CC<sup>72-75</sup>. No obstante, incluso en el metaanálisis estos estudios carecían de la potencia estadística suficiente para determinar de forma fiable cualquier pequeño efecto aunque potencialmente importante sobre las diferencias entre los tratamientos (una diferencia del 10-15% en el riesgo relativo de CC).

Aunque hay relativamente pocos datos disponibles en estos ensayos sobre los efectos del tratamiento sobre la insuficiencia cardíaca o la nefropatía, había evidencia de una reducción aproximada a la mitad del riesgo de insuficiencia cardíaca en los ensayos de regímenes con diuréticos y beta-bloqueantes<sup>76,77</sup>. Los ensayos de beta-bloqueantes en pacientes con insuficiencia cardíaca aportan más evidencia de los efectos de estos fármacos sobre esta condición ([ver 6.4](#)). De la misma manera que los ensayos de beta-bloqueantes en pacientes con infarto de miocardio previo aportan más evidencia sobre sus efectos en la CC ([ver 6.4](#)).

#### ***Cuadro 5 Efectos Relativos y Absolutos del Tratamiento***

- El efecto relativo del tratamiento refleja la diferencia proporcional entre los grupos de tratamiento en la incidencia de casos de enfermedad:
  - En el ensayo de Hipertensión Sistólica en los Ancianos (SHEP)<sup>78</sup>, la incidencia de casos graves de CC durante 4,5 años en los pacientes asignados al tratamiento activo fue del 4,4% mientras que en los asignados al grupo placebo fue del 5,9%. Esto representa un riesgo relativo de 0,73 o una reducción relativa del riesgo del 27%.
- El efecto absoluto del tratamiento suele tener más interés para los médicos y los pacientes:
  - En el ensayo SHEP, la reducción absoluta del riesgo de CC durante 4,5 años fue del 1,4%. Esto indica que se evitaron 14 casos por cada 1000 pacientes asignados al tratamiento activo, es decir, que se evitó un caso de CC grave por cada 71 pacientes asignados al tratamiento activo.
- Las estimaciones de los efectos *relativos* del tratamiento de los ensayos aleatorizados sirven de guía para conocer

los posibles efectos relativos del tratamiento en otras poblaciones de pacientes no estudiadas. Por el contrario, las estimaciones de los efectos *absolutos* del tratamiento de los ensayos del tratamiento hipotensor no se pueden generalizar debido a que los complejos criterios de inclusión y exclusión suelen resultar en la inclusión de pacientes con un riesgo generalmente menor que los que se ven en la práctica clínica

- El mejor predictor de los efectos absolutos del tratamiento para cualquier paciente en concreto vendrá dado por la aplicación de la estimación de los ensayos de la reducción del riesgo relativo a la estimación del riesgo absoluto de enfermedad del individuo en cuestión.
- En este protocolo se adjunta una tabla simple para estimar el riesgo absoluto de enfermedad cardiovascular en pacientes hipertensos concretos ([ver Tabla 3](#))

### 3.1.2. Ensayos de otros regímenes terapéuticos

Hay pocos datos disponibles con los que determinar los efectos sobre los riesgos de enfermedad cardiovascular en pacientes hipertensos de los regímenes hipotensores basados en fármacos más nuevos, aunque la evidencia disponible aumenta rápidamente. Se dispone de datos sobre los efectos de los antagonistas del calcio sobre los riesgos de enfermedad cardiovascular en pacientes con hipertensión a partir de un ensayo de moderada a gran escala aleatorizado y controlado con placebo: en el ensayo Syst-Eur, el tratamiento con nitrendipino produjo una reducción aproximada de 10/5 mmHg de la tensión arterial en pacientes con hipertensión sistólica y una reducción del 42% en el riesgo de ACV<sup>79</sup>. Resultados similares se observaron en dos amplios ensayos no aleatorizados controlados con placebo (con asignación alterna de tratamiento): el Estudio STONE<sup>80,81</sup> y el ensayo Syst-China<sup>80,81</sup>. En conjunto, estos estudios aportan evidencia de que los antagonistas del calcio reducen el riesgo de ACV y que la magnitud de este efecto parece ser similar a la vista en los ensayos de diuréticos o beta-bloqueantes. Sin embargo, hubo pocos casos registrados de CC en estos ensayos y, como consecuencia, no es posible valorar fiablemente los efectos de los antagonistas del calcio sobre el riesgo de CC en estos ensayos. Los ensayos de estos fármacos en pacientes con antecedentes personales de infarto de miocardio aportan más evidencia sobre sus efectos sobre la CC ([ver 6.4](#)).

Hasta el momento, solo un ensayo a gran escala ha aportado evidencia sobre los efectos de los IECA en pacientes con hipertensión no complicada. El Proyecto de Prevención Primaria con Captopril (CAPPP) comparó los efectos de un régimen con captopril con los de otro tratamiento (principalmente con diuréticos o beta-bloqueantes) en 10.985 pacientes con hipertensión<sup>82</sup>. Sin embargo, los desequilibrios en la asignación del tratamiento originaron una media de TAD 2 mmHg más alta en el momento de la inclusión en el grupo asignado al tratamiento con captopril. Esta diferencia de tensión arterial por sí misma sería suficiente para dar un riesgo un 20% mayor de ACV y de un 10% de CC en individuos de mediana edad, como los incluidos en este estudio. Por tanto el desequilibrio en las cifras de tensión arterial puede enmascarar las diferencias reales que puedan existir entre los regímenes en sus efectos sobre la CC, y podría explicar el mayor riesgo de ACV observado en los pacientes asignados al tratamiento con captopril. El estudio CAPPP también notificó una reducción en el riesgo de diabetes en los pacientes asignados al tratamiento con captopril, resultado que parece más difícil de explicar por las diferencias observadas en el inicio. Los ensayos de estos fármacos en pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo o insuficiencia cardiaca aportan más evidencia sobre sus efectos sobre el riesgo de CC ([ver 6.4](#)).

Dos pequeños estudios han notificado menos casos de CC en pacientes diabéticos hipertensos asignados aleatoriamente a tratamiento con IECA *versus* tratamiento con antagonistas del calcio<sup>68,69</sup>. Aunque estos estudios recogieron sólo un pequeño número de casos de CC y, como consecuencia, la diferencia aparente en los efectos de estos fármacos necesita ser verificada en estudios más amplios. El Estudio Prospectivo de la Diabetes del Reino Unido (UKPDS 39) incluyó a 1.148 pacientes hipertensos con diabetes tipo 2 con un periodo de seguimiento mediano de 8 años, los beneficios con IECA y con beta-bloqueantes fueron similares para gran variedad de complicaciones macro y microvasculares<sup>83</sup> ([ver 3.1.3. a continuación](#)). Los ensayos de los IECA en pacientes con nefropatía aportan más evidencia sobre sus efectos en pacientes con diabetes ([ver 6.5](#)).

Por el momento, no se dispone de evidencia fiable de ensayos aleatorizados controlados sobre los efectos sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular de los bloqueantes alfa-adrenérgicos o de los antagonistas de la angiotensina II. Aunque se están desarrollando ensayos a gran escala en los que se encuentran involucrados ambos tipos de fármacos.

### 3.1.3. Ensayos con diferentes objetivos de tensión arterial

El ensayo de Tratamiento Óptimo de la Hipertensión (HOT) usaba un tratamiento con un antagonista del calcio (felodipino) (con adición escalonada de IECA, beta-bloqueantes y diuréticos) para investigar los efectos de la disminución de la tensión arterial diastólica hasta tres diferentes objetivos ( $\leq 80$  mmHg,  $\leq 85$  mmHg y  $\leq 90$  mmHg) en 18.790 pacientes hipertensos<sup>84</sup>. Al final del seguimiento, la tensión arterial se había reducido de forma importante en los tres grupos aunque las diferencias en las tensiones arteriales sistólicas y diastólicas entre dos grupos adyacentes fueron pequeñas (alrededor de 2 mmHg). Estas diferencias de tensión arterial fueron menores de las esperadas, y el estudio no pudo determinar fiablemente el efecto más plausible de estas escasas diferencias en la tensión arterial. Hubo una tendencia no significativa hacia menos riesgo de eventos cardiovasculares y una tendencia apenas significativa hacia menos casos de CC en el grupo con el objetivo más bajo. En el subgrupo con diabetes, la tendencia de todos los eventos cardiovasculares alcanzó significación estadística. Esto es consistente con la evidencia del UKPDS 38, que demuestra que un objetivo más bajo de tensión arterial (usando bien IECA o beta-bloqueantes) se asociaba con menores riesgos de eventos cardiovasculares importantes así como de complicaciones microvasculares<sup>85</sup>. En ese estudio, en el grupo de control "fuerte" de la tensión arterial se lograron tensiones arteriales medias de 144/82 mmHg mientras que en el grupo de control menos estricto se lograron tensiones medias de 154/87 mmHg. Esta reducción de 10/5 mmHg en la tensión arterial se asoció con una reducción de un tercio en las muertes asociadas a la diabetes, de casi la mitad en el riesgo de ACV y de un tercio en las complicaciones microvasculares.

## 3.2. Efectos de los tratamientos hipotensores en el resultado de otras enfermedades importantes

Los ensayos de tratamientos con diuréticos y beta-bloqueantes en pacientes hipertensos aportan evidencia de tasas prácticamente idénticas de mortalidad por causas no cardiovasculares en los pacientes asignados al tratamiento activo o al grupo control<sup>68-70</sup>. Por lo tanto, los resultados de estos ensayos sugieren que el tratamiento con estos fármacos no sólo es eficaz en la prevención de enfermedades cardiovasculares, sino que también son seguros con relación al riesgo total de muerte por causas no cardiovasculares durante los 5 años de tratamiento y seguimiento de estos ensayos. Para los fármacos más nuevos, hay menos evidencia de ensayos en pacientes hipertensos sobre los efectos del tratamiento sobre enfermedades no cardiovasculares. Sin embargo, los datos de todos los ensayos en pacientes bien con hipertensión o bien con CC no aportan evidencia clarificadora de ningún exceso de mortalidad por causas no cardiovasculares en pacientes asignados a tratamiento bien con IECA o bien con antagonistas del calcio. Entre tanto se ha discutido sobre los posibles efectos adversos de los antagonistas del calcio en los riesgos de cáncer y hemorragia<sup>86</sup> y los efectos beneficiosos de los IECA en el riesgo de cáncer<sup>87</sup>, estas observaciones se han originado en principio por los resultados de unos cuantos estudios no aleatorizados y potencialmente sesgados. La revisión detallada de la evidencia disponible de estudios observacionales y ensayos aleatorizados no aporta evidencia clara de ningún efecto adverso de los antagonistas del calcio sobre el riesgo de cáncer o de hemorragia<sup>86</sup>. Datos recientes del ensayo Syst-Eur sugieren que un régimen hipotensor que incluya un antagonista del calcio puede reducir el riesgo de demencia en pacientes ancianos con hipertensión sistólica<sup>88</sup>.

## 3.3. Eficacia del manejo de la hipertensión aportada de la práctica comunitaria

### 3.3.1. Control de la tensión arterial

Diversos estudios han investigado la eficacia del tratamiento antihipertensivo para el control de la hipertensión en muestras representativas de la población<sup>3,4,89</sup>. Los resultados de estos estudios indican que en la mayoría de las poblaciones estudiadas, una proporción moderada de todos los pacientes hipertensos está sin tratamiento y que una gran parte de los pacientes hipertensos tratados siguen teniendo una tensión arterial marcadamente elevada, definida frecuentemente como TAS $>160$  mmHg o TAD $>95$  mmHg. En promedio, casi la mitad de todos los pacientes tratados en estos estudios tienen una elevación mantenida de la tensión arterial por encima de 160/95 mmHg y tres cuartos tienen cifras de tensión arterial por encima de 140/90 mmHg, aunque existe una gran variación geográfica. Varios estudios han informado de cambios en el control de la tensión arterial a lo largo del tiempo, y estos cambios suelen mostrar una tendencia hacia un mejor control. El sexo varón y la residencia en un país en desarrollo se han identificado como factores asociados a un peor control de la tensión arterial<sup>90</sup>. Las observaciones en China<sup>90</sup> y en otros países en desarrollo de que sólo el 10% de los pacientes hipertensos tratados tienen tensiones arteriales por debajo de 160/95 mmHg son de especial importancia en este aspecto. Sin embargo, también se han observado tasas muy bajas de control de tensión arterial en algunos estudios realizados en países occidentales<sup>4</sup>.

### 3.3.2. Control del riesgo cardiovascular



A pesar de los beneficios del tratamiento hipotensor descubiertos en ensayos aleatorizados controlados, varios estudios poblacionales han demostrado que los pacientes hipertensos tratados siguen experimentando riesgos marcadamente más altos de CC, ACV y de mortalidad total que los individuos no hipertensos varios años después del comienzo del tratamiento farmacológico hipotensor<sup>34,91</sup>. Estas observaciones son consistentes con otros hallazgos que indican la presencia de arteriosclerosis más avanzada y de hipertrofia del ventrículo izquierdo más marcada en los pacientes hipertensos tratados comparados con los controles no hipertensos<sup>30</sup>. No se conocen bien las razones para la persistencia de este riesgo de complicaciones cardiovasculares pero es probable que se encuentren involucrados factores tanto modificables como no modificables. Los factores no modificables pueden incluir antecedentes personales más frecuentes de enfermedad cardiovascular previa, diabetes o una predisposición genética a complicaciones cardiovasculares. Los factores potencialmente modificables podrían incluir cifras de tensión arterial que siguen en la parte superior de la distribución poblacional y anomalías metabólicas, como niveles bajos de colesterol HDL y niveles elevados de colesterol LDL, insulina y glucosa<sup>92</sup>. Todos estos factores modificables se asocian con la obesidad, que también es más frecuente en los hipertensos tratados que en las personas no hipertensas.

### ***3.4. Efectos de la modificación de otros factores de riesgo sobre la mortalidad y la morbilidad por enfermedad cardiovascular***

#### **3.4.1. Abandono del hábito tabáquico**

El abandono del hábito tabáquico confiere riesgos menores de gran número de enfermedades entre las que se incluyen el ACV y la CC<sup>41</sup>. En particular, hay grandes reducciones en el riesgo en los que abandonan el hábito a una edad mediana o más jóvenes. Los que lo abandonan antes de los 35 años o a una edad mediana suelen tener una esperanza de vida que no es muy diferente a la de los no fumadores.

#### **3.4.2. Disminución del colesterol**

Se dispone de mucha evidencia que demuestra que la disminución del colesterol reduce el riesgo de CC en pacientes con niveles elevados de colesterol o antecedentes personales de CC<sup>42</sup>. La restricción dietética de grasas saturadas puede producir reducciones modestas del colesterol<sup>93</sup> y los tratamientos con los fármacos más nuevos producen reducciones fiables más amplias<sup>94</sup>. La magnitud de la reducción del riesgo de CC parece ser proporcional a la magnitud de la reducción del colesterol lograda, de manera que disminuciones de 1-1,5 mmol/l (40-60 mg/dl) producidas por los inhibidores de la HMG CoA reductasa reducen el riesgo de casos graves de CC entre un quinto y un tercio<sup>26,94-97</sup>. Los efectos de estos fármacos sobre los casos fatales y no fatales de CC parecen tener una magnitud similar. También se han observado reducciones en el riesgo de ACV en los ensayos con inhibidores de la HMG CoA reductasa, aunque no en los ensayos con otros fármacos hipocolesterolemiantes. En los escasos ensayos que aportaban datos sobre infarto cerebral, había cierta evidencia de reducción de riesgo para este tipo de ACV.

#### **3.4.3. Tratamiento de la diabetes**

Ha habido incertidumbre sobre si el control de la glucosa sanguínea en los pacientes diabéticos altera los riesgos de enfermedad macrovascular. Los resultados del UKPDS 33 en 3.867 pacientes con diabetes tipo 2 de nuevo diagnóstico indicaban que el tratamiento con insulina o sulfonilureas durante 10 años producía una reducción de un cuarto en los fenómenos microvasculares, pero no hubo una reducción clara en los fenómenos macrovasculares, aunque se observó una tendencia hacia menos casos de CC en el grupo con mayor control de la glucosa sanguínea<sup>98</sup>. Resultados similares se lograron con metformina en un ensayo separado del mismo grupo en pacientes con sobrepeso y diabetes tipo 2 (UKPDS 34)<sup>99</sup>. Los resultados del UKPDS indican que el tratamiento hipotensor ofrece reducciones más definidas del riesgo de enfermedad macrovascular en pacientes diabéticos que las acciones para el control de la glucosa sanguínea<sup>85</sup>.

#### **3.4.4. Tratamiento antiagregante**

En pacientes con antecedentes personales de CC o enfermedad cerebrovascular, hay evidencia poderosa de que el tratamiento a largo plazo con ácido acetilsalicílico (AAS) y algún otro fármaco antiagregante reduce los riesgos de casos de CC fatales y no fatales, ACV y muerte cardiovascular<sup>100</sup>. En pacientes sin antecedentes personales de enfermedad cardiovascular, hay evidencia de menor riesgo de CC pero no hay evidencia clara de reducción de los riesgos de ACV ni de mortalidad cardiovascular<sup>100</sup>. El Estudio HOT investigó los efectos de la administración diaria de 75 mg de AAS sobre los eventos cardiovasculares en pacientes con hipertensión, y demostró una reducción de un tercio en el riesgo de CC, pero ninguna reducción patente ni en el ACV isquémico ni en la mortalidad cardiovascular<sup>84</sup>. En este y otros estudios, el AAS casi duplicó el riesgo de hemorragia no cerebral. No hubo aumento detectable del riesgo de hemorragia cerebral en el Estudio HOT.

#### **3.4.5 Otros factores**

Los efectos de la modificación de otros factores de riesgo que determinan el riesgo de enfermedad cardiovascular son menos conocidos. La evidencia citada anteriormente ([ver 2.0](#)) sugiere la posibilidad de la modificación del peso, el ejercicio, el consumo de alcohol y el fibrinógeno plasmático para alterar los riesgos de enfermedad cardiovascular, aunque esto todavía no se ha demostrado en estudios experimentales. Recientemente hubo mucho interés en los efectos potenciales de las vitaminas antioxidantes como las vitaminas C y E sobre los riesgos de CC y ACV. Aunque haya razones para suponer que el aumento del aporte dietético de estas vitaminas pueda ofrecer beneficios sustanciales y poco riesgo, actualmente no hay evidencia directa suficiente que lo fundamente<sup>101</sup>. Varios ensayos en curso de suplementos vitamínicos podrían aportar evidencia fiable sobre los efectos de estas intervenciones en diferentes enfermedades en el transcurso de unos cuantos años.

## 4. Evaluación Clínica

La valoración clínica y de laboratorio del paciente hipertenso debería llevarse a cabo con cuatro objetivos en mente:

- confirmar una elevación crónica de la tensión arterial y determinar su magnitud.
- excluir o identificar causas de hipertensión secundaria.
- determinar y cuantificar la presencia de daño en los órganos diana.
- buscar otros factores de riesgo cardiovascular y otras condiciones clínicas que puedan influir en el pronóstico y tratamiento.

