

SEPTIMO INFORME DEL COMITÉ NACIONAL CONJUNTO EN PREVENCIÓN, DETECCIÓN, EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Aram V. Chobanian, George L. Bakris, Henry R. Black, William C. Cushman, Lee A. Green, Joseph L. Izzo, Jr, Daniel W. Jones, Barry J. Materson, Suzanne Oparil, Jackson T. Wright, Jr, Edward J. Roccella, and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee

Traducción al español: Molina R, MD PhD; Ureña T, MD; Martí JC, MD PhD (Grupo HTA de la SAMFyC).

Resumen— El Programa Nacional de Educación para la Hipertensión Arterial presenta el séptimo informe completo del Comité Nacional Conjunto en prevención, detección, evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial. Al igual que sus predecesores, esta propuesta se realiza para proporcionar una aproximación basada en la evidencia para la prevención y manejo de la hipertensión. Los mensajes clave de este informe son los siguientes: En las personas mayores de 50 años, presiones arteriales sistólicas (PAS) mayores de 140 mmHg son un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) que las presiones diastólicas (PAD); a partir de 115/75 mmHg, el riesgo de ECV se dobla por cada incremento de 20/10 mmHg; los normotensos alrededor de los 50 años tendrán un 90% de riesgo de desarrollar hipertensión a lo largo de su vida; los individuos prehipertensos (PAS 120-139, ó PAD 80-89 mmHg) requerirán medidas de promoción de salud en su estilo de vida para prevenir el aumento progresivo de su presión arterial (PA) y ECV; en hipertensos no complicados, deberían utilizarse los diuréticos tiazídicos como tratamiento en la mayoría, bien solos ó combinados con otras clases de fármacos; este informe proporciona condiciones específicas de alto riesgo en las que es conveniente utilizar otras clases de antihipertensivos (IECA, ARA II, betabloqueantes, calcioantagonistas); se requerirán dos ó más antihipertensivos para conseguir los objetivos de PA (< 140/90 mmHg, ó < 130/80 mmHg) en pacientes con diabetes ó enfermedad renal crónica; en los pacientes cuya PA esté 20 mmHg por encima del objetivo de su PAS ó 10 mmHg por encima del objetivo de su PAD, se debería considerar el inicio de terapia con dos agentes, uno de los cuales debería ser usualmente un diurético tiazídico; a pesar de la asistencia ó la terapia, la hipertensión solo se controlará si los pacientes están motivados para permanecer en su plan de tratamiento. Experiencias previas positivas, la confianza en el médico, y la empatía mejoran la motivación y la satisfacción de los pacientes. Este informe sirve como guía, pero el comité continua reconociendo que el juicio y la responsabilidad de los médicos sigue siendo fundamental. (*Hypertension*. 2003;42:1206–1252.)

Durante más de 3 décadas, el National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) ha administrado el Comité de Coordinación del High Blood Pressure Education Program (NHBPEP), una coalición de 39 organizaciones profesionales públicas y voluntarias, y 7 agencias federales. Una de sus funciones principales es emitir guías y consejos diseñados para incrementar el conocimiento, prevención, tratamiento y control de la hipertensión (presión arterial elevada).

Los datos del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) han indicado que 50 millones ó más de americanos tienen elevada la presión arterial (PA) precisando alguna forma de tratamiento^{1,2}. La prevalencia mundial estimada podría ser de aproximadamente un billón de individuos, y aproximadamente 7.1 millones de muertes al año se podrían atribuir a la hipertensión³. La OMS informa que la PA subóptima (>115 mmHg PAS) es responsable del 62 % de la enfermedad cerebrovascular y del 49 % de la enfermedad isquémica cardíaca, con pequeñas variaciones debidas al sexo. En resumen, la PA subóptima es el factor de riesgo atribuible número uno para la muerte en todo el mundo³.

En el pasado se han conseguido considerables éxitos en cuanto a los objetivos del programa. El conocimiento de la hipertensión ha mejorado desde un nivel del 51% de americanos en el periodo 1976 a 1980 hasta el 70% en 1999 a 2000 (Tabla 1). El porcentaje de hipertensos en tratamiento se

ha incrementado desde el 31% al 59% en el mismo periodo, y el porcentaje de personas con PA alta controlada por debajo de 140/90 mmHg se ha incrementado del 10 al 34%. Entre 1960 y 1991, la media de PAS en individuos de 60 a 74 años descendió aproximadamente en 16 mmHg (Figura 1). Estos cambios se han asociado con tendencias altamente favorables en la mortalidad y morbilidad atribuidas a la hipertensión. Desde 1972, los índices de muerte ajustados por edad para ictus y enfermedad coronaria han descendido aproximadamente en un 60 y 50% respectivamente (Figuras 2 y 3). Estos han sido independientes de genero, edad, raza ó estatus socioeconómico. En las dos últimas décadas, el mejor tratamiento de la hipertensión se ha asociado a una considerable reducción en los índices de casos fatales hospitalarios por insuficiencia cardíaca (IC) (Figura 4). Estas informaciones sugieren que ha habido sustanciales mejoras. Sin embargo, estas mejoras no se han extendido a la población total. Los actuales índices de control de la HTA en los EE UU son claramente inaceptables. Aproximadamente el 30% de los adultos desconoce aún su hipertensión, más del 40% de los hipertensos no están tratados, y dos tercios de los hipertensos no están controlados en niveles menores de 140/90 mmHg (Tabla 1). Más aún, los índices de descenso de muertes por enfermedad coronaria e ictus se han entolecido en la pasada década. Además, los índices de prevalencia y

Tabla 1.- Tendencia del conocimiento, tratamiento y control de la PA 1976-2000

	Nacional Health and Nutrition Examination Survey, %			
	1976-80 ²⁷	1988-91 ²⁷	1991-94 ^a	1999-2000 ^b
Awareness	51	73	68	70
Treatment	31	55	54	59
Control*	10	29	27	34

Porcentaje de adultos entre 18 y 74 años con PAS de 140 mmHg ó superior, PAD de 90 mmHg ó mayor, ó en tratamiento medicación antihipertensiva
 *PAS menor de 140 mm Hg y PAD menor de 90 mm Hg y con medicación antihipertensiva

hospitalización por IC, en que la mayoría de los pacientes hipertensos antes de desarrollar IC han continuado incrementando (Figuras 5 y 6). Además, hay una tendencia al incremento en enfermedad renal terminal (ERTC) por diagnóstico primario. La HTA solo está detrás de la diabetes como el antecedente más común para esta condición (Figura 7). La hipertensión no diagnosticada, no tratada y no controlada significa un gravamen sustancial en el sistema de suministros de la atención de salud.

Métodos

La decisión para terminar un comité para el 7º informe del *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* (JNC 7) se basó en 4 factores: la publicación de muchos estudios observacionales y ensayos clínicos desde el último informe publicado en 1997⁴; la necesidad de una nueva guía clara y concisa que pudiera ser utilizada por los médicos; la necesidad de simplificar la clasificación de la PA, y un reconocimiento explícito de que los informes de JNC no habían conseguido un beneficio máximo para el público. Este informe JNC se ha presentado en dos publicaciones separadas. La versión inicial "expres", una guía sucinta práctica, se publicó en mayo de 2003, en una edición del *Journal of the American Association*⁵. El actual, informe más extenso, proporciona una amplia discusión y justificación de las recomendaciones hechas por el comité. Al igual que en el primer informe JNC, el comité reconoce que el juicio y responsabilidad de los médicos es fundamental en el manejo de sus pacientes

Desde la publicación del 6º informe JNC, el comité coordinador del NHBPEP, dirigido por el director del NHLBI, ha revisado y discutido regularmente los estudios sobre HTA. Para llevar a cabo esta tarea, se dividió el comité coordinador en 4 subcomités: Base Científica, planificación a largo plazo; educación profesional, de los pacientes y pública, y programas de organización. Los subcomités trabajaron conjuntamente para revisar la literatura científica de los ensayos clínicos, epidemiológicos, y de ciencias de la conducta. En algunos casos, los investigadores principales de estudios amplios presentaron la información directamente al comité coordinador.