### 4.1. Anamnesis

Es fundamental una anamnesis exhaustiva que debería incluir:

- antecedentes familiares de hipertensión, diabetes, dislipemia, CC, ACV o nefropatía.
- duración y cifras previas de la hipertensión arterial, y resultados y efectos colaterales del tratamiento antihipertensivo previo.
- antecedentes personales o síntomas actuales de CC e insuficiencia cardiaca, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, diabetes, gota, dislipemia, broncoespasmo, disfunción sexual, nefropatía y otras enfermedades importantes, e información sobre los medicamentos usados para el tratamiento de estas enfermedades.
- síntomas sugerentes de causas de hipertensión secundaria.
- evaluación minuciosa de los factores ligados a los estilos de vida incluyendo el aporte dietético de grasa, sodio y alcohol, cuantificación del consumo de tabaco y de la actividad física, y anamnesis sobre la ganancia de peso desde los primeros años de la edad adulta como un útil índice del exceso de grasa corporal.
- anamnesis detallada del consumo de fármacos o sustancias que puedan elevar la tensión arterial, incluyendo los anticonceptivos orales, antiinflamatorios no esteroideos, regaliz, cocaína y anfetaminas. Debería prestarse atención al uso de eritropoyetina, ciclosporinas o corticoides para otras enfermedades coincidentes.
- factores personales, psicosociales y ambientales que pudieran influir en el curso y el resultado de la asistencia al paciente hipertenso incluyendo la situación familiar, el ambiente de trabajo y el nivel educativo.

### 4.2. Exploración física

Una exploración física completa es fundamental y debe incluir la determinación minuciosa de la tensión arterial como se describe a continuación. Otros importantes elementos de la exploración física incluyen:

- la medición de peso y talla, y el cálculo del Índice de Masa Corporal (peso en kilogramos partido por la altura en metros elevada al cuadrado).
- exploración del sistema cardiovascular haciendo hincapié en el tamaño cardíaco, signos de insuficiencia cardiaca, signos de enfermedad arterial en las arterias carótidas, renales y otras arterias periféricas, y en la coartación de aorta.
- exploración de los pulmones buscando sibilancias y broncoespasmo y del abdomen buscando soplos, riñones aumentados de tamaño y otras masas.
- exploración de fondo de ojo y sistema nervioso buscando signos de daño cerebrovascular.

### 4.3. Determinación de la tensión arterial

Como la tensión arterial se caracteriza por amplias variaciones espontáneas<sup>102</sup>, el diagnóstico de hipertensión debería estar basado en determinaciones múltiples de la tensión arterial, tomada en ocasiones distintas.

#### 4.3.1. Determinación de la tensión arterial en la consulta o en la clínica

La tensión arterial debe medirse como se describe en los libros de texto clásicos<sup>103,104</sup>, con el paciente sentado usando un esfigmomanómetro de mercurio u otro dispositivo no invasivo. La precisión de dispositivos aneroides debe garantizarse mediante la comparación con los valores obtenidos de forma simultánea por un esfigmomanómetro de mercurio. Dado que el uso médico del mercurio será probablemente cada vez más restringido en todo el mundo, la calibración y precisión de estos dispositivos aneroides adquirirá cada vez una mayor importancia.

Cuando se mida la tensión arterial debe prestarse una atención especial a:

- permitir que el paciente se sienta varios minutos en una habitación tranquila antes de comenzar con la medición de la tensión arterial.
- usar un manguito estándar con una cámara de 12-13 cm x 35 cm, con una cámara mayor para brazos obesos y con una cámara más pequeña para niños.
- usar los sonidos de la fase 5 de Korotkoff (desaparición) para medir la tensión diastólica.
- medir la tensión arterial en ambos brazos en la primera visita si hay signos de enfermedad vascular periférica.
- medir la tensión arterial en bipedestación en personas ancianas, diabéticos y en otras situaciones en las que sea frecuente la hipotensión ortostática.
- situar el manguito del esfigmomanómetro a la altura del corazón, cualquiera que sea la posición del paciente.

#### 4.3.2. Determinación de la tensión arterial en domicilio o ambulatoria

Actualmente se dispone de dispositivos no invasivos semiautomáticos y automáticos para la determinación de la tensión arterial en el domicilio y para la monitorización ambulatoria de la tensión arterial durante periodos de 24 horas o más. Cualquiera de estos dos planteamientos ofrece información clínica adicional útil y ha lugar en el manejo del paciente hipertenso, pero en ambos casos hay tres importantes limitaciones:

- la primera es que la información que se dispone sobre el valor pronóstico tanto de la determinación en domicilio<sup>105</sup> como ambulatoria de la tensión arterial<sup>106</sup> es limitada. Se hacen necesarios estudios prospectivos más avanzados para determinar si estas determinaciones ofrecen ventajas materiales sobre las determinaciones convencionales de la tensión arterial en la predicción de morbilidad y mortalidad. Hasta entonces la información obtenida a partir de estos métodos debe ser considerada complementaria a las determinaciones convencionales y no sustitutiva;
- segunda, estudios llevados a cabo en población general y en personas hipertensas han demostrado que el promedio de 24 de las cifras de tensión arterial obtenidas en determinaciones domiciliarias o mediante la monitorización ambulatoria son algunos mmHg más bajas que las obtenidas en determinaciones en la consulta o que cifras de tensión arterial en domicilio de alrededor de 125/80 mmHg corresponden a tensiones en la clínica de 140/90 mmHg<sup>107</sup>;
- tercera, los dispositivos usados deberían calibrarse periódicamente frente a otros dispositivos de medición de la tensión arterial válidos utilizando protocolos estandarizados. Deberían evitarse los dispositivos domiciliarios actualmente disponibles que miden la tensión en los dedos de la mano o en el antebrazo.

Las ventajas de la determinación domiciliar de la tensión arterial son que pueden dar numerosas cifras en distintos días en un ambiente más parecido al de las condiciones de la vida diaria que el de la consulta del médico. También puede afectar de forma favorable las percepciones de los pacientes sobre sus problemas de "hipertensión" y mejorar la adherencia al tratamiento. Podría ser, por tanto, una ayuda valiosa para verificar la eficacia del tratamiento<sup>108</sup>.



***Cuadro 6 Situaciones en las que Debería Considerarse la Monitorización Ambulatoria de la Tensión Arterial:***

- Variabilidad inusual de la tensión arterial en la misma o diferentes visitas
- Hipertensión en consulta de sujetos con bajo riesgo cardiovascular
- Síntomas sugerentes de episodios de hipotensión
- Hipertensión resistente al tratamiento farmacológico

La monitorización ambulatoria de la tensión arterial también ofrece las ventajas de proveer de un ambiente más "real" para la determinación de la tensión arterial y de mejorar las percepciones y la adherencia al tratamiento del paciente. Más importante incluso es la gran cantidad de evidencia que indica que el daño de los órganos diana asociado con la hipertensión tiene una mayor asociación con la tensión arterial promedio de 24 horas o del día que con la tensión arterial en la consulta<sup>106,109</sup>, sobre todo si se tienen pocas cifras obtenidas en la consulta<sup>110</sup>. También hay evidencia de que la tensión arterial ambulatoria pretratamiento tiene valor pronóstico<sup>111-114</sup> y un reciente estudio prospectivo sugiere que la regresión del daño en los órganos diana como la hipertrofia del ventrículo izquierdo tiene una mayor asociación con los cambios en el promedio de tensión en 24 horas que con los cambios en las cifras de tensión arterial de la consulta<sup>115</sup>. Aunque la monitorización ambulatoria de la tensión arterial no es un sustituto de la determinación en consulta, se presenta como una importante herramienta de investigación de los mecanismos normales y alterados de regulación cardiovascular, de la importancia clínica de fenómenos como la variabilidad de la tensión arterial y la hipotensión nocturna, y del transcurso temporal y homogeneidad del efecto hipotensor de los nuevos fármacos o de las combinaciones farmacológicas<sup>106,116</sup>.

***Cuadro 7 Hipertensión en Consulta Aislada ("de Bata Blanca")***

- En determinados pacientes, la tensión arterial en consulta está elevada de forma continuada aunque no lo está la tensión arterial media diaria fuera del ambiente de la consulta.
- Esta situación es ampliamente conocida como "hipertensión de bata blanca"<sup>117</sup> aunque es preferible el término "hipertensión en consulta aislada" ya que la diferencia entre la tensión arterial en consulta y la media diaria depende supuestamente de múltiples factores<sup>118</sup> y no se relaciona con la respuesta presora a las determinaciones de la tensión arterial realizadas por el médico<sup>119</sup>, o sea, el denominado efecto de la "bata blanca".
- Es probable que sólo una pequeña parte de la población hipertensa muestre hipertensión en consulta aislada, si este diagnóstico se aplica sólo a los sujetos cuya determinación ambulatoria de tensión arterial es realmente normal, es decir, menos de 125/80 mmHg<sup>118</sup>.
- Además, se sigue discutiendo sobre si la hipertensión en consulta aislada es un fenómeno anodino o si acarrea un aumento del riesgo cardiovascular<sup>120</sup>.
- Los médicos deberían intentar diagnosticarla (mediante determinaciones domiciliarias o ambulatorias de la tensión arterial) siempre que surja la sospecha clínica.
- La decisión de tratar o no debería basarse en el perfil global de riesgo y en la presencia o ausencia de daño en los órganos diana. Es fundamental un seguimiento estrecho en los sujetos con hipertensión en consulta aislada cuyos médicos han decidido no tratar.

#### 4.4. Pruebas de laboratorio

En todas las partes del mundo, las determinaciones analíticas sistemáticas deberían incluir análisis de orina para detectar sangre, proteínas y glucosa, y examen microscópico de la orina. Las pruebas bioquímicas en sangre incluirán determinaciones de potasio, creatinina, glucosa en ayunas y colesterol total. También debe realizarse un electrocardiograma. En ciertas partes del mundo esta lista de pruebas sistemáticas suele ampliarse e incluir algunas de las pruebas opcionales que se enumeran a continuación.

Las pruebas opcionales vendrán dadas por los hallazgos de la anamnesis, la exploración física y las pruebas sistemáticas. Estas pruebas deben realizarse si sus resultados pueden tener implicaciones importantes en el tratamiento del paciente concreto. Podría incluirse entre estas pruebas la determinación del colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos, del ácido úrico, y la determinación de hormonas como la actividad de renina plasmática, la aldosterona plasmática y las catecolaminas en orina. Debe realizarse una ecocardiografía si la valoración clínica revela la presencia de daño en los órganos diana o si sugiere la posibilidad de hipertrofia del ventrículo izquierdo o de otra cardiopatía, ya que un aumento de la masa del ventrículo izquierdo se asocia con un mayor riesgo cardiovascular y esta información debería ayudar en la decisión de instaurar tratamiento farmacológico. Igualmente, debe realizarse un Doppler arterial si se sospecha la presencia de enfermedad arterial en aorta, carótidas o arterias periféricas. Puede considerarse en algunos pacientes la valoración de la distensibilidad arterial aunque la complejidad de las técnicas utilizadas, la falta de estandarización en los procedimientos y la incertidumbre sobre su interpretación en el tratamiento, la convierten únicamente en una herramienta de investigación. Debe llevarse a cabo una ecografía renal si se sospecha una nefropatía. El coste de las exploraciones debe ser considerado en el contexto de las necesidades de cada paciente y la disponibilidad de recursos en cada área o sistema sanitario concretos.

#### 4.5. Definición y clasificación de la hipertensión

La relación continua entre las cifras de tensión arterial y el riesgo de eventos cardiovasculares y la naturaleza arbitraria de la definición de la hipertensión han contribuido a la modificación de las definiciones publicadas por varias autoridades nacionales e internacionales y sobre todo por el Comité Nacional Conjunto (JNC) de los EE.UU.<sup>121,122</sup> y el Comité de Protocolos WHO-ISH<sup>123</sup>. Conforme a esto, para reducir la confusión y para ofrecer un consejo más consistente a los médicos de todo el mundo, el Comité de Protocolos WHO-ISH ha acordado adoptar en principio la definición y clasificación que se ofrecen en el JNC VI. Esta nueva definición sitúa los límites inferiores de hipertensión en 140 mmHg para la TAS y 90 mmHg para la TAD, los mismos límites inferiores que los del "subgrupo de hipertensión límite" de la hipertensión leve del Protocolo WHO-ISH de 1993<sup>123</sup>. El nuevo Protocolo hace hincapié en que la decisión de disminuir la tensión arterial elevada en un paciente concreto no debe basarse solo en la cifra de tensión arterial sino también en la valoración del riesgo cardiovascular total del individuo.

Por lo tanto la hipertensión se define como una TAS de 140 mmHg o mayor y/o una TAD de 90 mmHg o mayor en personas que no toman medicamentos hipotensores. Una clasificación de las cifras de tensión arterial en adultos de más de 18 años se muestra en la [Tabla 3](#). Se ha preferido el término "Grado" (1, 2 y 3) en lugar del término "Estadio" (1, 2 y 3) usado por el JNC VI, ya que la palabra "estadio" implica una progresión en el tiempo que no necesariamente es aplicable aquí<sup>124</sup>. Por otra parte, los valores y términos elegidos son los usados en el JNC VI. Los términos "leve", "moderada" y "grave" usados en las versiones anteriores del Protocolo WHO-ISH, corresponderían a los Grados 1, 2 y 3, respectivamente. El término tan usado "hipertensión límite", se convierte en un subgrupo dentro de la hipertensión Grado 1. Debe señalarse que el término "hipertensión leve" no implica un pronóstico benigno uniforme, sino que se usa simplemente para distinguirla de elevaciones más graves de la tensión arterial.

Al contrario que el Protocolo de 1993, el presente informe no se ocupa de forma separada de la hipertensión en el anciano ni de la hipertensión sistólica aislada. En vez de eso, el comentario de estas dos situaciones forma parte ahora del texto principal, ya que es ampliamente aceptado que el tratamiento de estas situaciones es, cuando menos, tan eficaz en la reducción del riesgo cardiovascular como el tratamiento de la hipertensión esencial clásica en personas de edad media.

**Tabla 1. Definiciones y Clasificación de las Cifras de Tensión Arterial**

CATEGORÍA	SISTÓLICA (mmHg)	DIASTÓLICA (mmHg)

Óptima	<120	<80
Normal	<130	<85
Normal – Alta	130-139	85-89
Hipertensión Grado 1 ("leve")	140-159	90-99
Subgrupo: Límite	140-149	90-94
Hipertensión Grado 2 ("moderada")	160-179	100-109
Hipertensión Grado 3 ("grave")	≥ 180	≥ 110
Hipertensión sistólica Aislada	≥ 140	<90
Subgrupo: Límite	140-149	<90

Cuando la tensión arterial sistólica y diastólica de un paciente se hallan en diferentes categorías, se le aplicará la categoría mayor.

#### ***4.6. Estratificación de los pacientes por el nivel absoluto de riesgo cardiovascular***

Las decisiones sobre el tratamiento de los pacientes hipertensos no deben basarse sólo en las cifras de tensión arterial sino también en la presencia de otros factores de riesgo, de enfermedades coincidentes como la diabetes, de daño en los órganos diana y de enfermedad cardiovascular o renal, así como en otros aspectos de la situación personal, médica y social del paciente. Para ayudar en esto, este protocolo ofrece un método simple mediante el que estimar el efecto combinado de varios factores de riesgo y situaciones morbosas sobre el riesgo absoluto posterior de eventos cardiovasculares importantes. Las estimaciones se basan en la edad, el sexo, el hábito tabáquico, la diabetes, el colesterol, los antecedentes personales de enfermedad cardiovascular previa, la presencia de daño de órganos diana y los antecedentes personales de enfermedad cardiovascular o renal. Se calcularon a partir de los datos del riesgo medio a los 10 años de muerte cardiovascular, ACV no fatal o infarto de miocardio no fatal entre los participantes en el Estudio de Framingham (edad media inicial: 60 años; rango: 45-80 años).

Se definen cuatro categorías de riesgo absoluto de enfermedad cardiovascular (bajo, medio, alto y muy alto). Cada categoría representa un rango de riesgos absolutos de enfermedad. En cada rango, el riesgo de cualquier individuo vendrá dado por el número y gravedad de los factores de riesgo presentes. Así, por ejemplo, los individuos con cifras muy altas de colesterol o antecedentes familiares de primer grado de muerte prematura por enfermedad cardiovascular tendrán niveles de riesgo absoluto que se situarán de forma característica en el límite más alto del rango ofrecido. Igualmente, los individuos con otros factores de riesgo enumerados en la [Tabla 2](#) pueden tener también niveles de riesgo absoluto situados en el límite superior del rango de la categoría.

Se desconoce la precisión de estas estimaciones en la predicción del riesgo absoluto de enfermedad cardiovascular en poblaciones asiáticas, africanas u otras poblaciones no occidentales. En los países en los que la incidencia de CC es relativamente baja y son más frecuentes la insuficiencia cardíaca o la nefropatía, los factores de riesgo usados para estratificar el riesgo en la [Tabla 3](#) también podrían ser útiles para estratificar el riesgo de estas enfermedades.

##### **4.6.1. Grupo de bajo riesgo**

El grupo de bajo riesgo incluye a varones menores de 55 y a mujeres menores de 65 años con hipertensión Grado 1 y sin otros factores de riesgo. En las personas de esta categoría, el riesgo de un evento cardiovascular importante en los próximos diez años suele ser menor del 15%. Este riesgo será especialmente bajo en pacientes con hipertensión límite.

##### **4.6.2. Grupo de riesgo medio**

Este grupo incluye a pacientes con un amplio rango de cifras de tensión arterial y de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. Unos tienen tensiones arteriales más bajas y múltiples factores de riesgo, mientras otros tienen tensiones más altas y pocos factores de riesgo, o ninguno. Éste es el grupo de pacientes para el que el juicio clínico del médico responsable será fundamental en la determinación de la necesidad de tratamiento farmacológico y el intervalo de tiempo que debe pasar hasta que se instaure. En las personas de este grupo, el riesgo de un evento cardiovascular importante durante los próximos diez años suele ser aproximadamente un 15-20%. El riesgo estará más cercano al 15% en los pacientes con hipertensión Grado 1 (leve) más un factor de riesgo solo.

#### 4.6.3. Grupo de alto riesgo

Este grupo incluye a pacientes con hipertensión Grados 1 ó 2 que tienen tres o más de los factores de riesgo enumerados en la [Tabla 2](#), diabetes o daño en los órganos diana y a pacientes con hipertensión Grado 3 ("grave") sin otros factores de riesgo. En estos pacientes el riesgo de un evento cardiovascular importante en los próximos diez años suele estar entre el 20 y el 30%.

#### 4.6.4. Grupo de muy alto riesgo

Los pacientes con hipertensión Grado 3 y uno o más factores de riesgo y todos los pacientes con enfermedad cardiovascular manifiesta o nefropatía (según se define en la [Tabla 2](#)) tienen el riesgo más alto de eventos cardiovasculares, del orden del 30% ó más a los diez años, lo que los clasifica para los regímenes terapéuticos más intensivos y de más rápida instauración.

**Tabla 2. Factores que Influyen en el Pronóstico**

<b>Factores de Riesgo de Enfermedad Cardiovascular</b>	<b>Daño en Órganos Diana<sup>1</sup></b>	<b>Situaciones Clínicas Asociadas<sup>2</sup></b>
<p><b>I. Usados para la estratificación del riesgo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Cifras de TAS y TAD (Grados 1-3)</li> <li>○ Varones &gt;55 años</li> <li>○ Mujeres &gt;65 años</li> <li>○ Consumo de tabaco</li> <li>○ Colesterol total &gt;6,5 mmol/l (250 mg/dl)</li> <li>○ Diabetes</li> <li>○ Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura</li> </ul> <p><b>II. Otros factores que influyen adversamente en el pronóstico</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Colesterol HDL bajo</li> <li>○ Colesterol LDL elevado</li> <li>○ Microalbuminuria en la diabetes</li> <li>○ Intolerancia a la glucosa</li> <li>○ Obesidad</li> <li>○ Estilo de vida sedentario</li> <li>○ Fibrinógeno elevado</li> <li>○ Grupo socioeconómico de alto</li> </ul>	<p><b>Daño en Órganos Diana<sup>1</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Hipertrofia ventricular izquierda (electrocardiograma, ecocardiografía o radiografía)</li> <li>● Proteinuria y/o ligero aumento de la concentración plasmática de creatinina (12 - 2,0 mg/dl)</li> <li>● Evidencia ecográfica o radiológica de placa arteriosclerótica (arteria carótida, ilíaca, femoral, aorta)</li> <li>● Estrechamiento generalizado o focal de las arterias de la retina</li> </ul>	<p><b>Situaciones Clínicas Asociadas<sup>2</sup></b></p> <p><i>Enfermedad Cerebrovascular</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● ACV isquémico</li> <li>● Hemorragia cerebral</li> <li>● TIA</li> </ul> <p><i>Cardiopatía</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Infarto de miocardio</li> <li>● Angina</li> <li>● Revascularización coronaria</li> <li>● Insuficiencia cardíaca congestiva</li> </ul> <p><i>Nefropatía</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Nefropatía diabética</li> <li>● Insuficiencia renal (concentración plasmática de creatinina &gt;2,0 mg/dl)</li> </ul> <p><i>Enfermedad vascular</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Aneurisma disecante</li> <li>● Enfermedad arterial sintomática</li> </ul> <p><i>Retinopatía hipertensiva avanzada</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Hemorragias o exudados</li> <li>● papiledema</li> </ul>

- |                                  |  |  |
|----------------------------------|--|--|
| riesgo                           |  |  |
| ○ Grupo étnico de alto riesgo    |  |  |
| ○ Zona geográfica de alto riesgo |  |  |

1. "Daño en Órganos Diana" se corresponde a la hipertensión en Estadio 2 previa de la OMS<sup>6</sup>
2. "Situaciones clínicas asociadas" se corresponde con la hipertensión en Estadio 3 previa de la OMS<sup>6</sup>

**Tabla 3. Estratificación del Riesgo para Determinar el Pronóstico**

	TENSIÓN ARTERIAL (mmHg)		
	<b>Grado 1</b> (hipertensión leve) TAS 140-159 ó TAD 90-99	<b>Grado 2</b> (hipertensión moderada) TAS 160-179 ó TAD 100-109	<b>Grado 3</b> (hipertensión grave) TAS ≥ 180 ó TAS ≥ 110
<b>Otros Factores de Riesgo y Antecedentes Personales de Enfermedad</b>			
I. sin otros factores de riesgo	BAJO RIESGO	<b>RIESGO MEDIO</b>	ALTO RIESGO
II. de 1 a 2 factores de riesgo	<b>RIESGO MEDIO</b>	<b>RIESGO MEDIO</b>	MUY ALTO RIESGO
III. 3 ó más factores de riesgo o DOD <sup>1</sup> o diabetes	ALTO RIESGO	ALTO RIESGO	MUY ALTO RIESGO
IV. SCA <sup>2</sup>	MUY ALTO RIESGO	MUY ALTO RIESGO	MUY ALTO RIESGO

Estratos de riesgo (riesgo típico a los 10 años de ACV o infarto de miocardio): Bajo riesgo = menor del 15%; riesgo medio = 15-20%; alto riesgo = 20-30%; muy alto riesgo = 30% ó más

1. DOD – Daño o Lesión en Órganos Diana ([Tabla 2](#))

2. SCA – Situaciones Clínicas Asociadas, que incluyen enfermedad cardiovascular o renal manifiesta ([Tabla 2](#))

## 5. Tratamiento

### 5.1. Objetivos del tratamiento

El objetivo primordial del tratamiento del paciente hipertenso es lograr la máxima reducción en el riesgo global de morbilidad y mortalidad cardiovasculares. Esto exige el tratamiento de todos los factores de riesgo reversibles detectados, como el hábito tabáquico, la hipercolesterolemia o la diabetes y el manejo adecuado de las situaciones clínicas asociadas, así como el tratamiento de la hipertensión en sí misma. La intensidad con la que el médico trate estos factores de riesgo dependerá del número y gravedad de los mismos, de la existencia de situaciones clínicas asociadas y de la elevación del riesgo absoluto de eventos cardiovasculares importantes

según se indicó en la [Tabla 3](#).

Como la relación entre el riesgo cardiovascular y la tensión arterial es continua, sin umbral, el objetivo del tratamiento antihipertensivo debería ser hacer que las cifras de tensión arterial a niveles definidos como "normales" u "óptimos" ([Tabla 1](#)). De hecho, hay evidencia de que el principal determinante de la reducción de riesgo conferida por el tratamiento hipotensor es la cifra de tensión arterial lograda<sup>91,125</sup>. La comparación de los resultados entre los tres grupos aleatorizados de objetivo de tensión arterial del Estudio HOT (TAD <90, 85, u 80 mmHg) no pudo detectar diferencias significativas en el riesgo de enfermedad cardiovascular entre los grupos adyacentes<sup>84</sup>. Sin embargo, los resultados de ese estudio confirmaron que no hay aumento en el riesgo cardiovascular en los pacientes asignados al grupo con el objetivo más bajo (TAD <80 mmHg). En los pacientes diabéticos del Estudio HOT, hubo riesgo significativamente menores de enfermedad cardiovascular en los pacientes asignados al objetivo más bajo de tensión arterial. Igualmente, los resultados del Estudio Prospectivo de Diabetes del Reino Unido<sup>85</sup> demostraron que un control más estricto de la tensión arterial (con una tensión arterial media alcanzada de 144/82 mmHg) daba una reducción significativa del riesgo de eventos cardiovasculares importantes comparado con un control menos estricto de la tensión (con una tensión arterial media alcanzada de 154/87 mmHg). Sería deseable alcanzar tensiones arteriales óptimas o normales en pacientes jóvenes, de mediana edad o diabéticos (menos de 130/85 mmHg; [Tabla 1](#)) y, al menos, tensiones normales altas en pacientes ancianos (menos de 140/90 mmHg; [Tabla 1](#)).

La clasificación de los pacientes en función de su riesgo cardiovascular global ([Tabla 3](#)) no sólo es útil para determinar el umbral de la instauración del tratamiento farmacológico sino también para calcular el objetivo de tensión arterial que debe lograrse y la intensidad con la que debe perseguirse este objetivo. Generalmente, cuanto mayor sea el riesgo más importante se hace la consecución del objetivo de tensión arterial propuesto y el tratamiento de los factores de riesgo que se hayan encontrados.

Cuando se utilizan las determinaciones domiciliarias o ambulatorias de la tensión arterial para evaluar la eficacia del tratamiento, debe recordarse que los valores diarios medios que ofrecen estos métodos (comparados con las determinaciones de la consulta) son un promedio de 10-15 mmHg más bajos para la TAS y de 5-10 mmHg para la TAD. Por consiguiente, los objetivos del tratamiento se modificarán en la medida adecuada cuando se utilicen estos métodos.

## 5.2. Estrategia de tratamiento

Tras la valoración del paciente y la determinación del perfil global de riesgo, incluyendo el nivel de la elevación de la tensión arterial, el médico responsable determinará si el paciente tiene un riesgo bajo, medio, alto o muy alto de enfermedad, como se muestra en la [Tabla 3](#). Esto permitirá al médico, consultándolo con el paciente, a determinar si debe:

- instaurar tratamiento farmacológico inmediato para la hipertensión y los factores de riesgo y situaciones presentes (grupos de riesgo alto y muy alto).
- monitorizar la tensión arterial y otros factores de riesgo durante varias semanas y obtener mayor información antes de decidir si instaurar el tratamiento no farmacológico (grupo de riesgo medio).
- observar al paciente durante un periodo de tiempo significativo antes de decidir si instaurar el tratamiento farmacológico (grupo de bajo riesgo).

En las situaciones en las que los recursos son limitados se hace obligatorio dirigir el tratamiento farmacológico a los individuos de los grupos de riesgo alto y muy alto antes de considerar su uso en los pacientes con menos riesgo.

Tras decidir sobre la estrategia de tratamiento, el médico debería entonces determinar el objetivo terapéutico específico de cada paciente, y diseñar un amplio plan terapéutico para disminuir la tensión arterial y reducir el riesgo cardiovascular global para poder lograr estos objetivos. Este plan incluirá consideraciones sobre:

- monitorización - de la tensión arterial y otros factores de riesgo.
- medidas sobre los estilos de vida - para disminuir la tensión arterial y controlar los otros factores de riesgo.
- tratamiento farmacológico - para disminuir la tensión arterial y para controlar los otros factores de riesgo y las situaciones clínicas presentes.

Las medidas sobre los estilos de vida deberán instaurarse cuando sea adecuado en todos los pacientes, incluso en los que necesiten tratamiento farmacológico.

## 5.3 Medidas sobre los estilos de vida



No hay evidencia directa de ensayos aleatorizados que demuestre que la reducción de la tensión arterial mediante medidas sobre los estilos de vida (medidas higiénico-dietéticas) reduzca el riesgo de enfermedad cardiovascular, aunque parece probable, dada la evidencia de otros estudios de que los beneficios del tratamiento hipotensor vienen determinados primordialmente por la reducción de la tensión arterial *per se* en vez de por cualquier otro efecto independiente de las diferentes modalidades del tratamiento particular.

Las medidas higiénico-dietéticas (o tratamientos no farmacológicos) se usan por diversas razones adicionales como se remarcó en el Informe Técnico de la OMS sobre el Control de la Hipertensión<sup>6</sup>:

- reducir la tensión arterial en cada paciente.
- reducir la necesidad de fármacos hipotensores y mejorar su eficacia.
- dirigirse a los otros factores de riesgo presentes.
- para la prevención primaria de hipertensión y de los trastornos cardiovasculares asociados en las poblaciones.

#### ***Cuadro 8 Estilos de Vida y Tensión Arterial***

- Es importante que las medidas higiénico-dietéticas se instauren en el marco de un plan estructurado que incluya el consejo y la monitorización por los profesionales sanitarios adecuados como personal de enfermería, dietistas, psicólogos clínicos y otros terapeutas, así como por el médico responsable.
- Las recomendaciones deben ajustarse para cada paciente y debe hacerse mayor uso de las técnicas de educación sanitaria modernas y válidas.
- Las medidas higiénico-dietéticas para las que existe mayor acuerdo en que disminuyen la tensión arterial que deberían considerarse en todos los pacientes a los que se les puedan aplicar son la reducción de peso, la reducción del consumo excesivo de alcohol, la reducción de la ingesta de sal elevada y el aumento de la actividad física.
- Debe darse mayor énfasis al abandono del hábito tabáquico y a los patrones dietéticos saludables que contribuyen al tratamiento de los factores de riesgo y enfermedades cardiovasculares asociados.

### **5.3.1. Abandono del hábito tabáquico**

Dejar de fumar quizá sea la medida higiénico-dietética más potente en la prevención de enfermedades tanto cardiovasculares como no cardiovasculares en los pacientes hipertensos. Todos los pacientes hipertensos que fumen deben recibir el consejo adecuado para que dejen de fumar. Debería considerarse también el tratamiento sustitutivo con nicotina, ya que parece que mejora los resultados de otras actuaciones para dejar de fumar<sup>126</sup>.

### **5.3.2. Reducción de peso**

El exceso de grasa corporal influye en las cifras de tensión arterial desde al infancia y es el más importante factor predisponente a la hipertensión<sup>127</sup>. Una reducción de peso de sólo 5 kg reduce la tensión arterial en gran parte de individuos hipertensos con más de un 10% de sobrepeso y también tiene efectos beneficiosos en otros factores de riesgo asociados como la resistencia a la insulina, la diabetes la hiperlipemia y la hipertrofia del ventrículo izquierdo. Los efectos hipotensores de la reducción de peso pueden verse aumentados por el aumento simultáneo del ejercicio físico<sup>128</sup>, por la moderación en el consumo de alcohol en los bebedores con sobrepeso<sup>129</sup> y por la reducción de la ingesta de sodio en los pacientes hipertensos más ancianos (Estudio TONE)<sup>130</sup>. En un primer momento debe recomendarse una pérdida de peso de al menos 5 kg, con posteriores incrementos de 5 kg dependiendo de la respuesta y del peso del paciente.

### **5.3.3. Moderación en el consumo de alcohol**

A pesar de la evidencia de que la ingesta de 3 unidades "estándar" de alcohol al día puede hacer bajar el riesgo de CC<sup>131</sup>, hay una correlación lineal entre el consumo de alcohol, las cifras de tensión arterial y la prevalencia de hipertensión en la población. El alcohol atenúa los efectos del tratamiento farmacológico antihipertensivo aunque su efecto presor es, al menos en parte, reversible en 1-2 semanas con la moderación en el consumo en un 80%<sup>132</sup>. Los consumidores excesivos (5 ó más unidades estándar al día) pueden sufrir un aumento de la tensión arterial tras la abstinencia aguda y tienen mayor probabilidad de ser diagnosticados de hipertensión al comienzo de la semana si tienen un patrón de consumo en los fines de semana. Por ello, los pacientes hipertensos que consumen alcohol deben recibir consejo sobre la limitación en el consumo hasta no más de 20-30 g de etanol puro al día en varones y de 10-20 g en mujeres. Se les debe advertir de los elevados riesgos de ACV asociados con la embriaguez.

### 5.3.4. Reducción en la ingesta de sal

Los estudios epidemiológicos sugieren que el aporte dietético de sal contribuye a la elevación de la tensión arterial y de la prevalencia de hipertensión<sup>133</sup>. El efecto parece verse aumentado por una ingesta dietética inadecuada de alimentos ricos en potasio. Los ensayos aleatorizados controlados en pacientes hipertensos indican que la reducción de la ingesta de sal en 80-100 mmol (4,7-5,8 g) al día partiendo de un aporte inicial de alrededor de 180 mmol (10,5 g) al día reduce la tensión arterial sistólica en un promedio de 4-6 mmHg<sup>134</sup>. Sin embargo, los individuos varían considerablemente en sus respuestas a los cambios dietéticos en la ingesta de sal, siendo más sensibles las personas negras, las obesas y las ancianas. Un estudio reciente en pacientes hipertensos ancianos no mostró efectos adversos derivados de la reducción de la ingesta de sodio en 40 mmol (2,3 g) al día y después de 18 meses hubo una reducción significativa en los requerimientos de tratamiento farmacológico antihipertensivo<sup>130</sup>. El objetivo de la reducción dietética de sodio dietética debe ser lograr una ingesta inferior a 100 mmol (5,8 g) al día de sodio o menos de 6 g/día de cloruro sódico. Debe aconsejarse a los pacientes que eviten añadir sal a las comidas, las comidas especialmente saladas, sobre todo los platos preparados, y que tomen más comidas cocinadas directamente con ingredientes naturales. En la mayoría de los casos son necesarios el consejo de dietistas especializados y la supervisión del sodio urinario. Se llama la atención a la industria alimenticia del alto contenido en sodio y bajo en potasio de muchas conservas.

### 5.3.5 Cambios alimenticios complejos

Los vegetarianos tienen una tensión arterial más baja que los comedores de carne<sup>135</sup> y el patrón dietético de los vegetarianos puede hacer bajar la tensión arterial en los pacientes hipertensos<sup>136</sup>. Una serie de ensayos controlados sobre alimentación indica que estos efectos dependen de una combinación de frutas, verduras, fibra y baja ingesta de grasas saturadas en vez de la presencia o ausencia de proteínas de la carne. Esta conclusión se ha confirmado en un reciente estudio en el que se asignaron de forma aleatoria pacientes ancianos con hipertensión leve o límite a periodos de ocho semanas siguiendo su dieta normal, aumentando el consumo sólo de frutas y verduras o reduciendo además su consumo total de grasas saturadas<sup>137</sup>. El aumento exclusivo del consumo de fruta y verdura causó disminuciones de la tensión arterial de 3/1 mmHg, pero al añadir la medida de la reducción de la ingesta de grasas saturadas llevó a una disminución de 6/3 mmHg. En los pacientes con las cifras de tensión previas más elevadas se observó una caída de 11/6 mmHg con el régimen dietético combinado. La presencia de mayores cantidades en el aporte de calcio, magnesio o potasio pueden haber contribuido a los efectos beneficiosos de algunas de estas dietas. El consumo frecuente de pescado como parte de una dieta hipocalórica puede ampliar la reducción de tensión arterial en pacientes hipertensos obesos y ofrecer además mejoría en el perfil lipídico<sup>138</sup>. Los pacientes hipertensos deben recibir consejo para tomar más frutas y verduras, más pescado y para reducir su ingesta de grasas.

### 5.3.6. Aumento del ejercicio físico

Los pacientes sedentarios deben recibir consejo para realizar cantidades moderadas de ejercicio aeróbico de forma frecuente, como un paseo rápido o natación durante 30-45 minutos 3-4 veces a la semana<sup>139</sup>. Este ejercicio moderado puede ser más eficaz para disminuir la tensión arterial que otras formas de ejercicio más enérgico como correr o trotar (*jogging*), y puede disminuir la TAS en unos 4-8 mmHg<sup>140-142</sup>. El ejercicio isométrico, como el levantamiento de pesos, puede tener un efecto presor y debe ser evitado.

### 5.3.7. Factores psicológicos y estrés

Los factores psicológicos, los factores de la personalidad y el estrés se asocian con la adopción de patrones de estilo de vida mucho menos saludables que se asocian con hipertensión y mayor riesgo de enfermedad cardiovascular<sup>143,144</sup>. En este sentido, ayudar a estas personas a hacer frente a su estrés puede tener un impacto importante en su tensión arterial y en el cumplimiento de las medidas terapéuticas<sup>145,146</sup>. Si el estrés continuado tiene efectos más directos sobre las cifras de tensión arterial a largo plazo es un asunto que requiere más estudios. Hasta el momento, los ensayos de varios procedimientos de tratamiento del estrés para controlar la



tensión arterial han sido poco convincentes.

### 5.3.8 Otras medidas

Las medidas higiénico-dietéticas son fundamentales para el tratamiento de la diabetes y de la hiperlipemia, y deben instaurarse las medidas oportunas cuando aparezcan estos trastornos en el paciente hipertenso. Esto suele incluir una dieta pobre en grasas saturadas y rica en verduras y frutas.

Actuaciones de eficacia no probada o limitada en la disminución de la tensión arterial incluyen la biorretroalimentación (*bio-feedback*), las alteraciones en los micronutrientes y los suplementos dietéticos de calcio, magnesio y fibra.