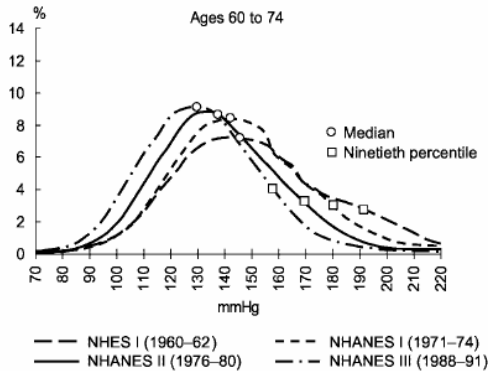


Figura 1.- Distribución de frecuencias, mediana, y percentil 90 de la PAS por edades de 60 a 74 años en EEUU, 1960 a 1991. Fuente: Buró et al. *Hipertensión* 1995;26:60-69. Erratas en *Hipertensión* 1996;27:1192

Los resúmenes de las revisiones del comité están expuestas en la página del sitio web del NHLBI⁶. Este proceso de revisión continuada favorece al comité la actualización del estado actual científico, al mismo tiempo que se usa la información para desarrollar programas de actividades futuras, como la educación continuada. Durante el pasado 2002, el presidente del comité coordinador del NHBPEP

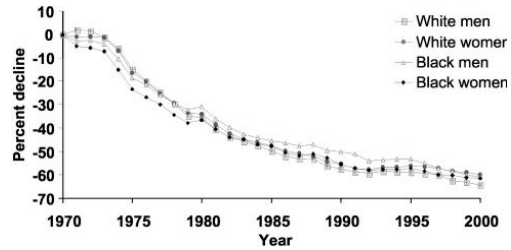


Figura 2.- Descenso del porcentaje de la frecuencia de mortalidad ajustada por edad de ictus por género y raza: EEUU, 1970 a 2000. Fuente: National Heart, Lung, and Blood Institute from Vital Statistics of the United States, National Center for Health Statistics. La frecuencia de muerte está ajustada a la edad en el censo de población de EEUU en 2000

solicitó opiniones justificativas para actualizar el 6º informe del JNC. Todo el comité coordinador proporcionó, por escrito, de forma detallada, la necesidad de actualizar el 6º JNC, facilitando estructuras críticas y proporcionando conceptos para ser desarrollados en el nuevo informe. Posteriormente, el presidente del comité coordinador del NHBPEP nombró un presidente del 7º JNC y un comité ejecutivo derivado de los miembros del comité coordinador. Los miembros del comité coordinador participaron en uno de los 5 equipos de redacción del 7º JNC, que contribuyó a la redacción y revisión de los documentos. Los conceptos para el nuevo informe identificados por los miembros del comité coordinador del NHBPEP se utilizaron para crear la estructura del informe. Basado en estos temas y conceptos el comité ejecutivo desarrolló encabezamientos de términos (MeSH) y claves para las posteriores revisiones de la literatura. Estos términos MeSH se usaron para generar búsquedas en MEDLINE enfocadas en lengua inglesa, en revisiones por pares de la literatura desde enero de 1997 a abril de 2003. Se consideraron varios sistemas de graduación de la evidencia, y fue seleccionado el esquema de clasificación utilizado en el 6º JNC y otras guías clínicas del NHBPEP^{4,7-10}. Este esquema de clasificación de estudios se elaboró de acuerdo con un proceso adaptado de Last y Abramson (ver la sección del esquema usado para clasificación de la evidencia)¹¹.

En la revisión de la excepcionalmente amplia cantidad de literatura sobre HTA, el comité ejecutivo enfocó estas deliberaciones en la evidencia perteneciente a resultados de importancia en pacientes y con efectos de la suficiente magnitud para garantizar cambios en la práctica médica ("evidencia orientada a lo que importa al paciente") [POEMs]^{12,13}. Los resultados orientados al paciente incluye no solo mortalidad sino otros resultados que afectan a la vida de los pacientes, como puede ser la función sexual, posibilidades para mantener a su familia y roles sociales, posibilidad para el trabajo y posibilidad para llevar a cabo actividades de la vida diaria. Estos resultados están afectados fuertemente en el ictus no fatal, IC, enfermedad coronaria y enfermedad renal; por lo tanto, estos resultados también fueron considerados junto a la mortalidad en las deliberaciones basadas en la evidencia del comité. Los estudios de objetivos de resultados fisiológicos (DOEs) se usaron para dirigir cuestiones donde los POEMs no estaban disponibles.

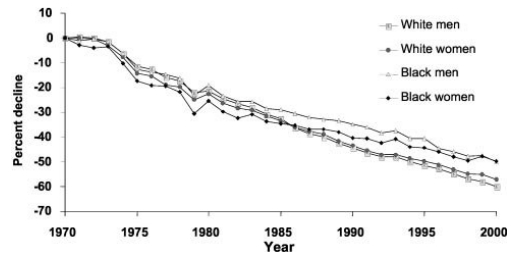


Figura 3.- Descenso de porcentaje en frecuencia de mortalidad ajustada por edad para ECV por sexo y raza: EEUU, 1970 a 2000. Fuente: T.Thom, Nacional Heart, Luna, and Blood Institute para estadísticas vitales de los EEUU, Centro Nacional de Estadísticas Sanitarias. Frecuencia de muertes ajustadas por edad hasta 2000. Censo de población de EEUU.

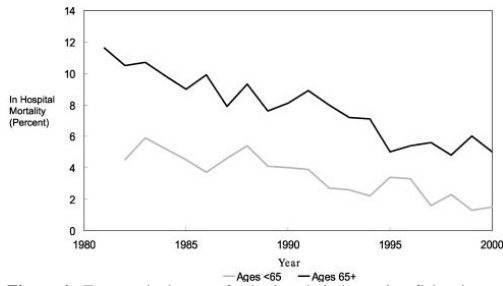
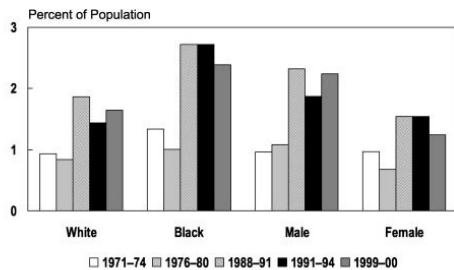


Figura 4.- Frecuencia de casos fatales hospitalarios en insuficiencia cardiaca congestiva, en edades de <65 y 65+: EEUU, 1981 a 2000. Fuente: National Heart, Lung, and Blood Institute. *Morbidity and Mortality:2002 Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Disease*. Chart 3–36. Accessed September 2003. <http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/cht-book.htm>.

El comité coordinador comenzó el proceso de desarrollo del informe JNC VII Express en diciembre de 2002, y el informe fue sometido al *Journal of the American Medical Association* en Abril 2003. Fue publicado en formato electrónico el 14 de mayo del 2003 e impreso el 21 de mayo. Durante este tiempo, el Comité Ejecutivo se reunió en 6 ocasiones, en 2 de las cuales se reunió el Comité Coordinador al completo. El equipo de redacción también se reunió por teleconferencias y utilizaron comunicaciones electrónicas para desarrollar el informe. Se crearon 24 proyectos y se revisaron repetidamente. En estas reuniones, el Comité Ejecutivo utilizó un proceso de grupo nominal¹⁴ modificado para identificar y resolver las cuestiones. El Comité Coordinador del NHBPEP revisó el penúltimo proyecto y proporcionó comentarios escritos al Comité Ejecutivo. En total, 33 líderes nacionales de hipertensión participaron en la revisión y comentario del documento. El Comité Coordinador del NHBPEP aprobó el informe JNC VII Express. Para completar la versión ampliada del JNC 7, los miembros del Comité Ejecutivo se reunieron con teleconferencias y personalmente, e hicieron circular las secciones del documento ampliado vía e-mail. Las secciones fueron unidas y editadas por el presidente del JNC 7 y se pusieron en circulación entre los miembros del Comité Coordinador para su revisión y comentario. El presidente del JNC 7 sintetizó los comentarios y la versión ampliada fue enviada a la revista *Hipertensión* en Noviembre de 2003.

Riesgo Vital de la Hipertensión

La HTA es un importante problema médico y de salud pública. La prevalencia de la HTA incrementa conforme avanza la edad, hasta el punto que más de la mitad de las personas entre 60 y 69 años, y aproximadamente tres cuartos de los mayores de 70 años están afectados¹. El incremento relacionado con la edad en la PAS es el primer responsable del incremento de la incidencia y prevalencia de la HTA al aumentar la edad¹⁵.



*Age-Adjusted to 2000 U.S. census population.
Note: White and black in 1999-2000 excludes Hispanics

Figura 5.- Prevalencia de ICC por raza y sexo, en edades de 25 a 74: EEUU, 1971 a 1974 a 19999 a 2000. Edad ajustada al censo de población del 2000. Blancos y afroamericanos de 1999 a 2000 excluidos hispanicos. Fuente: National Heart, Lung, and Blood Institute. *Morbidity and Mortality: 2002 Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Disease*. Accessed September 2003. <http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/chtbook.htm> and 1999 to 2000 unpublished data computed by M. Wolz and T. Thom, National Heart, Lung, and Blood Institute. June 2003.