## 5.4. Tratamiento farmacológico para disminuir la tensión arterial

Los seis grupos terapéuticos principales utilizados, en todo el mundo, para el tratamiento hipotensor son: diuréticos, beta-bloqueantes, antagonistas del calcio, IECA, antagonistas de la angiotensina II y bloqueantes alfa-adrenérgicos. En algunas partes del mundo también se usan con frecuencia la reserpina y la metildopa. No hay evidencia fiable ni consistente que indique diferencias sustanciales entre los grupos terapéuticos en sus efectos sobre la tensión arterial, aunque hay diferencias importantes en los perfiles de los efectos colaterales de cada grupo. También hay importantes diferencias entre los grupos en la cantidad de evidencia disponible de ensayos aleatorizados controlados sobre los efectos del tratamiento en la morbilidad y la mortalidad. Aunque se dispone de gran cantidad de datos que demuestran los beneficios de los fármacos que aparecieron en primer lugar, diuréticos y beta-bloqueantes, hay menos datos disponibles sobre los antagonistas del calcio y los IECA, y no hay datos fiables sobre los alfa-bloqueantes o los grupos terapéuticos más recientes como los antagonistas de la angiotensina II.

### **Cuadro 9 Ventajas del Tratamiento Farmacológico**

- Todos los grupos terapéuticos de antihipertensivos tienen ventajas e inconvenientes específicos para cada grupo de pacientes concretos ([ver Tabla 4](#)).
- Hasta ahora no hay evidencia de que las principales ventajas del tratamiento de la hipertensión se deban a ninguna propiedad particular de los fármacos en lugar de a la disminución de la tensión arterial *per se*.
- Los ensayos aleatorizados realizados hasta el momento no han aportado ninguna evidencia clarificadora de efectos diferentes de fármacos distintos que producen la misma reducción en la tensión arterial.
- Sin embargo, la mayoría de estudios individuales han sido demasiado pequeños para detectar pequeñas diferencias plausibles en resultados importantes como ACV o infarto de miocardio.

### 5.4.1. Principios de la farmacoterapia

Existe acuerdo general sobre los principios que dictan el uso de fármacos antihipertensivos para disminuir la tensión arterial, independientemente de la elección de un fármaco determinado. Estos principios incluyen:

- el uso de dosis bajas al inicio del tratamiento, comenzando con la dosis más baja posible del agente en particular, en un intento de reducir los efectos adversos. Si hay una buena respuesta a una dosis baja de un fármaco pero todavía la tensión no se ha controlado adecuadamente, es razonable aumentar la dosis de este fármaco, dado que ha sido bien tolerado.
- el uso de las combinaciones medicamentosas oportunas ([ver Cuadro 11](#)) para aumentar la eficacia hipotensora y disminuir los efectos colaterales. Suele ser preferible añadir una pequeña dosis de un segundo medicamento en lugar de aumentar la dosis del primero. Lo que permite que tanto el primero como el segundo medicamento se usen a dosis bajas con menor probabilidad de efectos colaterales. En este contexto, el uso de combinaciones fijas a dosis bajas cada vez más difundidas en EE.UU. y Europa, podría ser beneficioso<sup>122</sup>.
- cambiar a un grupo terapéutico distinto de una vez si con el primer fármaco utilizado hay poca respuesta o escasa tolerancia, antes de aumentar la dosis de éste o de añadir un segundo fármaco.

- el uso de fármacos de acción prolongada con eficacia de 24 horas tomados una vez al día. Las ventajas de estos fármacos incluyen la mejora de la adherencia al tratamiento y la disminución de la variabilidad de la tensión arterial, como consecuencia de un control de la tensión arterial mantenido y constante. Esto puede causar mayor protección ante el riesgo de eventos cardiovasculares importantes y la aparición de daño en los órganos diana<sup>147,148</sup>.

#### ***Cuadro 10 Efectos Absolutos del Tratamiento sobre el Riesgo Cardiovascular***

- De los resultados de ensayos aleatorizados controlados parece desprenderse que cada reducción de 10-14 mmHg en la TAS y de 5-6 mmHg en la TAD hace disminuir en dos quintos el riesgo de ACV, un sexto el riesgo de CC, y en los países occidentales, un tercio en el riesgo conjunto de eventos cardiovasculares importantes.
- En pacientes con hipertensión Grado 1, la monoterapia con la mayoría de los fármacos producirá reducciones de la tensión arterial de alrededor de 10/5 mmHg. En pacientes con hipertensión de mayor grado, es posible lograr reducciones mantenidas de la tensión arterial de 20/10 mmHg o más, sobre todo si se utiliza una combinación de fármacos.
- Los efectos absolutos estimados de estas reducciones de la tensión arterial en el riesgo de enfermedad cardiovascular (ACV e infarto de miocardio fatales y no fatales) son los siguientes:

Grupo de pacientes	Riesgo absoluto (casos de enf. CV a los 10 años)	Efectos absolutos del tratamiento (casos de enf. CV evitados por 1000 pacientes-año)	
		10/5 mmHg	20/10 mmHg
Bajo riesgo	<15%	<5	<9
Riesgo medio	15-20%	5-7	8-11
Alto riesgo	20-30%	7-10	11-17
Muy alto riesgo	>30%	>10	>17

- Entre estos grupos, el beneficio absoluto estimado del tratamiento varía entre 5 (bajo riesgo) y más de 17 (muy alto riesgo) casos evitados por mil pacientes-año de tratamiento.
- Los beneficios absolutos sobre el ACV y la CC se verán aumentados por los beneficios absolutos más bajos sobre la insuficiencia cardiaca congestiva y la nefropatía.
- Estas estimaciones del beneficio se basan en las reducciones del riesgo relativo observadas en ensayos de alrededor de 5 años de duración. El tratamiento a largo plazo (décadas) podría producir mayores reducciones del riesgo ([ver Cuadro 4](#)).

### 5.4.2. Inicio de la farmacoterapia

En los pacientes de los grupos de alto y muy alto riesgo el tratamiento farmacológico debería instaurarse en pocos días, tan pronto como las sucesivas determinaciones hayan confirmado la tensión arterial del paciente.

Para pacientes en los grupos de riesgo medio y bajo el inicio de la farmacoterapia se verá influido por:

- consulta con el paciente sobre las estrategias preferidas;
- el grado de disminución de la tensión logrado con las medidas higiénico-dietéticas;
- el grado de control logrado para otros factores de riesgo
- la disponibilidad de recursos en el sistema de salud imperante;

Para los pacientes en el grupo de riesgo medio es deseable continuar con las medidas higiénico-dietéticas y reforzarlas, si fuera necesario, durante al menos tres meses antes de considerar el tratamiento farmacológico. Sin embargo, si las cifras objetivo de tensión arterial no se alcanzan en un máximo de seis meses, debe instaurarse el tratamiento farmacológico.

Para los pacientes del grupo de bajo riesgo con hipertensión Grado 1 (leve), deberían usarse asiduamente las medidas higiénico-dietéticas durante al menos seis meses antes de pensar en el tratamiento farmacológico. Sin embargo, si las cifras objetivo de tensión arterial no se alcanzan, el tratamiento farmacológico debería instaurarse durante el primer año.

Las excepciones a esta recomendación son los pacientes del subgrupo de hipertensión límite con TAD entre 90 y 94 mmHg o TAS entre 140 y 149 mmHg. En este grupo, el médico, de acuerdo con el paciente, puede elegir perseverar con las medidas higiénico-dietéticas solas para disminuir la tensión y reducir el riesgo cardiovascular.

Hay otro grupo de pacientes que requiere especial mención: es el grupo de pacientes con tensión arterial normal-alta (130-139/85-89 mmHg) que tienen también diabetes mellitus y/o insuficiencia renal. En estos pacientes debe considerarse también el tratamiento farmacológico activo y precoz, ya que se ha demostrado que enlentece la pérdida de la función renal (ver las secciones [6.5](#) y [6.6](#)).

-

### Figura 1. Inicio del Tratamiento

### 5.4.3. Elección de los medicamentos antihipertensivos

Todos los grupos terapéuticos disponibles son adecuados para el inicio y el mantenimiento del tratamiento antihipertensivo, aunque la elección de los fármacos estará influida por muchos factores que se enumeran en la [Tabla 4](#), incluyendo:

- factores socioeconómicos que determinan la disponibilidad de los fármacos en los distintos países.
- el perfil de los factores de riesgo cardiovascular de cada paciente individual.
- la presencia de daño en los órganos diana, enfermedad cardiovascular clínica, nefropatía y diabetes.
- la presencia de otros trastornos coincidentes que puedan bien favorecer o bien limitar el uso de determinados grupos de medicamentos antihipertensivos.
- variación en las respuestas de un paciente concreto a los medicamentos de distintos grupos.
- la posibilidad de interacciones con fármacos usados para otras situaciones presentes en el paciente.
- la fuerza de la evidencia de la reducción del riesgo cardiovascular con el grupo terapéutico en cuestión

El médico debe hacer la elección del fármaco a la medida de cada paciente, después de tener en cuenta todos estos factores junto con la preferencia del paciente en

cada caso. En la [Figura 1](#) se muestra un marco práctico para el manejo de pacientes con hipertensión Grado 1 ó Grado 2.

#### **5.4.3.1. Diuréticos**

Los diuréticos conforma uno de los grupos de medicamentos antihipertensivos más valiosos. Son baratos, eficaces, generalmente bien tolerados a bajas dosis, y los tratamientos con diuréticos han mostrado claramente que previenen eventos cardiovasculares importantes, incluso ACV y CC, en gran variedad de grupos de pacientes hipertensos. Muchos de los efectos indeseables de los diuréticos como depleción de potasio, disminución de la tolerancia a la glucosa, extrasístoles ventriculares e impotencia se asociaron con el uso de altas dosis de diuréticos, del orden de 50-100 mg/día de hidroclorotiacida y clortalidona, en los años 70 y 80. Aunque hay cierta evidencia de estudios observacionales de que el riesgo de muerte súbita de origen cardiaco en pacientes tratados con diuréticos no ahorradores de potasio puede reducirse mediante su combinación con diuréticos ahorradores de potasio<sup>149,150</sup>, este aspecto sólo puede ser resuelto mediante ensayos prospectivos aleatorizados controlados.

Los diuréticos deben usarse en dosis bajas equivalentes a un máximo de 25 mg/día de hidroclorotiacida, y a menudo a la mitad o menos de esta dosis, con el objeto de reducir los efectos adversos mientras todavía sigan obteniéndose beneficios. Los diuréticos están especialmente recomendados para el tratamiento de pacientes ancianos con hipertensión sistólica<sup>78</sup> y de pacientes de raza negra.

#### **5.4.3.2. Beta-bloqueantes**

Los fármacos bloqueantes de los receptores beta-adrenérgicos (beta-bloqueantes) son seguros, baratos y eficaces para uso en monoterapia o en combinación con diuréticos, antagonistas del calcio dihidropiridínicos (DHP) y alfa-bloqueantes. A pesar de que la insuficiencia cardiaca solía ser una contraindicación clara al uso de beta-bloqueantes en dosis normales<sup>121,123</sup> hay evidencia reciente de que podrían tener un efecto beneficioso cuando se usan a dosis muy bajas de comienzo en determinados pacientes con insuficiencia cardiaca<sup>151</sup>. Debe evitarse el uso de beta-bloqueantes en pacientes con enfermedad bronquial obstructiva y enfermedad vascular periférica. Ha habido informes de que los beta-bloqueantes pueden agravar la angina espástica o variante de pacientes japoneses<sup>152</sup>. Suelen ser menos eficaces en pacientes de raza negra.

#### **5.4.3.3. Inhibidores de la ECA (IECA)**

Los IECA son seguros y eficaces para disminuir la tensión arterial y ahora son mucho menos caros que cuando fueron introducidos. Los IECA son especialmente eficaces para reducir la morbilidad y la mortalidad en la insuficiencia cardiaca<sup>153</sup> y para retrasar la progresión de la nefropatía en pacientes con diabetes mellitus insulín dependiente, sobre todo en presencia de proteinuria<sup>154</sup>. Su efecto adverso más frecuente es una tos seca y el más grave es un angioedema muy raro aunque potencialmente mortal<sup>155</sup>. A menudo son menos eficaces en pacientes de raza negra.

#### **5.4.3.4. Antagonistas del Calcio**

Todos los subgrupos de antagonistas del calcio son eficaces y bien tolerados para disminuir la tensión arterial. Tienen un beneficio demostrado en la prevención de ACV en pacientes ancianos con hipertensión sistólica. La evidencia sobre los efectos de los antagonistas del calcio sobre los eventos de enfermedad cardiovascular se comenta con detalle en las [secciones 3](#) y [6](#). Son preferibles los antagonistas del calcio de acción prolongada y deben evitarse los antagonistas del calcio de acción corta/rápida. Los antagonistas del calcio están especialmente recomendados para pacientes ancianos con hipertensión sistólica<sup>79</sup> y para pacientes de raza negra. Los efectos adversos incluyen taquicardia, sofocos, edema de tobillos y (con verapamil) estreñimiento.

#### **5.4.3.5. Antagonistas de la angiotensina II**

Los antagonistas del receptor de la angiotensina II son el último grupo importante de fármacos antihipertensivos del que se dispone. Tienen muchas características en común con los IECA incluso su valor especial en los pacientes con insuficiencia cardiaca. Todavía no hay evidencia fiable sobre sus efectos en el riesgo cardiovascular en pacientes con hipertensión. No obstante, tienen pocos efectos colaterales, lo que puede favorecer la adherencia al tratamiento y parece que presentan una ventaja sobre los IECA, la ausencia de tos entre sus efectos adversos<sup>156</sup>.

#### **5.4.3.6. Alfa-bloqueantes**

Los alfa-bloqueantes son seguros y eficaces para disminuir la tensión arterial<sup>157</sup>. Todavía no hay evidencia de sus efectos en el riesgo cardiovascular en sujetos hipertensos. Su efecto colateral principal es la hipotensión postural que puede ser un problema sobre todo en pacientes ancianos. Es fundamental la valoración de la tensión arterial en bipedestación. Estos fármacos pueden tener ventajas en sujetos con dislipemia o intolerancia a la glucosa.

#### 5.4.3.7. Otros fármacos

También se dispone de varios fármacos de acción central, algunos de ellos son nuevos como los estimulantes (agonistas) del receptor de las imidazolininas, la rilmenidina y la moxonidina, y otros muchos más antiguos como reserpina, metildopa y clonidina. La metildopa tiene un lugar establecido y bien documentado en el tratamiento de la hipertensión en el embarazo (ver la [Sección 6.2](#))<sup>158</sup>. Sin embargo, el perfil de efectos adversos de los fármacos de acción central es por lo general menos favorable que el de los otros grupos principales de fármacos disponibles. Donde la consideración de rentabilidad favorezca el uso de la reserpina en comunidades con bajos ingresos, las dosis usadas deben ser mucho más bajas que las utilizadas anteriormente.

Los antiguos fármacos vasodilatadores como la hidralazina también se usan mucho en ciertas partes del mundo. Aunque los efectos colaterales de los vasodilatadores directos como la hidralazina y el minoxidil —taquicardia, cefalea y retención de sodio y agua— los hacen menos adecuados para ser usados como fármacos de primera línea.

**Tabla 4 Protocolo para la Selección del Tratamiento Farmacológico de la Hipertensión**

<b>Grupo Terapéutico</b>	<b>Verdaderas Indicaciones</b>	<b>Otras Posibles Indicaciones</b>	<b>Verdaderas Contraindicaciones</b>	<b>Otras Posibles Contraindicaciones</b>
Diuréticos	Insuficiencia cardiaca Pacientes ancianos Hipertensión sistólica	Diabetes	Gota	Dislipemia Varones sexualmente activos
Beta-bloqueantes	Angina Post-infarto Taquiarritmias	Insuficiencia cardiaca Embarazo Diabetes	Asma y EPOC Bloqueo cardiaco <sup>a</sup>	Dislipemia Atletas y pacientes con actividad física frecuente Enfermedad vascular periférica
IECA	Insuficiencia cardiaca Disfunción del ventrículo izquierdo Post-infarto Nefropatía diabética		Embarazo Hiperpotasemia	Estenosis bilateral de la arteria renal
Antagonistas del Calcio	Angina Pacientes ancianos Hipertensión sistólica	Enfermedad vascular periférica	Bloqueo cardiaco <sup>b</sup>	Insuficiencia cardiaca congestiva <sup>c</sup>
Alfa-bloqueantes	Hipertrofia prostática	Intolerancia a la glucosa Dislipemia		Hipotensión ortostática

Antagonistas de la Angiotensina II	Tos de los IECA	Insuficiencia cardiaca	Embarazo Estenosis bilateral de la arteria renal Hiperpotasemia	
<p><b>a</b> Bloqueo auriculoventricular grado 2 ó 3</p> <p><b>b</b> Bloqueo auriculoventricular grado 2 ó 3 con verapamil o diltiazem</p> <p><b>c</b> Verapamil o diltiazem</p>				

### ***Cuadro 11 Monoterapia y Tratamiento Combinado***

#### ***Monoterapia***

Cuando los fármacos de los principales grupos disponibles se utilizan como monoterapia a las dosis recomendadas, producen reducciones muy similares de la tensión arterial. En general, la magnitud de la reducción de la tensión arterial aumenta con la cifra de tensión previa, aunque característicamente, las reducciones ajustadas por placebo promedian un 4-8% tanto para la TAD como para la TAS. Así, en pacientes con tensiones de unos 160/95 mmHg, la reducción usual producida por la monoterapia será de unos 7-13 mmHg en la TAS y 4-8 mmHg en la TAD. Obviamente, para muchos pacientes hipertensos, estas reducciones de la tensión no reducirán las cifras hasta valores óptimos ni, incluso, tampoco hasta valores normotensos.

#### ***Tratamiento combinado***

Se ha detectado que el tratamiento combinado con varios de los grupos terapéuticos disponibles produce reducciones de la tensión arterial mayores que las producidas por fármacos de cualesquiera de los grupos usados solos. El Estudio HOT<sup>84</sup>, en el que se disminuyó la tensión arterial por debajo de 90mmHg en alrededor del 90% de los pacientes, demostró que el tratamiento combinado fue necesario en el 70% de los participantes. Las combinaciones con efectos hipotensores completamente aditivos aportarán reducciones de la tensión arterial que serán alrededor de dos veces mayores de las obtenidas con un único fármaco, del orden del 8-15%, o de 12-22 mmHg en la TAS y de 7-14 mmHg en la TAD en pacientes con tensión arterial de 160/95 mmHg.

#### ***Combinaciones terapéuticas eficaces***

- diurético y beta-bloqueante.
- diurético e IECA (o antagonista de la angiotensina II).
- antagonista del calcio (DHP) y beta-bloqueante.
- antagonista del calcio e IECA.
- alfa-bloqueante y beta-bloqueante.

Las combinaciones terapéuticas eficaces usan fármacos de distintos grupos para obtener un efecto hipotensor aditivo que deriva de la combinación de fármacos con diferentes mecanismos primarios de acción, a la vez que minimizan los mecanismos de compensación que limitan la disminución de la tensión arterial. Las combinaciones de valor limitado suelen ser el resultado de la combinación de fármacos que actúan a través de

mecanismos similares de forma que sus acciones hipotensoras no lleguen a ser aditivas, o de fármacos que tienen efectos colaterales similares de manera que se aumenta el riesgo de efectos adversos.

### ***5.5. Educación sanitaria al paciente y cumplimiento del paciente con el tratamiento***

La buena comunicación entre el médico y el paciente es la parte más importante en el éxito del manejo de la hipertensión. Dado que el tratamiento de la hipertensión es para siempre, es esencial que el médico establezca una buena relación con el paciente, ofreciéndole información, tanto oral como escrita, y contestando a cualquier pregunta que pueda hacer el paciente. Una buena información sobre la tensión arterial y la hipertensión, sobre los riesgos y el pronóstico, sobre los beneficios esperados con el tratamiento y sobre los riesgos y efectos colaterales del tratamiento será fundamental para el control satisfactorio a largo plazo de la hipertensión.

La imposibilidad de establecer comunicaciones y relaciones eficaces suele conducir a la falta de adherencia al tratamiento antihipertensivo y al control poco satisfactorio de la elevación de la tensión arterial. La magnitud de este problema se refleja en estudios comunitarios que han demostrado que la hipertensión está sin tratar o con un control inadecuado en alrededor del 70-75% de los pacientes de todo el mundo.

Una de las mejores formas de mejorar la adherencia es comprometer al paciente en la toma de decisiones sobre las estrategias de tratamiento. Otro planteamiento puede ser el uso de farmacéuticos clínicos para informar al paciente sobre el uso de los medicamentos y sobre los efectos colaterales. El personal de enfermería clínica especializado también contribuirá de forma importante a mejorar el cumplimiento del tratamiento, igual que otros profesionales de la salud como dietistas y asesores especializados con experiencia en la puesta en marcha de las medidas higiénico-dietéticas.

Otras medidas que pueden ayudar son la utilización de determinaciones domiciliarias de la tensión arterial y el compromiso de la familia del paciente en el plan terapéutico.

### ***5.6. Hipertensión refractaria***

La hipertensión puede ser denominada refractaria, cuando un plan terapéutico que hubiera incluido el seguimiento de medidas higiénico-dietéticas y la prescripción de tratamiento farmacológico combinado en las dosis adecuadas, no haya podido disminuir la tensión arterial por debajo de 140/90 mmHg en pacientes con hipertensión esencial clásica, o por debajo de 140 mmHg de TAS en pacientes con hipertensión sistólica aislada. En estas situaciones, debe considerarse la derivación a un especialista.

Hay muchos motivos para la resistencia al tratamiento, como se muestra en el [Cuadro 12](#) a continuación, incluyendo las causas aparentes como la hipertensión aislada en la consulta (de "bata blanca") y la imposibilidad de usar un manguito grande adecuado en un paciente con un brazo muy obeso. Unas de las causas más importantes de hipertensión refractaria podría ser el bajo grado de cumplimiento o adherencia al tratamiento y en esta situación, después de que hayan fallado otras estrategias, puede ser muy útil suspender todos los medicamentos a la vez que se sigue monitorizando con frecuencia la tensión arterial. Un nuevo comienzo con un régimen nuevo puede ayudar a romper un círculo vicioso.



***Cuadro 12 Causas de Hipertensión Refractaria***

- Causa secundaria no sospechada (p.ej. renal y endocrina)
- Escasa adherencia al plan terapéutico
- Consumo mantenido de fármacos que aumentan la tensión arterial (p.ej. AINES —ver también [4.1](#))
- Imposibilidad de modificar los estilos de vida incluyendo
  - aumento de peso
  - consumo excesivo de alcohol (p.ej. beber hasta la embriaguez)
- Sobrecarga de volumen debida a
  - terapia diurética inadecuada
  - insuficiencia renal progresiva
  - elevada ingesta de sodio

***Causas de Hipertensión Refractaria Aparente***

- Hipertensión aislada en la consulta (de "bata blanca")
- Imposibilidad de utilizar un manguito grande en un brazo grande

**5.7. Otros fármacos**

Como el objetivo del tratamiento es la reducción del riesgo cardiovascular total, es, cuando menos, tan importante tratar otros factores de riesgo y situaciones clínicas presentes en el paciente hipertenso. Esto significa que el médico bien debería derivar el paciente a los médicos y especialistas adecuados, o bien instaurar el régimen adecuado de medidas higiénico-dietéticas y tratamiento farmacológico de situaciones asociadas como diabetes mellitus, hipercolesterolemia, CC, ACV o nefropatía.

**5.7.1. Antiagregantes plaquetarios**

El uso de AAS, y de algunos otros antiagregantes, está bien documentado para reducir el riesgo de eventos coronarios fatales y no fatales, de ACV y de muerte cardiovascular en pacientes con enfermedad coronaria o cerebrovascular establecida<sup>100</sup>. A la luz de los resultados del Estudio HOT<sup>84</sup>, es razonable recomendar el uso de bajas dosis de AAS en pacientes hipertensos cuya tensión arterial haya sido controlada rigurosamente, que tengan un riesgo elevado de CC, y que no tengan un riesgo especial de hemorragia gastrointestinal o de otros lugares.

**5.7.2. Hipocolesterolemiantes**

Se ha demostrado que la reducción de colesterol con gran variedad de fármacos reduce los riesgos de eventos de CC inicial y recurrente en pacientes cuyas cifras de colesterol se encuentran dentro de un amplio rango<sup>26,42,94-97</sup>. Los ensayos con inhibidores de la HMG CoA reductasa, realizados en principio en pacientes con CC, también han informado de reducciones en el riesgo de ACV. Los efectos relativos del tratamiento hipocolesterolemiantes parecen ser similares en pacientes con o sin hipertensión. En estas circunstancias, el uso de tratamiento hipocolesterolemiantes puede ser recomendado en pacientes hipertensos con colesterol elevado o que por otras razones tengan mayor riesgo de CC.

**5.8. Seguimiento**

Durante el periodo de evaluación y estabilización del tratamiento, es necesario ver a los pacientes con intervalos frecuentes para monitorizar los cambios en la tensión arterial y en otros factores de riesgo y situaciones clínicas presentes, y observar los efectos del tratamiento. Deben usarse las visitas de seguimiento para establecer



buenas relaciones con el paciente y educarlo sobre la naturaleza de la hipertensión y de otros factores de riesgo o trastornos presentes. El paciente debe comprender la importancia del control de la hipertensión, y que el tratamiento generalmente debe durar toda la vida. La aceptación y aplicación de los cambios en los estilos de vida en particular, necesita una explicación y un refuerzo satisfactorios. Para el éxito de la farmacoterapia, es importante explicar los posibles efectos adversos y dar énfasis a la necesidad del tratamiento constante, con notificación rápida de cualquier efecto colateral.

La frecuencia de las visitas dependerá de la categoría de riesgo global del paciente así como de las cifras de tensión arterial. Una vez alcanzados los objetivos del tratamiento, incluyendo el control de otros factores de riesgo y el logro del objetivo de tensión arterial, puede reducirse considerablemente la frecuencia de las visitas. Los pacientes con un perfil de bajo riesgo y los grados más leves de elevación de la tensión arterial (normal alta o Grado 1), tratados con un solo fármaco bien pueden ser vistos cada seis meses. Es importante que los pacientes sin tratamiento farmacológico comprendan la necesidad de la monitorización y seguimiento y de la reconsideración periódica de la necesidad del tratamiento farmacológico. En los casos más difíciles, debe verse a los pacientes con intervalos más frecuentes. Si no se han alcanzado los objetivos terapéuticos, incluido el control de la tensión arterial, en 6 meses, el médico debe considerar la derivación a un especialista en hipertensión.

El tratamiento antihipertensivo generalmente es "para siempre". El abandono del tratamiento por pacientes que han sido diagnosticados correctamente como hipertensos suele seguirse, tarde o temprano, por la vuelta de las cifras de tensión arterial a los niveles anteriores al tratamiento. No obstante, después de un control prolongado de la tensión arterial puede ser posible intentar una minuciosa reducción progresiva de la dosis o el número fármacos usados, sobre todo en pacientes que cumplen estrictamente las medidas higiénico-dietéticas (no farmacológicas). Estos intentos de disminuir "escalonadamente" el tratamiento deben acompañarse de la supervisión continuada de la tensión arterial.

Dado que el tratamiento de un paciente hipertenso típicamente dura décadas es probable que el régimen terapéutico, incluyendo los fármacos elegidos, sufra múltiples cambios. Por ello es aconsejable, en todos los pacientes hipertensos mantener un registro de todos los tratamientos usados y sus resultados, y es responsabilidad de los médicos y de los servicios de salud mantener los pertinentes registros de pacientes hipertensos tratados y hacerlos disponibles rápidamente.

### [Figura 2 Estabilización, Mantenimiento y Seguimiento tras la Instauración del Tratamiento Farmacológico](#)

## 6. Grupos de Población Especiales

### 6.1. Minorías étnicas y regiones de alto riesgo

La prevalencia de hipertensión y la incidencia de enfermedad cardiovascular asociada con la tensión arterial varían considerablemente entre grupos étnicos y regiones geográficas. Los grupos de minorías étnicas de muchos países occidentales tienen frecuentemente mayores tasas de hipertensión<sup>60,159,160</sup>, así como mayores tasas de eventos cardiovasculares importantes. El patrón de la enfermedad cardiovascular en grupos de minorías étnicas parece variar con la zona geográfica. Por ejemplo, en algunas, aunque no en todas, comunidades afroamericanas, la insuficiencia renal<sup>62</sup> y el ACV<sup>61</sup> son especialmente prevalentes. En comunidades sudasiáticas del Reino Unido, las tasas de CC, ACV e insuficiencia renal están todas elevadas<sup>63</sup>, mientras que en Canadá, las tasas de los sudasiáticos son similares o más bajas que las de los caucásicos<sup>64</sup>.

El patrón de la enfermedad cardiovascular en los grupos de mayorías étnicas también varía de forma considerable entre zonas geográficas. Por ejemplo, en muchas poblaciones del este de Asia, el ACV (sobre todo el ACV hemorrágico) es relativamente frecuente mientras que la CC es relativamente infrecuente comparado con lo observado en países occidentales<sup>7</sup>. No obstante, la relación proporcional de la tensión arterial con los riesgos específicos de enfermedad cardiovascular en poblaciones chinas y japonesas parece ser muy similar a la observada en poblaciones norteamericanas y europeas. La mayor incidencia de ACV hemorrágico en las poblaciones orientales parece reflejar, al menos parcialmente, una asociación particularmente fuerte de este tipo de ACV con la tensión arterial<sup>7</sup>. En otras grandes poblaciones no occidentales como las del África subsahariana, el ACV y la nefropatía parecen predominar entre las enfermedades cardiovasculares<sup>5</sup>.

Los datos disponibles no aportan motivos para creer que los efectos relativos de la reducción de la tensión arterial sobre los riesgos específicos de enfermedad variarán de forma importante entre grupos étnicos o regiones geográficas, aunque puede existir un menor efecto de ciertos fármacos específicos (p.ej. IECA) en grupos étnicos

determinados (afroamericanos). No obstante, como la raza y la región geográfica son determinantes tan importantes del riesgo absoluto, es probable que los efectos absolutos del tratamiento varíen de forma importante entre grupos étnicos y regiones geográficas. Por ejemplo, en individuos con cifras similares de tensión arterial, el riesgo absoluto de enfermedad cardiovascular tenderá a ser mayor en personas de ascendencia sudasiática del Reino Unido o en afroamericanos de los EE.UU. comparado con el de los caucásicos de las mismas poblaciones. Por tanto, cabría esperar que los beneficios absolutos del tratamiento conferidos por cualquier reducción de la tensión arterial también fueran mayores en estos grupos.

Los beneficios absolutos del tratamiento antihipertensivo pueden ser especialmente grandes en grupos en los que hay grandes riesgos de eventos con una fuerte relación con la tensión arterial (ACV o insuficiencia renal). Estas poblaciones incluyen a muchas de las del este de Asia, África subsahariana así como las poblaciones afroamericanas de los EE.UU. Las tasas tanto de ACV como de CC son mayores en Europa del este, Rusia y los países Bálticos<sup>65</sup>, lo que sugiere que los efectos absolutos del tratamiento en poblaciones de estas zonas, probablemente serán también especialmente grandes. Algunos ensayos aleatorizados controlados actualmente en marcha aportarán evidencia sobre los beneficios absolutos comparados de los tratamientos hipotensores en poblaciones tan diversas<sup>161</sup>.

En zonas en las que los recursos sanitarios son especialmente escasos, la inversión en estrategias de prevención primaria de base comunitaria puede rendir los mayores dividendos. Los programas de tratamiento de la hipertensión más rentables deben incluir los fármacos de menor coste (diuréticos, reserpina, beta-bloqueantes, presentaciones genéricas de IECA, antagonistas de la angiotensina II, antagonistas del calcio y otros fármacos genéricos) en los grupos de mayor riesgo. El tratamiento selectivo de pacientes con enfermedad cardiovascular o renal preexistente (independientemente del grado de hipertensión) o con hipertensión grave (TAS >180 mmHg o TAD >110 mmHg) dará como resultado la mayor razón de casos evitados por paciente tratado.

## 6.2. Mujeres embarazadas

La hipertensión en el embarazo suele definirse bien por una cifra absoluta de tensión arterial (140/90 mmHg o más) o por un aumento de la tensión arterial sobre las cifras preconcepcionales o del primer trimestre (aumento de la TAS  $\geq$  25 mmHg y/o aumento de la TAD  $\geq$  15 mmHg)<sup>162,163</sup>. La hipertensión en el embarazo suele clasificarse como: crónica –hipertensión esencial o secundaria–, *de novo* –preeclampsia o hipertensión gestacional–, o preeclampsia añadida a hipertensión crónica. La preeclampsia es un trastorno multiorgánico en el que el aumento de la tensión arterial sólo es un signo. Las principales anomalías maternas aparecen en riñón, hígado, cerebro y en el sistema de coagulación. La alteración del flujo sanguíneo útero-placentario puede originar retraso en el crecimiento fetal o muerte intrauterina.

Suele aceptarse generalmente que las tensiones superiores a 170/110 mmHg deben reducirse para proteger a la madre frente al riesgo de ACV o eclampsia. Sin embargo, hay menos acuerdo sobre el valor del tratamiento con cifras más bajas de tensión arterial. Los fármacos de mayor uso para disminuir la tensión de forma rápida en el embarazo incluyen nifedipino, labetalol e hidralazina<sup>158</sup>. El sulfato de magnesio puede tener algunos efectos en la disminución de la tensión aunque suele ser inadecuado para tratar la hipertensión grave en el embarazo. Los fármacos de mayor uso para el tratamiento crónico de la elevación de la tensión arterial en el embarazo incluyen: beta-bloqueantes; especialmente, oxprenolol, pindolol, atenolol (asociado con retraso del crecimiento fetal cuando se usa a largo plazo durante el embarazo), labetalol, metildopa, prazosín, hidralazina, nifedipino e isradipino. Los fármacos antihipertensivos que deben evitarse en el embarazo incluyen a IECA, que se asocian con crecimiento fetal retardado, oligohidramnios, insuficiencia renal neonatal, y posiblemente con morfología fetal anormal ("síndrome hipotensivo fetal"), y los antagonistas del receptor de la angiotensina II, cuyos efectos pueden ser similares a los de los IECA. Los diuréticos también se utilizan con menor frecuencia debido al temor de que puede reducir aún más el ya comprometido volumen plasmático, aunque se han mostrado eficaces en ensayos aleatorizados controlados<sup>164</sup>.

La disminución de la tensión arterial es sólo una parte del tratamiento de la preeclampsia. Idealmente su tratamiento compete a un equipo multidisciplinar. Son fundamentales la monitorización materna y fetal para la detección de signos de preeclampsia progresiva o de fallecimiento fetal inminente, y, por tanto, de la necesidad del parto que sigue siendo el tratamiento definitivo de la preeclampsia. El AAS no se ha mostrado eficaz en la prevención de la preeclampsia<sup>165</sup>. Los suplementos de calcio oral no son beneficiosos como profilaxis frente a la preeclampsia en poblaciones con buen aporte de calcio, pero, aunque la evidencia es limitada, suele aceptarse que el aporte dietético de calcio debe aumentarse hasta los niveles recomendados en las poblaciones con dietas pobres en calcio.

## 6.3. Personas ancianas

Los resultados de ensayos aleatorizados ofrecen evidencia clara de los beneficios y seguridad del tratamiento antihipertensivo en pacientes de distinta edad hasta los 80 años<sup>166</sup>. Estos ensayos no han ofrecido ninguna evidencia clarificadora sobre efectos relativos distintos del tratamiento en pacientes más jóvenes y en pacientes de más

edad, aunque los efectos absolutos son típicamente mayores en los individuos de mayor edad debido a su mayor riesgo de eventos cardiovasculares<sup>70</sup>. Los beneficios del tratamiento han sido demostrados en pacientes ancianos con hipertensión clásica (TAD y TAS aumentadas), así como en pacientes ancianos con hipertensión sistólica aislada (aumento de la TAS sola).

Sin embargo, la mayoría de los estudios llevados a cabo no han incluido un número suficiente de pacientes por encima de esta edad como para ofrecer evidencia fiable sobre las ventajas o la seguridad. Entre los ensayos publicados hasta el momento, la edad media mayor de los pacientes fue en el ensayo STOP-Hipertensión (Ensayo Sueco en Pacientes Ancianos con Hipertensión)<sup>167</sup>. En ese estudio, que demostró una reducción marcada de los eventos cardiovasculares en los pacientes asignados al tratamiento activo, los participantes tenían edades entre 70 y 84 años en el momento de la inclusión (media 76 años). Sin embargo, el número de pacientes de ese estudio por encima de los 80 años era demasiado pequeño para poder obtener conclusiones fiables sobre los efectos del tratamiento den el riesgo de enfermedad cardiovascular en este subgrupo. En el ensayo Syst-Eur de tratamiento de hipertensión sistólica aislada en pacientes de 60 años o más, no hubo evidencias claras de asociación entre una mayor edad y la magnitud de los efectos del tratamiento sobre los eventos cardiovasculares fatales o no fatales combinados, aunque hubo una tendencia hacia un menor efecto sobre los eventos fatales a medida que aumentaba la edad<sup>168</sup>.

Debido a la ausencia de evidencia directa sobre los efectos de la disminución de la tensión arterial en las personas muy ancianas, y la limitación de la importancia pronóstica de las cifras de tensión arterial determinadas en edades muy avanzadas, existe incertidumbre sobre el valor del tratamiento antihipertensivo en pacientes de más de 80 años<sup>161</sup>. Un ensayo aleatorizado controlado a gran escala se ha puesto en marcha recientemente para valorar los beneficios potenciales del tratamiento de la hipertensión en pacientes muy ancianos. El Ensayo de Hipertensión en los Muy Ancianos (HYVET) está actualmente incluyendo pacientes hipertensos de más de 80 años. Los pacientes son asignados aleatoriamente para recibir bien un régimen terapéutico con un diurético, un régimen con un antagonista del calcio o ningún tratamiento. Además de este estudio, otros varios ensayos en marcha centrados en un grupo más amplio de pacientes están incluyendo algunos pacientes de más de 80 años. Los resultados de estos ensayos eventualmente podrían ofrecer evidencia fiable sobre los efectos del tratamiento hipotensor en esta población de tan alto riesgo.