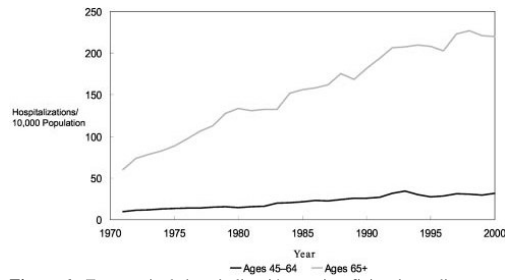
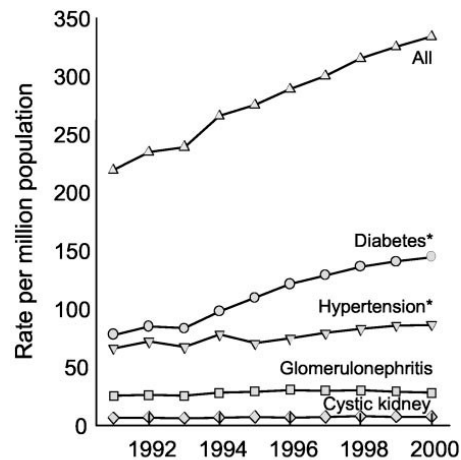


Figura 6.- Frecuencia de hospitalización con insuficiencia cardiaca congestiva, en edades de 45 a 64 y 65+: EEUU, 1971 a 2000. Fuente: National Heart, Lung, and Blood Institute. *Morbidity and Mortality: 2002 Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Disease*. Chart 3–35. Accessed September 2003. <http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/cht-book.htm>.

Considerando que el riesgo absoluto de la HTA a corto plazo es el conductor efectivo de los índices de incidencia, el riesgo a largo plazo se resume mejor por el riesgo estadística de vida, que es la probabilidad de desarrollar hipertensión durante los años de vida restantes (una vez ajustados ó no ajustados por efecto de las causas de muerte).

Los investigadores del Estudio Framingham aportaron recientemente el riesgo de hipertensión vital en aproximadamente el 90% de hombres y mujeres que no eran hipertensos a los 55 ó 65 años y que sobreviven hasta la edad de 80 a 85 años (Figura 8)¹⁶. Incluso tras ajustar por causas de mortalidad, el riesgo vital de hipertensión fue de 86 a 90% en mujeres y de 81 a 83% en varones.

El impresionante incremento de la PA en los niveles de hipertensión con la edad lo ilustra también los datos que indican que los índices a 4 años de progresión de la HTA para mayores de 65 años son del 50% con una PA en el rango de 130 a 139/85 a 89 mmHg, y del 26% cuando la PA estaba en el rango de 120 a 129/80 a 84 mmHg¹⁷.



*These disease categories were treated as being mutually exclusive.
Figura 7.- Tendencias en tasas de incidencia de Enfermedad Renal Terminal (ERT), por diagnóstico primario (ajustado por edad, sexo y raza). Las categorías de enfermedades fueron tratadas como si fueran mutuamente exclusivas. Fuente: Source: United States Renal Data System. 2002. Figure 1.14. Accessed September, 2003. <http://www.usrds.org/slides.htm>.

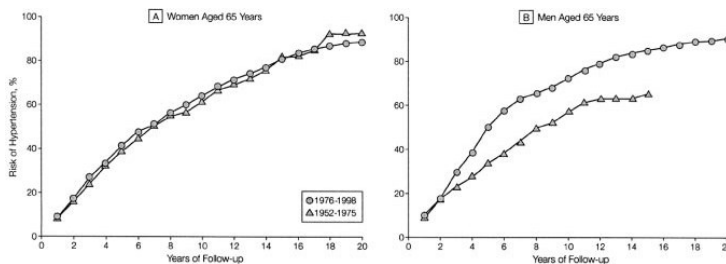


Figura 8.- Riesgo residual de hipertensión a lo largo de la vida en mujeres y hombres de 65 años. Incidencia acumulativa de hipertensión en mujeres y hombres de 65 años. Los datos de los varones en el periodo de 1952 a 1975 están truncados en 15 años ya que había pocos participantes en esta categoría de edad en seguimiento más allá de este intervalo

Presión Arterial y Riesgo Cardiovascular

Los datos de estudios observacionales que incluyeron más de un millón de individuos han indicado que la muerte por enfermedad isquémica cardíaca e ictus incrementa progresiva y linealmente desde los niveles de 115 mmHg PAS 75 mmHg en adelante (Figuras 9 y 10)¹⁸. El incremento de riesgo está presente en todos los grupos de edad desde 40 a 89 años. Para cada incremento de 20 mmHg en PAS ó 10 en PAD, hay el doble de mortalidad tanto para enfermedad isquémica cardíaca como para ictus. Además, los datos longitudinales obtenidos por el Estudio Framingham han indicado que los valores de PA en el rango de 130 a 139/85 a 89 mmHg están asociados con más de dos veces de incremento de riesgo relativo de enfermedad cardiovascular comparados con los niveles por debajo de 120/80 mmHg (Figura 11)¹⁹

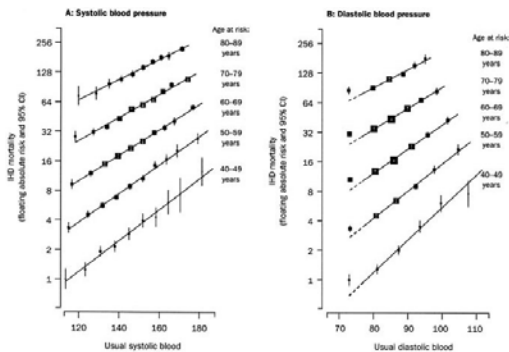


Figura 9.- Frecuencia de mortalidad por Enfermedad Isquémica cardíaca en cada década de edad versus PA usual al comienzo de la década. *The Lancet, 2002;360:1903-1913*

Bases para la Reclasificación de la PA

Debido a los nuevos datos de riesgo vital de la hipertensión y el impresionante incremento en las complicaciones del riesgo cardiovascular asociadas a niveles de PA previamente consideradas como normales, el informe JNC 7 ha introducido una nueva clasificación que incluye el término “pre hipertensión” para todos aquellos que se encuentren en el rango de 120 a 139 mmHg de PAS y/ó 80 a 89 mmHg PAD. Esta nueva designación intenta identificar los individuos en los que intervención temprana adoptando estilos de vida saludables podría reducir la PA, disminuir la progresión de PA a estados hipertensos con la edad, ó prevenir toda la hipertensión. Otro cambio en la clasificación del JNC 6 es la combinación de los estadios 3 y 4 de hipertensión en una sola categoría estadio 2. Esta revisión refleja que, de hecho, la aproximación al manejo de la HTA anteriormente es similar en los dos grupos (Tabla 2).

Clasificación de la Presión Arterial

La Tabla 3 proporciona una clasificación de la PA en adultos mayores de 18 años. La clasificación está basada en la media de dos ó mas medidas adecuadas, tomada la PA sentado en dos ó más visitas en consulta.

La pre hipertensión no es una categoría de enfermedad. Más bien es una designación para identificar a los individuos con alto riesgo de desarrollar HTA, para que tanto pacientes como médicos estén alertas al riesgo y preparados para intervenir ó retrasar el desarrollo de la enfermedad. Los individuos pre hipertensos no son candidatos de terapia farmacológica basado en sus niveles de PA y deberían ser firmemente advertidos de la conveniencia de llevar unos estilos de vida saludables para reducir el riesgo de desarrollo de HTA en el futuro (ver sección de modificaciones de estilo de vida). Además, los pre hipertensos diabéticos ó con enfermedad renal deberían ser considerados candidatos a una apropiada terapia farmacológica si el intento de modificación de estilos de vida falla en la reducción de su PA hasta 130/80 mmHg o menos.

Esta clasificación no estratifica los hipertensos según la presencia ó ausencia de factores de riesgo ó daño de órganos vulnerables para hacer diferentes recomendaciones de tratamiento, según estén presentes algunos de ellos ó ambos. El JNC sugiere que todas las personas con HTA (Estadios 1 y 2) sean tratadas. El objetivo de tratamiento para los hipertensos sin otras patologías acompañantes es de <140/90 mmHg (ver sección Indicaciones convenientes). El objetivo para los pre hipertensos sin patologías asociadas es reducir la PA hasta lo normal con modificación de estilos de vida y prevenir el aumento progresivo de la PA usando dichas recomendaciones (ver la sección Modificaciones de Estilo de Vida).