## ***6.4. Personas con enfermedad cerebrovascular o cardiaca coexistente***

### **6.4.1. Enfermedad cerebrovascular**

Las personas con antecedentes personales de ACV o TIA tienen riesgos muy altos de otros eventos cerebrovasculares. En estos pacientes, la tasa de ACV es del 4% ó más al año. Las personas con antecedentes de ACV isquémico o TIA también tienen alto riesgo de CC. Los riesgos de recurrencia de eventos cerebrovasculares (así como de CC inicial) parecen estar directamente relacionados con las cifras de tensión arterial<sup>12-14</sup>. Por consiguiente, incluso pequeñas reducciones de la tensión arterial en estos pacientes podrían conferir reducciones significativas del riesgo absoluto de eventos cardiovasculares. En ensayos con supervivientes de ACV con hipertensión, el tratamiento hipotensor produjo una reducción del 29% (DE 9) en el riesgo de ACV y una tendencia a la reducción en la CC<sup>169</sup>. La reducción relativa en el riesgo de ACV fue similar a la observada en pacientes sin ACV; sin embargo, los beneficios absolutos fueron varias veces mayores. En los tres ensayos con fármacos hipotensores en pacientes con distintas cifras de tensión arterial en el momento de la inclusión, los efectos del tratamiento fueron menos claros, aunque seguían apareciendo indicios de beneficio<sup>12</sup>. La incertidumbre que queda sobre los beneficios del tratamiento para gran variedad de pacientes con enfermedad cerebrovascular debe resolverse por el estudio PROGRESS (protección del perindopril contra el ACV recurrente), un ensayo de un tratamiento con un IECA en pacientes con antecedentes personales de ACV o TIA<sup>170</sup>.

### **6.4.2. Cardiopatía coronaria**

Los individuos con antecedentes personales de CC tienen riesgos muy elevados de recurrencia de la CC. En pacientes con antecedentes personales de infarto de miocardio o angina inestable, el riesgo de muerte por CC o de infarto de miocardio no fatal es del 5% ó más al año. Una vez más, el riesgo de estas recurrencias parece estar en relación directa con las cifras de tensión arterial<sup>13</sup>. Hay poca información disponible sobre los efectos de la disminución de la tensión arterial en pacientes con CC. Sin embargo, muchos de los fármacos hipotensores más utilizados se han evaluado en grupos amplios de pacientes con CC, con objetivos distintos empero a la reducción de la tensión arterial. Se ha demostrado que los beta-bloqueantes reducen los riesgos tanto de reinfarcto como de muerte cardiovascular en casi un cuarto en pacientes con infarto de miocardio<sup>171</sup>. En conjunto no hay evidencia clara proveniente de ensayos clínicos de que los antagonistas del calcio reduzcan los casos recurrentes de CC, aunque hay datos sugerentes, pero no definitivos, que muestran un riesgo reducido de infarto de miocardio en pacientes tratados con verapamil o diltiazem, y un riesgo aumentado en pacientes tratados con nifedipino de liberación rápida<sup>86</sup>. Los estudios en marcha de verapamil, diltiazem y los antagonistas del

calcio DHP de acción más prolongada en pacientes hipertensos y no hipertensos con CC pueden aportar evidencia más clara sobre los efectos de estos agentes en el riesgo de recurrencia de la CC<sup>161</sup>. Varios ensayos grandes con IECA en pacientes con insuficiencia cardiaca o disfunción del ventrículo izquierdo han aportado evidencia de una reducción de casi un quinto en el riesgo de infarto de miocardio o muerte súbita<sup>172</sup>. Tanto en los ensayos de los beta-bloqueantes como en los de los IECA, la magnitud de los efectos en la CC parece mayor de la que cabría esperar sólo con la reducción de la tensión arterial y parece probable que refleje, al menos en parte, otros efectos cardioprotectores de estos fármacos. La incertidumbre restante sobre los efectos de los IECA en la CC en pacientes de alto riesgo sin insuficiencia cardiaca ni disfunción del ventrículo izquierdo debe resolverse por el estudio HOPE (Evaluación de la Prevención de los Resultados Cardiacos)<sup>173</sup>.

### **6.4.3. Insuficiencia cardiaca congestiva**

Los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva tienen un riesgo particularmente alto de muerte por enfermedad cardiovascular. Hay poca información disponible sobre los efectos de la disminución de la tensión arterial de forma específica en pacientes hipertensos con insuficiencia cardiaca. Sin embargo, se han evaluado los efectos de diferentes fármacos hipotensores en un amplio rango de pacientes con insuficiencia cardiaca. Varios estudios amplios de IECA en pacientes con insuficiencia cardiaca o disfunción del ventrículo izquierdo han aportado evidencia de la reducción de la mortalidad en casi un sexto y quizá mayores reducciones en la morbilidad relacionada con la insuficiencia cardiaca<sup>153</sup>. La evidencia reciente también indica que los beta-bloqueantes reducen el riesgo de muerte cardiovascular y la demanda de ingresos hospitalarios en casi un cuarto en pacientes con insuficiencia cardiaca, un grupo en el que anteriormente se pensaba que los beta-bloqueantes estaban contraindicados. Los ensayos con antagonistas del calcio en pacientes con insuficiencia cardiaca no han aportado evidencia de efectos beneficiosos del tratamiento con estos medicamentos.

## **6.5. Personas con nefropatía**

La hipertensión es tanto causa como consecuencia de nefropatía, e independientemente de la etiología, la hipertensión es un determinante importante de la progresión de la nefropatía<sup>174</sup>. La hipertensión maligna o acelerada, la estenosis de la arteria renal y la enfermedad atero-embólica son todas causas importantes de nefropatía secundaria a la hipertensión. El papel de elevaciones menos graves de la tensión arterial en la génesis de la insuficiencia renal está menos claro, aunque hay evidencia fuerte de cierto papel en este tipo de elevaciones de la tensión arterial en algunas poblaciones, p.ej. afroamericanos<sup>62</sup>. La enfermedad primaria del parénquima renal se ha mostrado responsable del 3-4% de los casos de hipertensión en algunas poblaciones, y la enfermedad renovascular en casi un 1%<sup>11</sup>. La mayoría (80-90%) de los pacientes que se presentan a los programas de trasplante renal son hipertensos, aunque los pacientes que se presentan con hipertensión y alteración renal combinadas requieren la definición de la anatomía renal y/o renovascular macro y/o microscópica antes de que la hipertensión pueda ser considerada la causa de la alteración renal. La nefropatía diabética, la nefropatía hipertensiva y la glomerulonefritis primaria son las tres causas más frecuentes de insuficiencia renal terminal en todo el mundo. Otras causas importantes incluyen la nefropatía por reflujo, la enfermedad del riñón poliquístico, la nefropatía por analgésicos y la glomerulonefritis secundaria.

Independientemente de que la hipertensión cause nefropatía o viceversa, está claro que la hipertensión es un determinante importante de la progresión de la nefropatía y del riesgo de insuficiencia renal terminal<sup>11,175</sup>. También hay alguna evidencia de que cualquier tendencia familiar a la hipertensión aumentará la prevalencia de insuficiencia renal en pacientes con trastornos renales primarios<sup>176</sup> o con diabetes<sup>177</sup>. Hay poca evidencia de ensayos aleatorizados en pacientes hipertensos que muestre que el tratamiento modifique el ligero riesgo de aparición de insuficiencia renal, pero sí hay evidencia más convincente de que el control de la tensión arterial enlentecerá la progresión en pacientes con insuficiencia renal<sup>178</sup>. Ha habido mucho interés en la cuestión de si ciertos grupos de fármacos antihipertensivos, en particular los IECA, retrasan la progresión de la nefropatía más allá de sus efectos sobre la disminución de la tensión arterial<sup>179</sup> aunque sigue sin probarse. La evidencia del Estudio de Modificación de la Dieta en la Nefropatía sugiere que en pacientes con insuficiencia renal crónica y proteinuria debe perseguirse una disminución más agresiva de la tensión arterial. En pacientes con proteinuria superior a 1g/día se han propuesto objetivos de tensión arterial más bajos (125/75 mmHg) que en los pacientes con menor proteinuria (130/80 mmHg).

## **6.6. Personas con diabetes mellitus**

La prevalencia de hipertensión es de 1,5 a 2 veces mayor en pacientes diabéticos comparada con la de individuos apareados no diabéticos<sup>181</sup>. La diabetes mellitus tipo 1 se asocia con hipertensión sólo cuando aparece albuminuria y nefropatía inicial, pero la diabetes mellitus tipo 2 puede asociarse con hipertensión en el momento del diagnóstico o incluso antes<sup>182</sup>. La diabetes tipo 2 y la hipertensión se asocian con un estado de resistencia a la insulina (Síndrome X) caracterizado por

hiperinsulinemia, dislipemia y obesidad<sup>183</sup>, aunque aún no se ha descubierto ninguna relación causal entre la resistencia a la insulina y la hipertensión<sup>184</sup>. La coexistencia de diabetes mellitus e hipertensión es importante, ya que son factores de riesgo multiplicativos de la enfermedad macrovascular y microvascular, resultando mayores riesgos de muerte cardiovascular, CC, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad cerebrovascular y enfermedad vascular periférica<sup>182,185</sup>. Las complicaciones macrovasculares suponen la mayoría de las muertes en la población diabética y la ausencia de hipertensión se asocia con mayor supervivencia a largo plazo<sup>186</sup>. La enfermedad microvascular que da lugar a la nefropatía y a la retinopatía diabética es origen de morbilidad y mortalidad importante. La disminución progresiva de la función glomerular que se observa en los pacientes diabéticos con hipertensión, sobre todo en aquellos con albuminuria, puede retrasarse con el tratamiento antihipertensivo<sup>187</sup> se ha demostrado que los IECA enlentecen la velocidad de disminución de la función renal y reducen el riesgo de diálisis en los pacientes diabéticos tipo 1 normotensos con proteinuria<sup>154</sup>. La hipertensión también se asocia con una mayor incidencia de retinopatía diabética<sup>188</sup> y el tratamiento con IECA ha reducido la progresión de la retinopatía en sujetos con diabetes tipo 1 normotensos<sup>189</sup>.

Las intervenciones no farmacológicas, como la pérdida de peso, han mostrado mejorías en la resistencia a la insulina y en la tensión arterial en pacientes diabéticos hipertensos<sup>190</sup> y se recomiendan medidas higiénico-dietéticas similares en el tratamiento inicial de la hipertensión y de la diabetes de forma individual o cuando las enfermedades coexisten. El tratamiento farmacológico de la hipertensión en pacientes diabéticos puede ser potencialmente distinto al de los no diabéticos debido a los diferentes efectos sobre los perfiles lipídicos, la sensibilidad a la insulina y el metabolismo de la glucosa<sup>191</sup>. Se ha publicado que los diuréticos y los beta-bloqueantes reducen la sensibilidad a la insulina y aumentan las cifras de triglicéridos. Sin embargo, se ha demostrado que los regímenes con diuréticos reducen los eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos con hipertensión<sup>182</sup>. Los beta-bloqueantes enmascaran potencialmente la sensación de hipoglucemia, aunque en la práctica esta no es una contraindicación importante dada la clara evidencia de los beneficios de los beta-bloqueantes en los pacientes diabéticos tras un infarto de miocardio<sup>192</sup>. Se supone que los IECA y los antagonistas del calcio no alteran la sensibilidad a la insulina ni los perfiles lipídicos, aunque el estudio CAPPP ha informado recientemente que los pacientes hipertensos asignados al tratamiento con captopril tenían un menor riesgo de padecer diabetes que los pacientes asignados al tratamiento con diurético o beta-bloqueante<sup>82,191</sup>. Recientemente, el Estudio Prospectivo de Diabetes del Reino Unido (UKPDS 38 y 39) ha demostrado que se obtenían beneficios similares del tratamiento con IECA y del tratamiento con beta-bloqueantes para enfermedades tanto macrovasculares como microvasculares en pacientes con diabetes tipo 2<sup>83,85</sup>. Dos pequeños ensayos aleatorizados controlados han notificado que los IECA tienen un efecto más favorable sobre la CC en los pacientes diabéticos que los antagonistas del calcio<sup>193,194</sup>. Estos resultados son consistentes bien con un efecto más favorable de los IECA o, por el contrario, con un efecto adverso de los antagonistas del calcio, sobre los eventos vasculares en pacientes hipertensos diabéticos. No obstante, como estos estudios eran pequeños y sus resultados poco definitivos, se necesita mayor evidencia para determinar si estos grupos terapéuticos difieren realmente en sus efectos sobre los eventos macrovasculares.

En el Estudio HOT del tratamiento con un antagonista del calcio<sup>84</sup>, había evidencia de que la disminución de la tensión arterial hasta la cifra objetivo más baja (TAD <80 mmHg) en pacientes diabéticos hipertensos dio lugar a un menor riesgo de eventos cardiovasculares. Este hallazgo es consistente con la evidencia del UKPDS 38, que demuestra que una mayor disminución de la tensión arterial (144/82 mmHg frente a 154/87 mmHg) se asoció con riesgos significativamente más bajos de enfermedad macrovascular importante así como de enfermedad microvascular<sup>85</sup>. La probabilidad de que los pacientes diabéticos hipertensos se beneficien de unos objetivos más bajos en las cifras de tensión arterial es consistente con la evidencia de ensayos de disminución de la tensión arterial en pacientes diabéticos normotensos con o sin nefropatía<sup>195</sup>.

## 7. Puesta en marcha

Tras pasar las recomendaciones de los protocolos clínicos y de los hallazgos de los estudios de investigación a la práctica clínica diaria sigue siendo un reto desesperante, tanto en el tratamiento de la hipertensión como en otros campos. La regla de las mitades (sólo la mitad de los pacientes hipertensos saben que tienen hipertensión, sólo la mitad de los que lo saben están realmente en tratamiento, y sólo la mitad de los tratados tienen la tensión arterial bien controlada) sigue aún aplicándose en muchos países de todo el mundo, incluso en los países más ricos la proporción de pacientes hipertensos bien controlados sólo se ha duplicado hasta llegar, aproximadamente, a un cuarto ([ver 3.1.1](#)). Esto sólo sirve para dar aún más énfasis a la validez de la afirmación de Alexander Lomas "Palabras sin actuaciones: la producción, diseminación e impacto de las recomendaciones de consenso"<sup>196</sup>. Ahora es seguro que como herramienta única, los protocolos de práctica ni cambian la práctica clínica ni afectan a los resultados de salud<sup>196-199</sup>. La evidencia de muchos análisis ha establecido que para mejorar el desempeño de las actividades de los médicos u otros resultados de salud, es necesario poner en práctica una serie de medidas que lleguen a los lugares en los que se presta la asistencia y que comprometan



a los médicos de forma activa<sup>196-199</sup>. Esto está mucho más allá de la capacidad directa o de los recursos del Comité de Protocolos WHO-ISH, aunque se espera lograr una penetración mucho mayor entre los médicos mediante alianzas y el patrocinio de las sociedades de hipertensión, ligas contra la hipertensión y consejos de investigación de la hipertensión nacionales e internacionales.

Este protocolo, que se publica en revistas médicas especializadas vendrá acompañado de un conjunto acompañante mucho más breve de "Protocolos de Actuación" que intentarán traducirse a muchos idiomas y distribuirse a los médicos de muchos países. Los presidentes de las ligas y sociedades afiliadas a la Sociedad Internacional de Hipertensión y a la Liga Mundial de Hipertensión están de acuerdo en colaborar para firmar alianzas con agencias gubernamentales, con asociaciones y colegios médicos profesionales y con grupos de educación a la población para elaborar programas de actuación para la puesta en práctica de las recomendaciones de este protocolo. El Protocolo WHO-ISH puede servir como modelo y estímulo para la elaboración de recomendaciones nacionales a medida, adaptadas para ajustarse a las realidades culturales, económicas y sociales locales. Se espera que estas recomendaciones modificadas puedan. Se espera que este tipo de recomendaciones modificadas se incluyan dentro de un plan de aplicación que llegue tanto a los médicos como a las comunidades. Este tipo de programas podría englobar tanto las estrategias clínicas establecidas en estas páginas como las estrategias comunitarias necesarias para el control de la hipertensión a escala poblacional.

## **8. Investigación futura**

### ***8.1. Tensión arterial y enfermedad cardiovascular en los países en desarrollo***

Hay una necesidad urgente de estudios epidemiológicos observacionales así como de ensayos aleatorizados controlados en poblaciones de Asia, África y América Latina, para que aporten evidencia directa sobre los riesgos asociados con la tensión arterial y otros factores de riesgo, y para determinar los efectos de los tratamientos hipotensores en los pacientes de estas extensas poblaciones. Igualmente es necesaria la detección y cuantificación de cualesquier diferencias regionales que puedan tener relevancia en las decisiones sobre las estrategias adoptadas tanto para la prevención como para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares<sup>7</sup>. El propósito de este tipo de investigaciones es obviar la necesidad de extrapolar las investigaciones llevadas a cabo en otras poblaciones geográfica y étnicamente distintas.

### ***8.2. Métodos alternativos de determinación de la tensión arterial y distensibilidad arterial***

Se necesita urgentemente información fiable sobre la importancia pronóstica de las cifras de tensión arterial obtenidas mediante la monitorización ambulatoria de la tensión arterial o por la determinación del propio paciente, especialmente en el domicilio. En este aspecto, la importancia pronóstica de la hipertensión en consulta aislada (de "bata blanca") también necesita aclararse. También serían valiosos más ensayos del tratamiento basado en la determinación ambulatoria de la tensión arterial comparado con el tratamiento estándar. También es necesaria mayor investigación para determinar la relevancia pronóstica independiente de otros índices de tensión arterial y distensibilidad arterial que se han elaborado. Esto incluye la investigación exhaustiva de la tensión del pulso comparada con la tensión arterial media, la TAD y la TAS. También debe incluir investigación sobre la relevancia pronóstica de otros índices de distensibilidad y rigidez arterial.

### ***8.3. Disminución de las cifras de tensión arterial en pacientes de alto riesgo***

Es esencial seguir ampliando los ensayos de disminución de la tensión arterial para incluir a grupos de alto riesgo con o sin hipertensión pero con otros factores de riesgo cardiovasculares importantes como diabetes, insuficiencia renal, enfermedad cerebrovascular, CC, enfermedad vascular periférica o fibrilación auricular. Hay fuertes motivos para esperar que una amplia gama de pacientes –tanto hipertensos como normotensos– con estas condiciones se beneficien de la disminución de la tensión arterial.

### ***8.4. Mayor y menor disminución de las cifras de tensión arterial***

Los resultados del UKPDS –junto con los resultados del subgrupo de los pacientes diabéticos del estudio HOT– aportan fuerte evidencia de que objetivos más bajos de tensión arterial en pacientes diabéticos se asocian con reducciones importantes en el riesgo cardiovascular. Hacen falta más estudios para determinar si hay ventajas similares de objetivos de tensión arterial más bajos en otros grupos de alto riesgo. Los estudios que investigan los efectos del tratamiento combinado frente a la monoterapia en pacientes con alto riesgo de eventos cardiovasculares podrían ser una valiosa ayuda en este aspecto.

### ***8.5. Evaluación de otros resultados alternativos***

Aunque se dispone de evidencia razonablemente buena sobre la significación pronóstica independiente de la hipertrofia del ventrículo izquierdo (valorada por ECG o ecocardiografía), hace falta evidencia mejor sobre la significación pronóstica de otros resultados alternativos que incluyen arteriosclerosis carotídea, disfunción endotelial y microalbuminuria (sobre todo en pacientes no diabéticos), para los diferentes riesgos de ACV y CC. También resultarían valiosos más ensayos que evalúen los efectos del tratamiento hipotensor sobre los riesgos de eventos cardiovasculares en individuos con estas condiciones. Además, tendría un interés especial determinar si fármacos distintos que producen reducciones similares en la tensión arterial tienen eficacias diferentes en la reversión o el retraso de estas condiciones; y, si es así, qué implicaciones tiene sobre las enfermedades cardiovasculares.