Riesgo de Enfermedad Cardiovascular

La relación entre PA y riesgo de eventos de ECV es continua, consistente e independiente de otros factores de riesgo. En la elevación de la PA lo importante son los acontecimientos de ataque cardíaco, insuficiencia cardíaca, ictus, y enfermedades renales. La presencia de cada factor de riesgo adicional conforma el riesgo de HTA, como se ilustra en la Figura 12²⁰. El cálculo fácil y rápido del riesgo usando las tablas de riesgo de ECV de Framingham²¹ pueden ayudar al médico y al paciente en la demostración de los beneficios del tratamiento. El manejo de estos otros factores de riesgo es esencial y deberían seguirse las guías para controlar estos problemas coexistentes que contribuyen al riesgo CV total.

Importancia de la PAS

La impresionante evidencia acumulada que garantiza una mayor atención a la importancia de la PAS como un factor de riesgo mayor para las ECV. Los cambios en los patrones de la PA ocurren con el incremento de la edad. El aumento de la PAS continúa a lo largo de la vida, en contraste de lo que ocurre con la PAD, que aumenta hasta aproximadamente los 50 años, tiende a nivelarse en la siguiente década, y puede permanecer igual ó descender en los años posteriores (Figura 13)^{1,15}. La hipertensión diastólica predomina antes de los 50 años, bien

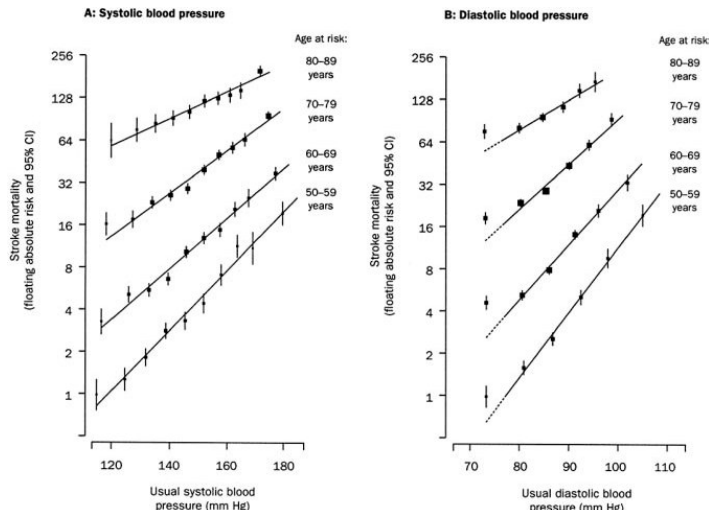


Figura 10.- Índice de mortalidad por ictus en cada década de vida versus la PA usual al inicio de la década (*The Lancet*, 2002;360:1903-1913).

sola ó en combinación con elevaciones de la sistólica. La prevalencia de hipertensión sistólica se incrementa con la edad, y a partir de los 50 años representa la forma más común de hipertensión. La PAD es un factor de riesgo CV más potente que la PAS hasta los 50 años; a partir de entonces, la PAS es de una importancia mayor (Figura 14) ²².

Los ensayos clínicos han demostrado que la hipertensión sistólica aislada reduce la mortalidad total, la mortalidad cardiovascular, ictus, y eventos de IC ²³⁻²⁵. Datos de estudios observacionales y ensayos clínicos sugieren que el control inadecuado de la PAS es ampliamente responsable de los inaceptables bajos índices del bajo control de la PA ^{26,27}. En el estudio ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), y el CONVINCE (Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points), los índices de control de la PAD excedieron del 90 %, pero los de la PAS eran considerablemente menores (60 a 70 %) ^{28,29}. El pobre control de la PAS está, al menos en parte, relacionado con las actitudes de los médicos. Un estudio de médicos de atención primaria indicó que tres cuartas partes de la terapia antihipertensiva de inicio falló en los ancianos con PAS de 140 a 159 mmHg, y la mayoría de los médicos de

atención primaria afirma no continuar el control por debajo de los 140 mmHg ^{30,31}. La mayoría de los médicos están convencidos de que la PAD es más importante que la PAS y actúan en consecuencia. Debería aclararse esta situación para el manejo de la presión sistólica. De lo contrario, como ocurrió anteriormente en los EEUU, el precio de la PAS incontrolada causará índices incrementados de enfermedades cardiovasculares y renales.

Prevención de HTA: Cambios en Salud Pública

La prevención y el manejo de la hipertensión son desafíos importantes en los EEUU. Si se pudiera prevenir ó disminuir el aumento de la PA con la edad, gran parte de la HTA, enfermedades renales y cardiovasculares e ictus podrían evitarse. Han sido identificados un número importante de factores causales de la HTA, incluyendo el exceso de peso corporal, exceso de sodio en la dieta, actividad física reducida, inadecuado consumo de frutas y vegetales y potasio, y exceso de consumo de alcohol ^{10,32}. La prevalencia de estos factores es alta. Ciento veinte y dos millones de americanos tienen sobrepeso ú obesidad ³³. La media de consumo de sodio es aproximadamente 4100 mg diarios en varones y 2750 mg al

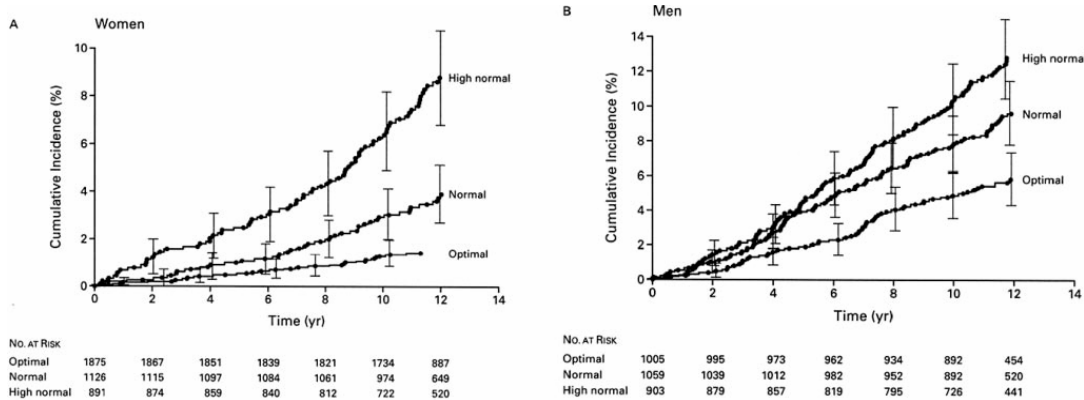


Figura 11.- Impacto de la HTA en el riesgo de enfermedad CV. Incidencia acumulativa de eventos cardiovasculares en mujeres (A) y hombres (B) sin HTA, de acuerdo a la categoría inicial de examen. Las barras verticales indican el 95% de intervalo de confianza. La PA óptima se define aquí como PAS < 120 mmHg y una PAD < 80 mmHg. PA normal como PAS de 120 a 129 mmHg ó PAD de 80 a 84 mmHg. PA normal alta es PAS de 130 a 139 mmHg ó PAD de 85 a 89 mmHg. Si PAS y PAD están en diferentes categorías se toma la más alta. Fuente: *N Engl J Med* 2001;345:1291-1297

Tabla 2.- Cambios en la Clasificación de la presión arterial

JNC 6 Category	SBP/DBP	JNC 7 Category
Optimal	< 120/80	Normal
Normal	120–129/80–84	Prehypertension
Borderline	130–139/85–89	
Hypertension	≥ 140/90	Hypertension
Stage 1	140–159/90–99	Stage 1
Stage 2	160–179/100–109	
Stage 3	≥ 180/110	

día en mujeres, el 75% proveniente de alimentos elaborados³⁴.³⁵ Menos del 20% de los americanos se comprometen en una actividad física regular³⁶, y menos del 25% consumen 5 ó más raciones de frutas y vegetales diarias³⁷. Ya que el riesgo vital de desarrollar HTA es muy alto (Figura 8), será una garantía una estrategia de salud pública que complemente a las estrategias de tratamiento de la HTA. Para prevenir los aumentos de PA, deberían tomarse medidas de prevención primaria para reducir ó minimizar estos factores causales en la población, sobretodo en individuos pre hipertensos. Un enfoque poblacional que disminuya los niveles de PA aunque sea en cantidades modestas, tiene el potencial para reducir sustancialmente la morbilidad y mortalidad ó al menos demorar el comienzo de la hipertensión. Por ejemplo, se ha estimado que una reducción de 5 mmHg de PAS en la población resultaría en un 14% de reducción global en la mortalidad debida al ictus, un 9% en la debida a ECV, y un 7% en mortalidad por todas las causas (Figura 15)^{10,38}. Las barreras para la prevención incluyen normas culturales, insuficiente atención a la educación sanitaria por los médicos generales, defectos de reembolso en los servicios de educación sanitaria, déficit de acceso a los lugares comprometidos para la actividad física, raciones de comida grandes en los restaurantes, déficit de alimentos saludables disponibles para elegir en muchas escuelas, lugares de trabajo y restaurantes, déficit de programas de ejercicio en las escuelas, cantidades elevadas de sodio añadidos a los alimentos por parte de la industria y los restaurantes, y el alto costo de los productos alimentarios bajos en sodio y calorías¹⁰. Superar las barreras requerirá un enfoque múltiple dirigido no solo a las poblaciones de alto riesgo, sino también a las comunidades, escuelas, trabajo y la industria alimentaria. Las recientes recomendaciones de la Asociación de Salud Pública de América y el comité coordinador del NHBPEP a la industria alimentaria, incluyendo manufactureros y restaurantes para que reduzcan el sodio en las comidas en un 50% en la próxima década es el tipo de actuaciones que, de ser llevadas a cabo, podrían reducir las cifras de PA en la población^{39,40}.