### ***8.6. Actuaciones conjuntas para la prevención de la enfermedad cardiovascular***

Las causas de la enfermedad cardiovascular en pacientes hipertensos son claramente multifactoriales, y hay fuertes razones para poner en marcha ensayos aleatorizados factoriales que investiguen los efectos separados y conjuntos de los tratamientos hipotensores otras modalidades de intervención. Por ejemplo, en ensayos controlados con placebo u otro tratamiento activo de los nuevos fármacos hipotensores, sería importante incluir la asignación factorial a intervenciones como la disminución del colesterol, el aporte de ácido fólico (para la disminución de la homocisteína) y/o vitaminas antioxidantes.

### ***8.7. Efectos de los nuevos fármacos hipotensores***

Hay muchos ensayos en curso de los nuevos grupos de fármacos hipotensores, y aún harán falta más a medida que se descubran fármacos nuevos. La mayoría de los estudios en curso son comparaciones frente a frente de los fármacos establecidos con los nuevos en los que las ventajas e inconvenientes de uno u otro tratamiento pueden ser pequeñas y difíciles de detectar. Otro planteamiento que puede hacer patente unos beneficios más claros es la asignación aleatoria de los pacientes a los nuevos tratamientos o a placebo frente a una base de tratamiento con el tratamiento estándar. De esta manera se demostrarán los efectos globales de cualquier tratamiento (los efectos combinados de la disminución arterial más cualquier otro efecto protector independiente).

### ***8.8. Tratamiento antihipertensivo dirigido genéticamente***

A pesar del éxito limitado de los trabajos realizados hasta el momento, sigue siendo necesaria mayor investigación para identificar tanto los factores genéticos que puedan predecir la aparición de eventos cardiovasculares, especialmente en las personas más jóvenes, como los factores genéticos que puedan predecir la respuesta al tratamiento hipotensor.

## **9. Agradecimientos**

Los miembros del Comité de Protocolos fueron convocados por el Comité Coordinador de la Organización Mundial de la Salud y la Sociedad Internacional de Hipertensión. Fueron escogidos por representar experiencias, puntos de vista y zonas geográficas diferentes. Para que los lectores de este Protocolo tengan en cuenta cualquier posible conflicto de intereses entre los miembros del subcomité, se pidió a cada miembro que hiciera una declaración de sus intereses económicos relevantes incluyendo la investigación patrocinada por compañías farmacéuticas, las asesorías actuales en estas compañías y los intereses compartidos en cualquiera de estas compañías. Los detalles de todos estos intereses se han remitido al Comité Coordinador de la Organización Mundial de la Salud y la Sociedad Internacional de Hipertensión. Un miembro del comité mantuvo intereses compartidos en una compañía farmacéutica, unos cuantos eran asesores, y la mayoría recibía ayudas para la investigación de diversas compañías.

**Miembros del Subcomité:** Michael Alderman (Facultad de Medicina Albert Einstein, Nueva York); Kikuo Arakawa (Universidad de Fukuoka, Fukuoka); Lawrie Beilin (Universidad de Australia Occidental, Perth); [John Chalmers \(presidente\)](#) (Universidad de Sydney, Sydney); Serap Erdine (Sociedad Turca de Hipertensión y Arteriosclerosis, Estambul); Masatoshi Fujishima (Universidad de Kyushu, Fukuoka); Pavel Hamet (Hotel Dieu de Montreal, Montreal); Lennart Hansson (Universidad de Uppsala, Uppsala); Lewis Landsberg (Facultad de Medicina de la Universidad del Noroeste, Chicago); Frans Leenen (Instituto Cardiológico de la Universidad de Ottawa, Ottawa); Lars Lindholm (Universidad de Lund, Lund); Liu Lisheng (Academia China de Ciencias Médicas, Pekín); AFB Mabadeje (Universidad de Lagos, Lagos); Stephen MacMahon (Universidad de Auckland, Auckland); Giuseppe Mancina (Ospedale San Gerardo, Monza); Ingrid Martin

(Organización Mundial de la Salud, Ginebra); Albert Mimran (Hopital Lapeyronie, Montpellier); Karl-Heinz Rahn (Universidad de Munster, Munster); Arturo Ribeiro (UNIFESP – EPM, São Paulo); Peter Sleight (Universidad de Oxford, Oxford); Judith Whitworth (Departamento Federal de Salud y Servicios Familiares, Canberra); Alberto Zanchetti (Universidad de Milán, Milán).

**Comité de Redacción:** [John Chalmers \(presidente\)](#), Stephen MacMahon, Giuseppe Mancina y Judith Whitworth, con la ayuda de Laurie Beilen, Lennart Hansson, Bruce Neal, Anthony Rodgers, Cliona Ni Mhurchu and Taane Clark (Universidad de Auckland, Auckland).

**Traducción:** Gregorio Montes Salas, Especialista en medicina Preventiva y Salud Pública (Dirección de Atención Primaria, Badajoz, España).

## 10. Bibliografía

1. Uemura K, Pisa Z. Trends in cardiovascular disease mortality in industrialised countries since 1950. *Wld Hlth Statist Quart* 1988;41:155-168.
2. 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.
3. Marques-Vidal P, Tuomilehto J. Hypertension awareness, treatment and control in the community: is the "rule of halves" still valid? *J Human Hyperten* 1997; 11:213-220.
4. Colhoun HM, Dong W, Poulter NR. Blood pressure screening, management and control in England: results from the health survey for England 1994. *J Hypertens* 1998;16:747-752.
5. Murray CJL, Lopez AD, eds. The Global Burden of Disease. A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. World Health Organization. Harvard University Press, 1996.
6. WHO Expert Committee. Hypertension Control. WHO Technical Report Series no 862. Geneva: World Health Organization 1996:
7. Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Research Group. Blood pressure, cholesterol and stroke in Eastern Asia. *Lancet* 1998; In press
8. 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.
9. Prospective Studies Collaboration. Cholesterol diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 45,000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 1995;346:1647-1653.
10. Kannel WB, Castelli WP, McNamara PM, McKee PA, Feinleib M. Role of blood pressure in the development of congestive heart failure. The Framingham Study. *N Engl J Med* 1972;287:781-787.
11. 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.
12. Rodgers A, Neal B, MacMahon S. The effects of blood pressure lowering in individuals with cerebrovascular disease: an overview of randomised controlled trials. *Neurol Rev Int* 1997;2: 12-15.
13. Flack J, Neaton J, Grimm R, Shih J, Cutler J, Ensrud K, MacMahon S, for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Blood pressure and mortality among men with prior myocardial infarction. *Circulation* 1995;92:2437-2445.
14. Neal B, Clark T, MacMahon S, Rodgers A, Baigent C, Collins R. Blood pressure and the risk of recurrent vascular disease. *Am J Hypertens* 1998; 11 (4 (part 2)):25A.
15. Irie K, Yamaguchi T, Minematsu K, Omae T. The J-curve phenomenon in stroke recurrence. *Stroke* 1993;24:1844-1849.
16. Cruickshank JM, Thorp JM, Zacharias FJ. Benefits and potential harm of lowering high blood pressure. *Lancet* 1987;:581-583.
17. Benetos A, Safar M, Rudnicki A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetieere P, Guize L. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997;30: 1410-1415.
18. Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Alderman MH. Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction. *Hypertension* 1994;23:395-401.
19. Safar ME, London GM, Asmar R, Frohlich ED. Recent advances on large arteries in hypertension. *Hypertension* 1998;32:156-161.
20. Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease.



*Hypertension* 1998;32:570-574.

21. Safar ME, Girerd X, Laurent S. Structural changes of large conduit arteries. *J Hypertens* 1996;14:545-555.
22. Giannattasio C, Failla M, Mangoni M, Scandola L, Frascchin N, G. M. Evaluation of arterial compliance in humans. *Clin Exp Hypertens* 1996;18:347-362.
23. World Health Organization. World Health Statistics Annual. Geneva: World Health Organization, 1995.
24. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991 ;325:293-302.
25. UK-TIA Study Group. The United Kingdom transient ischemic attack (UK-TM) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurgery, Psychiatry* 1991 ;54: 1044-1054.
26. The LIPID Study Group. Prevention of mortality and cardiovascular events with pravastatin in 9,014 patients with coronary heart disease and broad range of cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;In press
27. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685-691.
28. Wong ND, Levy D, Kannel WB. Prognostic significance of the electrocardiogram after Q wave myocardial infarction. The Framingham Study. *Circulation* 1990;81:780-789.
29. MacMahon S, Collins G, Rautaharju P, Cutler J, Neaton J, Prineas R, Crow R, Stamler J, for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy and effects of antihypertensive drug therapy in hypertensive participants in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Cardiol* 1989;63:202-210.
30. Levy D, Garrison R, Savage D, Kannel W, Castelli W. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;322:1561-1566.
31. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler & Thromb* 1991;11:1245-1249.
32. Zanchetti A, Agatiti RE, Dal PC, Lerneti G, Magnani B, Pessina A, for the VHAS Investigators. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomised treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 1998;16 (Nov):In press.
33. Shulman NB, Ford CE, Hall WD, Blaufox MD, Simon D, Longford HG, Schneider KA, on behalf of the Hypertension Detection and Follow-up Program Group. Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. *Hypertension* 1989;13(Suppl 1):90-93.
34. Samuelsson O, Wilhelmson L, Elmfeldt D, Pennert K, Wedel H, Wikstrand J, Berglund G. Predictors of cardiovascular morbidity in treated hypertension: Results from the Primary Preventive Trial in Goteborg, Sweden. *J Hypertens* 1985;3:167-176.
35. US Renal Data System. USRDS 1997 Annual Report. Bethesda, MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases 1997:
36. Gall M-A, Borch-Johnsen B, Hougaard P, Nielsen FS, Parving H-H. Albuminuria and poor glycemia control predict mortality in NIDDM. *Diabetes* 1995;44:1303-1309.
37. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D, for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. 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.
38. Abbott RD, Donahue RP, MacMahon SW, Reed DM, Yano K. Diabetes and the risk of stroke: The Honolulu Heart Project. *JAMA* 1987;257:949-952.
39. Despres J-P, Lamarche B, Mauriege P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S, P-J. L. Hyperinsulinemia is an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996;334:952-957.
40. Gerstein HC, Yusuf S. Dysglycaemia and risk of cardiovascular disease. *Lancet* 1996;347:949-950.
41. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *Br Med J* 1994;309:901 -111.
42. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *Br Med J* 1994;308:367-373.
43. Gordon DJ , Probstfield J L, Garrison RJ , Neaton J D, Castelli WP, Knoke J D, Jacobs DR, Bangdiwala S, Tyroler HA. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989;79:8-15.
44. Rimm EB, Stampfer MJ, Ciovannucci E, Ascherio A, Spiegelman D, Colditz GA, Willett WC. Body size and fat distribution as predictors of coronary heart disease among middle-aged and

older US men. *Am J Epidemiol* 1995;141:1117-1127.

45. Stampfer MJ, Sacks FM, Salvini S, Willett WC, Hennekens CH. A prospective study of cholesterol, apolipoproteins, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1991;325:373-381.
46. Stern MP, Haffner SM. Body fat distribution and hyperinsulinemia as risk factors for diabetes and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* 1986;6:123-130.
47. Woodward M, Lowe GDO, Rumley A, Tunstall-Pedoe H. Fibrinogen as a risk factor for coronary heart disease and mortality in middle-aged men and women. The Scottish Heart Health Study. *Eur Heart J* 1998;19:55-62.
48. Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1993; 118:956-963.
49. Rimm ER, Klatsky A, Grobbee D, Stampher MJ. Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer, wine or spirits? *Br Med J* 1996;312:731-716.
50. Thun MJ, Peto R, Lopez AD, Monaco JH, Henley SJ, C.W. H, Doll R. Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly US adults. *N Engl J Med* 1997;337:1705-1714.
51. Wannamethee SG, Shaper AG. Patterns of alcohol intake and risk of stroke in middle-aged British men. *Stroke* 1996;27: 1033-1039.
52. Leon AS, Myers MJ, Connett J, for the MRFIT Research Group. Leisure time physical activity and the 16-year risks of mortality from coronary heart disease and all-causes in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Int J Sports Med* 1997;18(Suppl 3):S208-S215.
53. Arakawa K. Effect of exercise on hypertension and associated complications. *Hypertens Res* 1996; 19(Suppl): S87-S91.
54. Grodstein F, Stampfer JJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Joffe M, Rosner B, Fuchs C, Hankinson SE, Hunter DJ, Hennekens CH, Speizer FE. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997;336:1769-1775.
55. 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). *JAMA* 1998;280:605-613.
56. Davey-Smith G, Neaton JD, Wentworth D, Stamler R, Stamler J. Socioeconomic differentials in mortality risk among men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial: I. White men. *Am J Pub Health* 1996;86:486-496.
57. Whitlock G, MacMahon S, Vander Hoorn S, Davis P, Jackson R, Norton R. Socioeconomic distribution of smoking in a population of 10,529 New Zealanders. *NZ Med J* 1997;110:327-330.
58. Sheth T, Bosch J, Chen J, Anand S, Nargundkar M, Nair C, Yusuf S. Ethnic differences in socioeconomic status and mortality. 50th annual meeting of the Canadian Cardiovascular Society. *Can J Cardiol* 1997;13(Suppl C):89C.
59. Tipene-Leach D, Stewart A, Beaglehole R. Coronary heart disease mortality in Auckland Maori and Europeans. *NZMedJ* 1991;104:55-57.
60. Lee EJ, Cowan LD, Welty TK, Sievers M, Howard WJ, Oopik A, Wang W, Yeh J, Devereux RB, Rhoades ER, Fabsitz RR, Go O, Howard BV. All-cause mortality and cardiovascular disease mortality in three American Indian populations, aged 45-74 years, 1984-1988. The Strong Heart Study. *Am J Epidemiol* 1998;147:995-1008.
61. Broderick J, Brott T, Kothari R, Miller R, Khoury J, Pancioli A, Gebel J, Mills D, Minneci L, Shukla R. The Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. Preliminary first-ever and total incidence rates of stroke among blacks. *Stroke* 1998;29:415421.
62. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Stamler J. End-stage renal disease in African-American and white men. *JAMA* 1997;277:1293-1298.
63. Cappuccio FP. Ethnicity and cardiovascular risk: variations in people of African ancestry and South Asian origin. *J Human Hyperten* 1997; 11:571 -576.
64. Sheth T, Nair C, Nargundkar M, Anand S, Yusuf S. Cardiovascular and cancer mortality among Whites, South Asians, and Chinese in Canada from 1979 to 1993: An analysis of 2.6 million deaths. *Can MedAssoc J* 1998;In press
65. WHO-MONICA Project, Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994;90:583-612.
66. WHO-MONICA Project, Stegmayr B, Asplund K, Kuulasmaa K, Rajakangas A-M, Thorvaldsen P, Tuomilehto J. Stroke incidence and mortality correlated to stroke risk factors in the WHO MONICA Project. An ecological study of 18 populations. *Stroke* 1997;28:1367-1374.
67. Yao C, Wu Z, Wu Y. The changing pattern of cardiovascular diseases in China. *Wld Hlth Statist Quart* 1993 ;46: 113-118.

68. Collins R, Peto R, MacMahon S, Herbert P, Fiebich NH, Eberlein KA, Godwin J, Qizibash 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.
69. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994;50:272-298.
70. MacMahon S, Rodgers A. The effects of antihypertensive treatment on vascular disease: reappraisal of the evidence in 1994. *Journal of Vascular Medicine and Biology* 1993;4:265-271.
71. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA* 1998;279: 1903-1907.
72. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *Br Med J* 1985;291 :97-104.
73. Medical Research Council Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in order adults: principal results. *Br Med J* 1992;304:405-412.
74. The IPPPSH Collaborative Group. Cardiovascular risk and risk factors in a randomised trial of treatment based on the beta-blocker oxprenolol: the international prospective primary prevention study in hypertension (IPPPSH). *J Hypertens* 1985;3:379-392.
75. Wilhelmsen L, Berglund G, Elmfeld D, Fitzsimons T, Holzgreve H, Hosie J, Hornkvist P-E, Pennert K, Tuomilehto J, Wedel H, on behalf of the Heart Attack Primary Prevention in Hypertension Trial Research Group. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men. Main results from the HAPPHY trial. *J Hypertens* 1987;5:561-572.
76. Kostis JB, Davis BR, Cutler J, R.H. G, Berge KG, Cohen JD, Lacy CR, Perry HM, Blafox MD, Wassertheil-Smoller S, Black HR, Schron E, Berkson DM, Curb JD, McFate Smith W, McDonald R, Applegate WB, for the SHEP Cooperative Research Group. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1997;278(212-216)
77. Yusuf S, Thomas T, Abbott RD. Changes in hypertension treatment and in congestive heart failure mortality in the United States. *Hypertension* 1989;13(Suppl 1):1-74-1-79.
78. SHEP Cooperative 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.
79. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, De Leeuw PW, Dollery CT, Fletcher AK, 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.
80. Gong L, Zhang W, Zhu Y, Zhu J, 11 collaborating centres in the Shanghai area, Kong D, Page V, Ghadirian P, LeLorier J, Hamet P. Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens* 1996;14:1237-1245.
81. Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA, for the Systolic Hypertension in China (SystChina) Collaborative Group. Comparison of active treatment and placebo for older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 1998; In press
82. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Nikiason A, Luomannmaki K, Dahlof B, de Faire U, Morlin C, Karlberg BE, Wester PO, Bjorck J-E, for the CAPPP Study Group. Principal results of the Captopril Prevention Project (CAPPP). *Lancet* 1998; in press.
83. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *Br Med J* 1998;317:713-720.
84. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Menard J, Julius S, Rahn KH, Wedel H, Westerling S, for the HOT Study Group. 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.
85. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 1998;317:703-713.
86. Ad Hoc Subcommittee of the Liaison Committee of the World Health Organisation and the International Society of Hypertension. Effects of calcium antagonists on the risks of coronary heart disease, cancer and bleeding. *JHypertens* 1997;15:105-115.
87. Lever AF, Hole DJ, Gillis CR, McCallum IR, McInnes GT, MacKinnon PL, Meredith PA, Murray LS, Reid JL, Robertson JWK. Do inhibitors of angiotensin-I-converting enzyme protect against risk of cancer? *Lancet* 1998;352: 179-184.
88. Forette F, Seux MC, Thijs L, Staessen JA. Antihypertensive treatment and prevention of dementia in older patients with isolated systolic hypertension: the Syst-Eur results. *J Hypertens* 1998;16(Suppl2):S22 (abstract 29Z21).