Tabla 3.- Clasificación de la PA en Adultos

Clasificación PA	PAS mmHg	PAD mmHg
Normal	<120	Y < 80
Prehipertensión	120-139	ó 80-89
Estadio 1	140-159	ó 90-99
Estadio 2	>160	ó > 100

Programas Comunitarios

Personas Saludables 2010 ha identificado a la comunidad como un lugar significativo y punto vital para lograr los objetivos de salud y sus resultados⁴¹. Las actividades con los grupos de la comunidad como cívicos, filantrópicos, religiosos y organizaciones de ancianos de la sociedad proporcionan orientación local sobre las necesidades de salud de las diferentes poblaciones. La probabilidad de éxito incrementa con las estrategias de intervención hábilmente dirigidas a las

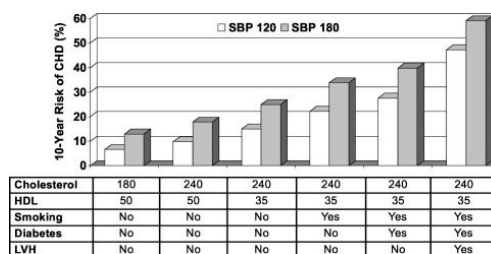


Figura 12.- Riesgo a 10 años para ECV por PAS y presencia de otros factores de riesgo. Fuente: K.M. Andersos, P.W.F. Wilson, P.M. Odell, W.B. Kannel. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991;83:356–362.

diversidades raciales, étnicas, culturales, lingüísticas, religiosas y de factores sociales en el suministro de servicios médicos. La organización de los servicios promueve la prevención de la HTA proporcionando mensajes educativos sensitivos culturales y estilos de vida respaldados por los servicios y por el establecimiento de cribados de factores de riesgo cardiovascular y programas de referencia. Las estrategias basadas en la comunidad y los programas han sido dirigidas al inicio de las publicaciones del NHLBI y otros documentos (*Facts About the DASH EatInPlan*⁴², *Tu Guía para bajar la PA*⁴³, *National High Blood Pressure Education Month*⁴⁴, the Heart Truth: A national Awareness Campaign for Women About Heart Disease⁴⁵, Mobilizando las comunidades afroamericanas para localizar desigualdades en salud cardiovascular: *The Baltimore City Health Partnership Strategy Development Workshop Summary Report*⁴⁶, *NHLBI Healthy People 2010 Gateway*⁴⁷, Cardiovascular Disease Enhanced Dissemination and Utilization Centers [EDUCs] Awardees⁴⁸ Hearts N´ Parks⁴⁹, Healthbeat Radio⁵⁰ Salud para su Corazón [For the Health of Your Heart])⁵¹.

Calibración, mantenimiento y Uso de los Instrumentos de medida de la PA

El potencial contaminador del mercurio derramado en el medio ambiente ha significado el descenso del uso tanto de esfigmomanómetros como de termómetros⁵². Sin embargo, la preocupación por la exactitud de las medidas de los no mercuriales ha creado nuevos cambios sobre la exactitud de las determinaciones^{53,54}. Cuando se reemplazan los esfigmomanómetros de mercurio, los nuevos equipos, incluyendo los instrumentos de medida domiciliaria, deberían ser debidamente validados y controlados para mayor seguridad⁵⁵.

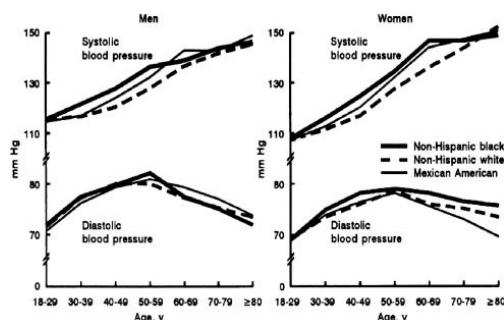


Figura 13.- Cambios en PAS y PAD con la edad. PAS y PAD por edad y raza ó etnia por hombres y mujeres mayores de 18 años en la población de EEUU. Datos del NHANES III, 1981 a 1991. Fuente: Burt VL et al. *Hypertension* 1995; 23:305-313.

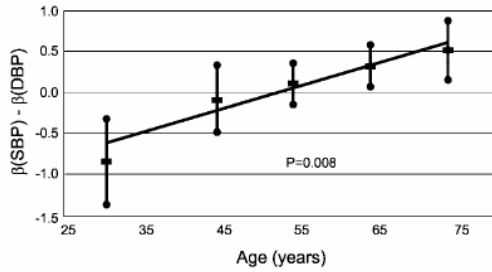


Figura 14.- Diferencias en la predicción de ECV entre sistólica y diastólica como una función de la edad. La fuerza de la relación como una función de la edad está indicada por un incremento en el coeficiente. La diferencia en el coeficiente (Desde la regresión proporcional de Cox) entre PAS y PAD está graficada como una función de la edad, obteniendo esta regresión lineal: $(PAS) - (PAD) = 1.4948 + 0.0290 \times \text{edad}$ ($P=0.008$). Un nivel de coeficiente < 0.0 indica un fuerte efecto de la PAD en el riesgo CV, mientras que niveles > 0.0 sugieren una mayor importancia de la PAS. Fuente: *Circulation* 2001;103:1247.

Precisión de la Medida de la PA en Consulta

La precisión en la medida de la PA en consulta es condición sine qua non para un control completo. El equipo, si es aneróide, de mercurio ó electrónico, debe ser validado y debidamente calibrado. El tomador de la PA deberá estar entrenado y reciclado en la técnica estándar, y el paciente deberá estar adecuadamente preparado y posicionado^{4,56,57}. Debería usarse el método auscultatorio para la medida de la PA⁵⁸. Los pacientes deberían permanecer sentados y quietos al menos 5 minutos en una silla (mejor que en una camilla de exploración), con los pies en el suelo, y el brazo a nivel cardíaco. Caféina, ejercicio y tabaco deberían estar exentos al menos 30 minutos antes de la medida. Está indicada la medida en posición de pie periódicamente, especialmente en quienes tengan riesgo de hipotensión, al inicio de un tratamiento farmacológico ó al añadir un fármaco, y en aquellos que refieran síntomas consistentes con la reducción de PA de pie. Deberá usarse un manguito de esfigmomanómetro de tamaño adecuado (que abarque al menos el 50 % de la circunferencia del brazo) para asegurar la exactitud. Se deberían tomar al menos dos medidas como media del registro. Para determinaciones manuales, debería estimarse la PAS por obliteración del pulso radial; el manguito debería inflarse 20 ó 30 mmHg por encima del nivel de la determinación auscultatoria; el índice de desinflado del manguito para la medida auscultatoria debería ser de 2mmHg por segundo. La PAS es el primero de dos ó más sonidos de Korotkoff claros (inicio de la fase 1), y la desaparición de los ruidos de Korotkoff (inicio de la fase 5) se utiliza para definir la PAD. Los médicos deberían proporcionar a los pacientes, oral y por escrito, las cifras de PA del paciente y los objetivos de PA de su tratamiento.

El seguimiento de los pacientes en varios estadios de HTA es recomendado según la Tabla 4.

Monitorización de la Presión Arterial Domiciliaria

La monitorización domiciliaria de la PA (MAPA) proporciona información sobre la PA durante las actividades diarias y el sueño⁵⁹. La PA tiene un perfil circadiano reproducible, con altos valores al despertar y en la actividad física y mental, mucho menores valores durante el resto y el sueño, e incrementos matutinos de 3 ó más horas durante la transición del sueño al despertar⁶⁰. Estos aparatos usan un micrófono para medir los ruidos de Korotkoff ó bien un manguito que detecta las ondas arteriales por técnicas oscilométricas. 24 horas de monitorización proporcionan múltiples medidas durante todas las actividades de los pacientes. Mientras que los valores de la PA en consulta se han utilizado para numerosos estudios que han establecido el riesgo asociado a la HTA y los

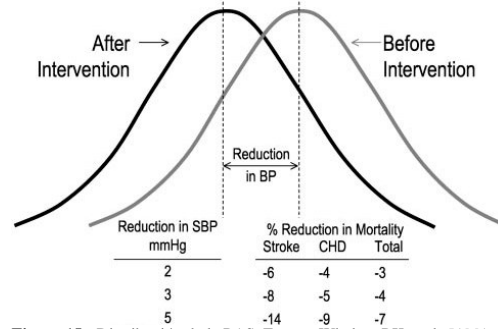


Figura 15.- Distribución de la PAS. Fuente: Whelton PK et al. *JAMA* 2002;288:1884.

beneficios asociados al descenso de las cifras, estas medidas tienen algunas limitaciones. Por ejemplo, un efecto de bata blanca (incremento de la PA en medios médicos) existe en alrededor del 20 al 35% de los pacientes diagnosticados como hipertensos⁶¹.

Los valores de la PA domiciliaria son usualmente menores que las medidas clínicas. Los individuos hipertensos despiertos tienen una media de PA de $> 135/85$ mmHg y durante el sueño de $> 120/75$ mmHg. El nivel de las medidas de PA utilizando MAPA se correlaciona mejor que las medidas de consulta con el daño en órganos vulnerables ó diana¹⁵. La MAPA también proporciona una medida del porcentaje de medidas de PA que están elevadas, la carga global de PA, y la cantidad de descenso durante el sueño. En la mayoría de las personas, la PA cae en un 10 a 20% durante la noche; en aquellos en los que esta reducción no aparece se incrementa el riesgo de eventos cardiovasculares. Además, se ha informado recientemente que los pacientes con MAPA cuya PA de 24 horas supera los 135/85 mmHg tienen cerca del doble de tener un evento cardiovascular que los que tienen una media de 24 horas menor de 135/85 mmHg, independientemente del nivel de PA de consulta^{62,63}.

Las indicaciones para el uso de la MAPA están representadas en la Tabla 5. Ahora el servicio de salud proporciona el reembolso de la MAPA para valorar a los pacientes en los que se sospecha hipertensión de bata blanca.

Tabla 4.- Recomendaciones para el seguimiento en la medida de la PA en adultos sin lesión aguda en órgano vulnerable

PA Inicial mmHg	Recomendaciones de Seguimiento**
Normal	Revisión en 2 años
Prehipertensión	Revisión en 1 año**
Estadio 1 HTA	Confirmar en 2 meses***
Estadio 2 HTA	Evaluar ó remitir a especialidades en 1 mes. En aquellos con presiones mayores (p.e. $> 180/110$ mmHg) evaluar y tratar inmediatamente ó en una semana dependiendo de su situación clínica y complicaciones

* Si las categorías de PAS y PAD son diferentes, las recomendaciones de seguimiento deben ser para cortos periodos de tiempo (p.e. 160/80 mmHg debería ser evaluada ó derivada en 1 mes)

** Modificar la planificación del seguimiento de acuerdo a la información fiable de medidas previas, otros FRCV, ó afectación de órganos vulnerables

*** Proporcionar consejos sobre estilos de vida (ver sección de modificaciones de estilo de vida)

Automedida

La automedida de la PA en domicilio y el trabajo es un enfoque práctico para valorar las diferencias entre consulta y fuera de consulta inicial en la consideración de monitorización ambulatoria. Para los que fuera de consulta tienen PA

consistentemente <130/80 mmHg a pesar de elevaciones en consulta y en quienes no existe evidencia de daño en órganos vulnerables, puede evitarse la monitorización de 24 horas ó la terapia farmacológica. La MAPA ó la automedida pueden ser una gran ayuda en la valoración de la PA en fumadores. Fumar aumenta la PA de forma aguda, y los niveles vuelven al punto inicial en aproximadamente 15 minutos después.

Tabla 5.- Situaciones Clínicas en las que puede ayudar la MAPA

Sospecha de HTA bata blanca en pacientes con hipertensión y sin daño en órgano diana
Resistencia farmacológica aparente (de consulta)
Síntomas de hipotensión con antihipertensivos
Hipertensión Episódica
Disfunción Autonómica

Evaluación del Paciente

La evaluación del hipertenso tiene tres objetivos: (1) Valorar estilos de vida e identificar otros factores de riesgo cardiovascular ó enfermedades concomitantes que puedan afectar al pronóstico y las guías de tratamiento (Tabla 6); (2) identificar causas de la alta PA (tabla 7), y (3) valorar la presencia ó ausencia de daño en órganos vulnerables y ECV. La evaluación del paciente se hace a través de la historia clínica, examen físico, pruebas rutinarias de laboratorio y otros procedimientos diagnósticos. El examen físico debería incluir una medida apropiada de la PA, con verificación en el brazo contralateral, examen de fondo de ojo, cálculo del Índice de masa corporal (IMC) (la medida de la circunferencia de la cintura es también muy utilizado), auscultación de soplos en carótidas, abdominales y femorales, palpación de la glándula tiroides, meticuloso examen cardiorrespiratorio, examen abdominal para aumento de tamaño de los riñones, masas, vejiga distendida, y pulsaciones aórticas anormales; palpación de las extremidades inferiores buscando edemas, pulsos y valoración neurológica.

Los datos de estudios epidemiológicos y ensayos clínicos han demostrado que las elevaciones de la frecuencia cardíaca en reposo y la variabilidad en la reducción de la frecuencia cardíaca están asociadas con alto riesgo cardiovascular. En el estudio Framingham, una media de frecuencia cardíaca en reposo de 83 latidos por minuto estuvo asociada con un más importante riesgo de muerte por un evento CV que los de menores niveles de frecuencia⁶⁴. Además, la variabilidad de la reducción de la frecuencia cardíaca estuvo también asociada con un incremento de la mortalidad CV⁶⁵. No se ha evaluado prospectivamente en los ensayos clínicos el impacto de la reducción de la frecuencia en los resultados CV.

Pruebas de Laboratorio y otros Procedimientos Diagnósticos

Las pruebas de laboratorio recomendadas antes de iniciar la terapia incluyen ECG de 12 derivaciones, análisis de orina, glucemia y hematocrito, potasio sérico, creatinina (o la correspondiente tasa de filtración glomerular (TFG), y calcio⁶⁶; perfil lipídico (después de 12 a 19 horas postprandial) que incluya HDL y LDL y triglicéridos (TGC). El opcional incluye medida del índice de excreción urinaria de albúmina/creatinina, excepto para los diabéticos y enfermedad renal, a los que debería hacerse medidas anuales. Pruebas más extensas para causas identificables no están indicadas generalmente a menos que no se consiga el control de la PA, ó la clínica ó las pruebas rutinarias indiquen con fuerza una causa identificable de HTA secundaria (pe, soplos vasculares, síntomas de exceso de catecolaminas, hipokaliemia no provocada). Ver la sección de causas identificables de HTA para una discusión más detenida. La presencia de descenso de la TFG ó albuminuria tiene implicaciones pronosticas también.

Tabla 6.- Factores de Riesgo Cardiovascular

Factores de Riesgo Mayores

Hipertensión
Edad (>55 en varones, 65 en mujeres)+
Diabetes mellitus*
LDL elevado, Colest total alto ó bajo HDL*
TFG < 60 ml/min
Historia familiar de ECV prematura (H <55 ó M < 65)
Microalbuminuria
Obesidad * (IMC > 30 Kg/m2)
Inactividad Física
Tabaco, sobre todo cigarrillos
Daño órgano diana
Corazón
Hipertrofia Ventricular Izquierda
Angina anterior Infarto de miocardio
Revascularización coronaria anterior
Insuficiencia cardíaca
Cerebro
Ictus ó Ataque isquémico Transitorio
Demencia
Enfermedad Renal Crónica
Enfermedad Arterial Periférica
Retinopatía

TFG indica Tasa de Filtración Glomerular

*Componentes del síndrome metabólico. HDL reducidos y TGC elevados son componentes del S metabólico. La obesidad abdominal también es otro componente.
+ El riesgo incrementa desde los 55 en varones, 65 en mujeres. Los valores usados indican la necesidad de intervención temprana.