89. Mancia G, Sega R, Miiesi C, Cesana G, Zanchetti A. Blood pressure control in the hypertensive population. *Lancet* 1997;349:454-457.
90. Tao S, Wu X, Duan X, Fang W, Hao J, Fan D, Wang W, Li Y. Hypertension prevalence and status of awareness, treatment and control in China. *Chin Med J* 1995; 108:483-489.
91. Isles CG, Walker LM, Beevers GD, Brown I, Cameron HL, Clarke J, Hawthorne V, Hole D, Lever AF, Robertson JWK, Wapshaw JA. Mortality in patients of the Glasgow Blood Pressure Clinic. *J Hypertens* 1986;4:141-156.
92. Gamble G, MacMahon S, Culpan A, Ciobo C, Whalley G, Sharpe N. Atherosclerosis and left ventricular hypertrophy: persisting problems in treated hypertensive patients. *J Hypertens* 1998; 16:1389-1395.
93. Tang JL, Armitage JM, Lancaster T, Silagy CA, Fowler GH, Neil HAW. Systematic review of dietary intervention trials to lower blood total cholesterol in free-living subjects. *Br Med J* 1998;316:1213-1220.
94. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344 1383-1389.
95. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ, for the West of Scotland Coronary Prevention Study group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333(20):1301-1307.
96. Sacks FM, Pfeffer MA, Moyer LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JMO, Wun CC, Davis BR, Braunwald E, for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001 -1009.
97. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM, for the AFCAPS/ITEXCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/ITEXCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279:1615-1622.
98. 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.
99. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-865.
100. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy - I: Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BrMedJ* 1994;308:81-106.
101. Hennekens CH, Buring JE, Peto R. Antioxidant vitamins - benefits no yet proved. *N Engl J Med* 1994;330: 1080-1081.
102. Mancia G, Parati G, Di Rienzo M, Zanchetti A. Blood pressure variability. In: Zanchetti A, Mancia G, (eds). Handbook of Hypertension. Pathophysiology of hypertension. Elsevier Science, 1997:117-169. vol 17.
103. Laragh JH, Brenner BM, eds. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management. 2nd ed. New York: Raven Press, 1995. vol 2, chapters 112-115, p 1897-1952.
104. Swales JD, ed. Textbook of Hypertension. London: Blackwell, 1994. Chapter 55, p 989-1008
105. 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 dose screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan. *J Hypertens* 1998;16:971-975.
106. Mancia G, Di Rienzo M, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring use in hypertension research and clinical practice. *Hypertension* 1993;21:510-524.
107. Mancia G, Sega R, Bravi D, De Vito G, Valagussa F, Cesana G, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA Study. *J Hypertens* 1995; 13:1377-1390.
108. Pyorala K, Graham I, Mancia G, Poole-Wilson P, Wood D, on behalf of the Task Force,. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J* 1998;19 in press
109. Zanchetti A, Bond MG, Henning M, Neiss A, Mancia G, Dai Palu C, Hansson L, Magnani B, Rahn K-H, Reid J, Rodicio J, Safar M, Eckes L, Ravinetto R, on behalf of the ELSA Investigators. Risk factors associated with alterations in carotid intima-media thickness in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. *J Hypertens* 1998;16:949-961.
110. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Prediction of cardiac structure and function by repeated clinic and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 1997;29:22-29.

111. Perloff D, Sokolow M, Cowan R, Juster R. Prognostic value of ambulatory blood pressure measurement. *J Hypertens* 1989;7(Suppl 3):S3-S10.
112. Verdecchia P, Porcellati C, Shillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M. Ambulatory blood pressure: an independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994;24:793-801.
113. Redon J, Campos C, Narciso ML, J.L. R, Pasquale JM, Ruilope LM. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension* 1998;31:712-718.
114. 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: Ohasama study. *Hypertension* 1998;32:255-259.
115. Mancia G, Zanchetti A, Agebiti-Rosei E, Benemio G, De Cesaris R, Fogari R, Pessino A, Porcellati C, Salvetti A, Trimarco B, for the SAMPLE Study Group. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1997;95: 1464-1470.
116. Mancia G, Omboni S, Parati G. Assessment of antihypertensive treatment by ambulatory blood pressure. *J Hypertens* 1997; 15(Suppl 2): S43-S50.
117. Pickering TG, James GD, Boddie C, Harshfield GA, Blank S. How common is white coat hypertension? *JAMA* 1988;259:225-228.
118. Mancia G, Zanchetti A. Editors' corner: white-coat hypertension: misnomers, misconceptions and misunderstandings. What should we do next? *J Hypertens* 1996;14:1049-1052.
119. Parati G, Ulian L, Santicciù 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.
120. 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.
121. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Arch Intern Med* 1993;153:154-183.
122. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). *Arch Intern Med* 1997;157:2413-2446.
123. The Guidelines Subcommittee of the WHO-ISH Mild Hypertension Liaison 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.
124. Chalmers J, Zanchetti A. Reply to a critique of the 1996 World Health Organisation expert committee report on hypertension. *J Hypertens* 1997; 15:684-685.
125. Lindholm L, Ejlertsson G, Schersten B. High risk of cerebrovascular morbidity in well treated male hypertensives: a retrospective study of 40-59 year old hypertensives in a Swedish primary care district. *Acta Med Scand* 1984;216:251-259.
126. Silagy C, Mant D, Fowler G, Lodge M. Meta-analysis on efficacy of nicotine replacement therapies in smoking cessation. *Lancet* 1994;343:139-142.
127. Stamler J. Epidemiologic findings on body mass and blood pressure in adults. *Ann Epidemiol* 1991; 1: 347-362.
128. Reid CM, Dart AM, Dwar EM, Jennings GL. Interactions between the effects of exercise and weight loss on risk factors, cardiovascular haemodynamics and left ventricular structure in overweight subjects. *J Hypertens* 1994;12:291-301.
129. Puddey IB, Parker M, Beiling LJ, Vandongen R, Masarei JRL. Effects of alcohol and caloric restrictions on blood pressure and serum lipids in overweight men. *Hypertension* 1992;20:533-541.
130. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WH, Kostis JB, Kumanyika S, Lacy CR, Johnson KC, Folmar S, Cutler JA, for TONE Collaborative Research Group. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons. A randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). *JAMA* 1998;279:839-846.
131. Puddey IB, Beilin LJ, Rakic V. Alcohol, hypertension and the cardiovascular system: A critical appraisal. *Addiction Biol* 1997;2:159-170.
132. Puddey IB, Beilin LJ, Vandongen R. Regular alcohol use raises blood pressure in treated hypertensive subjects. A randomized controlled trial. *Lancet* 1987;i:647-651.
133. Law MR. Epidemiological evidence on salt and blood pressure. *Am J Hypertens* 1997;10:42S-45S.

134. Cutler JA, Follman D, Alexander PS. Randomised controlled trials of sodium reduction: An overview. *Am J Clin Nutr* 1997;65 (Suppl):643S-651S.
135. Rouse IL, Armstrong BK, Beilin LJ. The relationship of blood pressure to diet and lifestyle in two religious populations. *J Hypertens* 1983;1 :65-71.
136. Margetts BM, Beilin LJ, Vandongen R, Armstrong BK. Vegetarian diet in mild hypertension: A randomized controlled trial. *Br Med J* 1986;293:1468-1471.
137. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, Bray GA, Vogt TM, Cutler JA, Windhauser MM, Lin PH, Karanja N. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med* 1997; 336:1117-1124.
138. Bao DG, 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.
139. Jennings GLR. Exercise and blood pressure: walk, run or swim? *J Hypertens* 1997;
140. Arakawa K. Antihypertensive mechanism of exercise. *J Hypertens* 1993; 11 :223-229.
141. Fagard RH. The role of exercise in blood pressure control: supportive evidence. *J Hypertens* 1995; 13:1223-1227.
142. Puddey IB, Cox K. Exercise lowers blood pressure - sometimes? Or did Pheidippides have hypertension? *J Hypertens* 1995; 13:1229-1233.
143. Beilin LJ. Stress coping, lifestyle and hypertension: A paradigm for research prevention and non-pharmacological management of hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1997;19:739-752.
144. Lindquist TL, Beilin LJ, Knuiman MW. Influence of lifestyle, coping and job stress on blood pressure in men and women. *Hypertension* 1997;29:1-7.
145. Nyklicek I, Vingerhoets JJM, Van Heck GL. Hypertension and objective and self-reported stressor exposure: A review. *J Psychosom Res* 1996;40:585-601.
146. Pickering TG, Devereux RB, James GD, Gerin W, Landsbergis P, Schnall PL, Schwartz JE. Environmental influences on blood pressure and the role of job strain. *J Hypertens* 1996;14(Suppl 5):S179-S185.
147. Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancina G. Relationship of 24 hour blood pressure mean and variability to severity of target organ damage in hypertension. *Hypertension* 1987;5:93-98.
148. Frattola A, Parati G, Cuspidi G, Albini F, Mancina G. Prognostic value of 24 hour blood pressure variability. *J Hypertens* 1993; 11:1133-1137.
149. Siscovick D, Raghunathan T, Psaty B, Keopsell T, Wicklund K, Xiphong Lin M, Cobb L, Rantaharju P, Copass M, Wagner E. Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. *N Engl J Med* 1994;330: 1852-1857.
150. Hoes A, Grobbee D, Lubsen J, Man in't Veld A, Van der Does E, Hofman A. Diuretics, betablockers, and the risk of sudden cardiac death in hypertensive patients. *Ann Intern Med* 1995; 123:481 -187.
151. Doughty R, Rodgers A, Sharpe N, MacMahon S. Effects of beta-blocker therapy on mortality in patients with heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18:560-565.
152. Yasue H, Kugiyama K. Coronary spasm: Japanese View. *Coronary Artery Dis* 1990;1 :668-673.
153. Garg R, Yusuf S, for the Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995;273: 1450-1456.
154. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD, for the Collaborative Study Group. The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-1462.
155. Israili Z, Hall W. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med* 1992; 117:234-242.
156. Johnston C. Angiotensin receptor antagonists: focus on losartan. *Lancet* 1995;346:1403-1407.
157. Neaton JD, Grimm RH, Prineas RJ, Stamler J, Grandits GA, Elmer PJ, Cutler JA, Flack JM, Schoenberger JA, McDonald R, Lewis CE, Liebson PR, for the Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. Treatment of Mild Hypertension Study. Final results. *JAMA* 1993;270:713-724.
158. Brown MA, Whitworth JA. Pregnancy. In: Bennett WM, McCarron DA, (eds). Contemporary Issues in Nephrology: Pharmacology and Management of Hypertension. New York: Churchill Livingstone, 1994: 89-116. vol 28.



159. Cooper RS, Liao Y, Rotimi C. Is hypertension more severe among US Blacks, or is severe hypertension more common? *Ann Epidemiol* 1996;6: 173-180.
160. Bullen C, Tipene-Leach D, Vander Hoorn S, Jackson R, Norton R, MacMahon S. Ethnic differences in blood pressure: findings from the Fletcher Challenge-University of Auckland University Heart and Health Study. *NZMedJ* 1996;109:395-397.
161. World Health Organization-International Society of Hypertension Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Protocol for prospective collaborative overviews of major randomized trials of blood pressure lowering treatments. *J Hypertens* 1998;16:127-137.
162. National High Blood Pressure Education Program Working Group. National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1990;1689-1712. vol 163).
163. Australasian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy. Management of hypertension in pregnancy: executive summary. *Med J Aust* 1993; 158:700-702.
164. Collins R, Yusuf S, Peto R. Overview of randomised trials of diuretics in pregnancy. *Br Med J Clin Res Ed* 1985;290:17-23.
165. CLASP Collaborative Group. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. *Lancet* 1994;343:619-629.
166. MacMahon S, Rodgers A. The effects of blood pressure reduction in older patients: an overview of five randomized controlled trials in elderly hypertensives. *J Clin Exp Hypert* 1993; 15:967-978.
167. Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekbom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish trial in old patients with hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991 ;338:1281-1285.
168. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Birkenhager WH, C.J. B, de Leeuw PW, Fletcher AK, Babarskiene M-R, Forette F, Kocemba J, Laks T, Leonetti G, Nachev G, Petrie JC, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Zanchett A, for the Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. Subgroup and per-protocol analysis of the randomized European Trial on Isolated Systolic Hypertension in the Elderly. *Arch Intern Med* 1998;158:1681-1691.
169. The INDANA (INdividual Data ANalysis of Antihypertensive interventional trials) Project Collaborators, Gueyffier F, Boissel J-P, Boutitie F, Pocock S, Coope J, Cutler J, Ekbom T, Fagard R, Friedman L, Kerlikowske K, Perry M, Prineas R, Schron E. Effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke. Gathering the evidence. *Stroke* 1997;28:2557-2562.
170. PROGRESS Management Committee. Blood pressure lowering for the secondary prevention of stroke: rationale and design for PROGRESS. *J Hypertens* 1996;14(suppl 2):S41-S46.
171. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985;27:335-371.
172. Lonn EM, Yusuf S, Jha P, Montague TJ, Teo KK, Benedict CR, Pitt B. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 1994;90:2056-2069.
173. The HOPE Study Investigators. The HOPE (Heart Outcome Prevention Evaluation) Study: the design of a large, simple randomised trial of an angiotensin converting enzyme inhibitor (ramipril) and vitamin E in patients at high risk of cardiovascular events. *Can J Cardiol* 1996;12:127-137.
174. Brown MA, Whitworth JA. Hypertension in human renal disease. *J Hypertens* 1992; 10:701 -712.
175. Iseki K, Ikemiya Y, Fukiyama K. Blood pressure and risk of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney Int* 1996;49(S55):S69-71.
176. Ritz E, Rambausek M, Hasslacher C, Mann J. Pathogenesis of hypertension in renal. *Am J Nephrol* 1989;9:85-90.
177. Krolewski AS, Canessa M, Warran JH, Laffel LMB, Christlich AR, Knowler WC, Rand LI. Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988;318: 140-145.
178. Bergstrom J, Alvestrand A, Bucht H, Gutierrez A. Progression of chronic renal failure in man is retarded with more frequent clinical follow-ups and better blood pressure control. *Clin Nephrol* 1986;25: 1 -6.
179. Ihle BU, Whitworth JA, Shahinfar S, Cnaan A, Kincaid-Smith PS, Becker GJ. Angiotensin converting enzyme inhibition in non-diabetic progressive renal insufficiency: a controlled double-blind trial. *Am J Kidney Dis* 1996;27:489-495.
180. Peterson JC, Adler S, Bukart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, King AJ, Klahr S, Massry SG, Seifter JL, for the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Group. Blood pressure control, proteinuria and the progression of renal disease. *Ann Intem Med* 1995; 123:754-762.

181. Simonson DC. Etiology and prevalence of hypertension in diabetic patients. *Diabetes Care* 1988; 11:821 -827.
182. Epstein M, Sowers JR. Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension* 1992;19:403-418.
183. Reaven GM, Lithell H, Lansberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities. The role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996;334:374-381.
184. Haffner SM. Insulin and blood pressure: fact or fantasy? *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:541-542.
185. Grossman E, Messerli FH. Diabetic and hypertensive heart disease. *Ann Intern Med* 1996; 125:304-310.
186. Borch-Johnson K, Nissen R, Nerup J. Blood pressure after 40 years of insulin-dependent diabetes. *Nephron* 1985;4: 11 -12.
187. Mogensen CE. Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *Br Med J* 1982;285:685-688.
188. Knowler WC, Bennett PH, Ballintine EJ. Increased incidence of retinopathy in diabetics with elevated blood pressure. *N Engl J Med* 1980;302:645-650.
189. Chaturvedi N, Sjolie A-K, Stephenson JM, Abrahamian H, Keipes M, Castellarin A, Rogulja-Pepenok Z, Fuller JH, and the EUCLID Study Group. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. *Lancet* 1998;351:28-31.
190. Su HY, Sheu WH, Chin HM, Jeng CY, Chen YD, Reaven GM. Effect of weight loss on blood pressure and insulin resistance in normotensive and hypertensive obese individuals. *Am J Hypertens* 1995;8:1067-1071.
191. Lithell HO. Hyperinsulinemia, insulin resistance, and the treatment of hypertension. *Am J Hypertens* 1996;9:150S-154S.
192. Kjekshus J, Gilpin E, Cali G, Blackey AR, Henning H, Ross J. Diabetic patients and betablockers after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1990;11 :43-50.
193. Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, Strollo F. Outcome results of the Fosinopril versus Amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21:597-603.
194. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared to enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:645-652.
195. Ruilope LM, Garcia-Robles R. How far should blood pressure be reduced in diabetic hypertensive patients? *J Hypertens* 1997;15(suppl 2):S63-S65.
196. Lomas J. Words without action? The production, dissemination and impact of consensus recommendations. *Ann Rev Public Health* 1991 ;12:41-65.
197. Davis DA, Thomson MA, Oxman AD, Haynes RB. Evidence for the effectiveness of CME. A review of 50 randomised controlled trials. *JAMA* 1992;268: 1111 -1117.
198. Oxman AD, Thomson MA, Davis DA, Haynes RB. No magic bullets: a systematic review of 102 trials of interventions to improve professional practice. *Can Med Assoc J* 1995;153:1423-1431.
199. Grol R, Dalhuijsen J, Thomas S, in 't Veld C, Rutten G, Mokkink H. Attributes of clinical guidelines that influence use of guidelines in general practice: observational study. *Br Med J* 1998;317:858-861.

**Figura 1. Inicio del Tratamiento**

TAS 140-182 mmHg o TAD 90-110 mmHg  
 en varias ocasiones  
 (hipertensión grados 1 y 2)

Valorar otros factores de riesgo, DOD <sup>1</sup> y SCA <sup>2</sup> (ver Tabla 2)									
Iniciar las medidas higiénico-dietéticas									
Estratificar el riesgo absoluto (ver Tabla 3)									
Muy alto		Alto		Medio			Bajo		
Comenzar tratamiento		Comenzar tratamiento		Monitorizar la TA y otros factores de riesgo durante 3-6 meses			Monitorizar la TA y otros factores de riesgo durante 6-12 meses		
TAS $\geq$ 140 ó TAD $\geq$ 90 Comenzar tratamiento				TAS <140 ó TAD <90 Seguir la monitorización		TAS $\geq$ 150 ó TAD $\geq$ 95 Comenzar tratamiento		TAS <150 ó TAD <95 (HTA límite) Seguir la monitorización	

1. DOD - Daño en Órganos Diana (antiguo Estadio 2 de HTA de la OMS)

2. SCA - Situaciones Clínicas Asociadas, incluyendo enfermedad cardiovascular clínica y nefropatía (antiguo Estadio 3 de HTA de la OMS)

**Figura 2 Estabilización, Mantenimiento y Seguimiento tras la Instauration del Tratamiento Farmacológico**

				<b>Tratamiento Antihipertensivo Iniciado</b>							

Objetivo de Tensión Arterial Alcanzado		Objetivo no Alcanzado Después de 3 Meses	Efectos Colaterales Importantes
Riesgo alto y muy alto	Riesgo medio y bajo		
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Ver cada 3 meses</li> <li>● Monitorizar TA y factores de riesgo</li> <li>● Reforzar medidas higiénico-dietéticas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Ver cada 6 meses</li> <li>● Monitorizar TA y factores de riesgo</li> <li>● Reforzar medidas higiénico-dietéticas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Si no hay respuesta, sustituir el fármaco o combinarlo con dosis bajas de fármacos de otros grupos terapéuticos</li> <li>● Si la respuesta es parcial, aumentar la dosis, añadir un fármaco de otro grupo o cambiar a una combinación de dosis bajas</li> <li>● Intensificar las medidas higiénico-dietéticas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Sustituir el fármaco o combinarlo con dosis bajas de fármacos de otros grupos terapéuticos</li> <li>● Reducir la dosis y añadir un fármaco de otro grupo</li> </ul>
		<b>Hipertensión de Difícil Tratamiento</b>	
		Derivar al especialista o al hospital	