Los estudios revelan un fuerte relación entre descensos de la TFG y la morbimortalidad CV^{67,68}. Incluso pequeños descensos en la TFG incrementan el riesgo CV⁶⁷. La creatinina sérica puede sobreestimar la filtración glomerular. La prueba óptima para determinar la TFG es debatida, pero se utiliza el cálculo de TFG por las recientes modificaciones de la ecuación de Cockcroft y Gault⁶⁹.

La presencia de albuminuria, incluyendo microalbuminuria, incluso en presencia de TFG normal, está también asociada con un incremento de riesgo CV⁷⁰⁻⁷². La excreción urinaria de albúmina debería ser cuantificada y monitorizada en un análisis básico anual en los grupos de alto riesgo, como en los diabéticos y enfermos renales. Además, tres factores de riesgo emergentes – (1) proteína C Reactiva de alta sensibilidad (PCR-AS), un marcador de inflamación; (2) homocisteína, y (3) frecuencia cardíaca elevada – pueden considerarse en algunos individuos, particularmente en los que tienen ECV pero sin otros factores de riesgo anormales. Los resultados de un análisis de una cohorte del estudio Framingham han demostrado que aquellos con un LDL en el intervalo asociados con bajo riesgo CV, pero que tengan elevados valores de PCR-AS, tienen una mayor frecuencia de eventos CV comparados con los que tienen PCR bajo y altos niveles de LDL⁷³. Otros estudios han mostrado también que la CPR elevada está asociada con alta frecuencia de eventos CV, especialmente en mujeres⁷⁴. También se ha descrito que las elevaciones de homocisteína están asociadas con alto riesgo CV, sin embargo, los resultados sobre este marcador no son consistentes como ocurre con los de la PCR-AS⁷⁵⁻⁷⁶.

Causas Identificables de Hipertensión

Pueden estar indicados procedimientos adicionales de diagnóstico para identificar causas de HTA, particularmente en pacientes en los que (1) la edad, la historia, el examen físico, la severidad de la hipertensión ó los hallazgos iniciales de

Tabla 7.- Causas Identificables de Hipertensión

Enfermedad Renal Crónica
Coartación de Aorta
Síndrome de Cushing y otros estados de exceso de glucocorticoides incluyendo terapia crónica esteroidea
Inducida por fármacos (ver Tabla 18)
Uropatía obstructiva
Feocromocitoma
Aldosteronismo primario y otros estados de exceso de mineralcorticoides
Hipertensión Renovascular
Apnea del Sueño
Enfermedad tiroidea ó paratiroidea

laboratorio sugieran como causas; (2) quienes respondan muy poco al tratamiento farmacológico; (3) cuando la PA se incrementa sin razones ciertas después de haber estado bien controlada, y (4) cuando el comienzo de la HTA es repentino. Las pruebas para el cribado de las diferentes formas identificables de hipertensión se muestran en la Tabla 8. Debería sospecharse un feocromocitoma en pacientes con hipertensión lábil ó con paroxismos de hipertensión acompañados de cefalea, palpitaciones, palidez y transpiración⁷⁷. El descenso de la presión en extremidades inferiores ó el retraso ó ausencia de pulsos femorales puede indicar coartación aórtica; La obesidad troncular, la intolerancia a la glucosa y las estrías púrpuras sugieren síndrome de Cushing. Ejemplos de pistas para los test de laboratorio incluyen hipokaliemia no provocada (aldosteronismo primario), hipercalcemia (hiperparatiroidismo) y creatinina elevada ó análisis de orina anormal (enfermedad parenquimatosa renal). Se deberían llevar a cabo investigaciones apropiadas cuando haya alto índice de sospecha de una causa identificable⁷⁸⁻⁸¹.

La enfermedad renal parenquimatosa más común asociada con hipertensión es la glomerulonefritis crónica, riñones poliústicos y nefrosclerosis hipertensiva. Estas pueden ser distinguidas generalmente por el clínico con pruebas adicionales. Por ejemplo, los ultrasonidos renales se usan en el diagnóstico de riñones poliústicos. La estenosis de la arteria renal y la HTA consecuente se debe sospechar en algunas circunstancias, incluyendo (1) inicio de hipertensión antes de los 30 años, sobretodo en ausencia de historia familiar, ó inicio de hipertensión significativa después de los 55 años; (2) un soplo abdominal, especialmente si está presente el componente diastólico, (3) hipertensión acelerada, (4) HTA que ha sido fácil de controlar y ahora es resistente; (5) edema pulmonar recurrente reciente; (6) insuficiencia renal de etiología desconocida, especialmente en ausencia de proteinuria ó de sedimento urinaria anormal, y (7) Insuficiencia renal aguda precipitada por tratamiento con IECA ó ARA II bajo condiciones estenosis renal bilateral oculta ó depleción de volumen moderado a severo. En pacientes con sospecha de hipertensión renovascular, las pruebas de cribado no invasivas incluyen el escáner renal, estudio Doppler de flujos y angiografía por resonancia magnética. Mientras que la angiografía de la arteria renal siga siendo el patrón oro para identificar la anatomía de la arteria renal, no está recomendado para el diagnóstico debido al riesgo asociado a este procedimiento. En la intervención se llevará a cabo un arteriograma usando contraste limitado para confirmar la estenosis e identificar la anatomía de la arteria renal.

Genética de la Hipertensión

La investigación de desórdenes genéticos raros que afectan a la PA ha llevado a la investigación de anomalías genéticas asociadas con algunas formas raras de hipertensión, incluyendo aldosteronismo remediable con mineralcorticoides,

deficiencias de hidroxilasa y de 17-hidroxilasa, síndrome de Liddle, síndrome del exceso aparente de mineralcorticoides, y el pseudohipoaldosteronismo tipo II⁸². Las contribuciones individuales y conjuntas de estas mutaciones genéticas en los niveles de PA en la población general son muy pequeñas. Los estudios de asociación genética han identificado polimorfismos en algunos genes candidatos (pe, angiotensinogeno, -aducina, receptores - y DA, subunidades de proteínas -3), y los estudios de conexión genética han enfocado su atención en algunos lugares genómicos que pueden contener otros genes que contribuyan a la hipertensión primaria⁸³⁻⁸⁵. Sin embargo, ninguna de estas anomalías genéticas ha sido demostrada, individualmente ó en combinación, como responsable de parte de la hipertensión en la población general.

Tratamiento

Tasas de Control de la Presión Arterial

La hipertensión es el diagnóstico primario más común en América (35 millones de consultas como diagnóstico primario)⁵. La frecuencia de control en la actualidad, aunque ha mejorado, está demasiado por debajo de los objetivos de salud del 50% (originalmente objetivo para el año 2000 y que se ha extendido al 2010; Tabla 1). En la mayoría de los pacientes, reducir la PAS se ha considerado más dificultoso que reducir la PAD. Aunque se puede conseguir un control efectivo de la PA en la mayoría de los pacientes hipertensos, la mayor parte requerirán 2 ó más fármacos antihipertensivos^{28,29,86}. La insuficiente prescripción de modificaciones de estilo de vida, dosis adecuadas de antihipertensivos ó combinaciones adecuadas pueden proporcionar un control inadecuado de la PA.

Objetivos de la Terapia

El objetivo último de salud pública de la terapia antihipertensiva es la reducción de la morbilidad y mortalidad renal y cardiovascular. Entre la mayoría de hipertensos, especialmente los mayores de 50 años, el objetivo primario debería ser conseguir el objetivo de PAS. El tratamiento de la PAS y PAD hasta objetivos <140/90 mmHg está asociado con un descenso de las complicaciones ECV⁸⁷. En pacientes hipertensos con enfermedad renal ó diabetes, el objetivo de la PA es de <130/80 mmHg^{88,89}.

Beneficios del descenso de la PA

En algunos estudios la terapia antihipertensiva se ha asociado con reducciones en la incidencia de ictus del 35 al 40%, infarto de miocardio del 20 al 25%, e Insuficiencia cardiaca > 50%⁹⁰. Se ha estimado que en pacientes en estadio de HTA (PAS 140 a 159 mmHg y/ó 90 a 99 mmHg) y factores de riesgo CV adicionales, una reducción sostenida de 12 mmHg en la PAS en 10 años prevendría una muerte por cada 11 pacientes tratados. En presencia de ECV añadida ó daño en órganos vulnerables, solo se requieren 9 pacientes en reducción de PA para evitar una muerte⁹¹.

Modificaciones del Estilo de Vida

La adopción de estilos de vida saludables por parte de todas las personas es fundamental para la prevención de la elevación de la PA y es una parte indispensable para el manejo de los hipertensos¹⁰. El descenso del peso en unos 4.5 Kgs reduce la PA y/ó previene la HTA en una alta proporción de personas obesas, aunque lo ideal es mantener el peso corporal normal⁹². La PA también se beneficia del plan dietético DASH (Dietary Approaches to Stop Hipertensión)⁹⁴, una dieta rica en vegetales, frutas y productos diarios bajos en grasas con un contenido reducido en grasas saturadas y totales (modificación de dieta total). Es rica en potasio y contenido calcico⁹⁵. El sodio de la dieta debería reducirse a no más de 100 mmol al día (2.4 gr de sodio)⁹⁴⁻⁹⁶. Todos se deberían comprometer en

Tabla 8.- Test de Cribado para Hipertensión Identificable

Diagnóstico	Test Diagnóstico
Enfermedad Renal crónica	TFG Estimada
Coartación de Aorta	Angiografía CT
Síndrome de Cushing y otros excesos de glucocorticoides incluyendo terapia esteroidea crónica	Test de supresión de dexametasona; historia
Inducido por fármacos ó relacionado con fármacos	Historia; cribado de fármacos
Feocromocitoma	Metanefrina urinaria de 24 horas y normetanefrina
Aldosteronismo Primario y otros estados de exceso de mineralcorticoides	Nivel de aldosterona en orina de 24 horas ó medidas específicas de otros mineralcorticoides
Hipertensión Renovascular	Estudio de flujo Doppler; resonancia magnética angiográfica
Apnea del sueño	Estudio del sueño con saturación de oxígeno
Enf. Tiroidea / paratiroidea	TSH; PTH sérica

TFG: Tasa de filtración Glomerular; CT: Tomografía computarizada; TSH: Hormona estimuladora de la tiroidea; PTH: Parathormona

actividad física regular aeróbica, como caminar rápido al menos 30 minutos al día la mayoría de los días de la semana⁹⁷. El consumo de alcohol debería limitarse a no más de 1 oz (30 ml) de etanol, que equivale a dos copas por día en la mayoría de los varones, y a no más de 0,5 oz de etanol (una copa) al día en mujeres y personas de bajo peso. Una copa tiene 12 Oz de cerveza, 5 oz de vino y 1.5 oz de un licor de 80 grados (Tabla 9)⁹⁹. Las modificaciones en el estilo de vida reducen la PA, previenen ó retrasan la incidencia de hipertensión, mejoran la eficacia de los fármacos antihipertensivos y disminuyen el riesgo cardiovascular. Por ejemplo, en algunos individuos, una dieta DASH de 1.600 mg de sodio tiene un efecto similar a un tratamiento en monoterapia⁹⁴. La combinación de dos (ó más) modificaciones en el estilo de vida puede conseguir aún mejores resultados¹⁰⁰. En todas las reducciones de riesgo CV, los pacientes deberían ser fuertemente aconsejados para abandonar el tabaco.

Tratamiento Farmacológico

Hay un amplio número de fármacos para reducir la PA. Las Tablas 10 y 11 proporcionan una lista de los antihipertensivos comúnmente usados y los rangos de dosis usuales con su frecuencia de administración. Más de dos tercios de hipertensos no pueden ser controlados con un solo fármaco y requerirán dos ó más agentes antihipertensivos seleccionados entre las diferentes clases de fármacos^{28, 87, 101-103}. Por ejemplo, en el ALLHAT, el 60 % de los controlados a <140/90 mmHg recibieron dos ó más agentes, y solo el 30 % se pudieron controlar con un fármaco²⁸. En los hipertensos con objetivos de PA bajos ó con PA muy elevada fueron necesarios 3 ó más fármacos antihipertensivos. Desde el primer Estudio Cooperativo VA publicado en 1967, la terapia con diuréticos ha sido la base de la terapia antihipertensiva en la mayoría de los resultados de los estudios controlados con placebo, en los que los eventos, incluyendo ictus, enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca se redujeron por la bajada de la PA¹⁰⁴⁻¹⁰⁸. Sin embargo, datos de excelentes estudios clínicos proporcionan descensos de la PA con otras clases de fármacos, incluyendo IECA, ARA II, Betabloqueantes (BB) y Calcioantagonistas (CA), que también reducen las complicaciones de la hipertensión^{90, 101, 102, 107, 109-112}. Algunos ensayos controlados aleatorizados han demostrado una reducción en ECV con BB, pero los beneficios son menos consistentes comparados con los diuréticos^{107, 108}. El estudio Syst-Eur (European Trial on Systolic Hipertensión in the Elderly) mostró reducciones significativas en ictus y en todas las ECV con el CA dihidropiridínico nitrendipino, comparado con placebo¹¹³. El estudio HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation), que no fué restringido a hipertensos pero que incluyó un subgrupo considerable de ellos, mostró reducciones en una variedad de eventos de ECV con el IECA ramipril comparado con placebo en individuos con ECV

anterior ó diabetes combinada con otros factores de riesgo¹¹⁰. El estudio europeo en reducción de eventos cardíacos con perindopril en la enfermedad arterial coronaria estable (EUROPA), en el que el IECA perindopril fue añadido a la terapia existente en pacientes con enfermedad coronaria estable y sin insuficiencia cardíaca, también demostró reducción en eventos por ECV con IECA¹¹⁴. Desde 1998, se han completado algunos estudios amplios comparando nuevas clases de fármacos, incluyendo CA, IECA, -1 bloqueantes y un ARA II, con los antiguos diuréticos y/ó BB^{101, 102, 109, 112, 115-118}. La mayoría de estos estudios muestran que ninguna de estas clases eran superiores ni inferiores a las antiguas. Una excepción ha sido el estudio LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension), en el que los eventos de ECV fueron menores en un 13 % (diferencias en frecuencia de ictus pero no en enfermedad coronaria) en el grupo de losartan que en el de atenolol¹⁰². Todavía no hay resultados de un estudio amplio que compare un ARA II con un diurético. Todos estos estudios considerados juntos sugieren ampliamente similar protección CV con la bajada de PA con IECA, CA y ARA II, tanto como con diuréticos tiazídicos y BB, aunque algunos resultados específicos pueden suponer diferencias entre clases. No parece haber diferencias sistemáticas de resultados entre los CA dihidropiridínicos y no dihidropiridínicos en los ensayos de morbilidad de la hipertensión. En base a otros datos, los CA de acción corta no están recomendados en el manejo de la hipertensión.

Razones de Recomendación de los Diuréticos Tiazídicos como Agentes Iniciales Preferidos

En los ensayos que comparan diuréticos con otras clases de agentes antihipertensivos, los diuréticos han sido virtualmente insuperables en la prevención de complicaciones CV de la hipertensión. En el estudio ALLHAT, que incluyó más de 40000 hipertensos¹⁰⁹ no hubo diferencias en el objetivo primaria de ECV ni en la mortalidad entre el diurético tiazídico clortalidona, el IECA lisinopril ó el CA amlodipino. La incidencia de ictus fue mayor con lisinopril que con clortalidona, pero estas diferencias estaban presentes en negros, en quienes también hubo menor descenso de la PA con lisinopril que con diuréticos. La incidencia de IC fue mayor en los tratados con CA y en los tratados con lisinopril que los que recibieron diuréticos, blancos y negros. En el estudio ANBP₂ (Second Australian National Blood Pressure), que comparaba los efectos de una terapia basada en IECA con una basada en diuréticos en 6000 hipertensos blancos, los resultados CV fueron menores en el grupo de IECA, con un efecto favorable aparente solo en varones¹¹². Los datos de resultados en ECV comparando ARAII con otros agentes son limitados.

Los datos de los estudios clínicos indican que los diuréticos son generalmente bien tolerados^{103, 109}. Las dosis de diuréticos tiazídicos utilizados en estudios de morbilidad total con diuréticos a bajas dosis son generalmente el equivalente a 25-50 mg de hidroclorotiazida, aunque la terapia puede ser iniciada con dosis menores y llegar a estas dosis si se tolera.

Tabla 9.- Modificaciones de Estilo de Vida para Prevenir y Manejar la Hipertensión*

Modificación	Recomendación	Reducción aproximada PAS (Rango)+
Reducción de Peso	Peso corporal normal (IMC 18.5 a 24.9 Kg/m2)	5-20 mmHg/10 kg ^{92,93}
Adopción Dieta DASH	Dieta rica en frutas, vegetales y Bajos en grasas totales y saturadas	8-14 mmHg ^{94,95}
Reducción de Na en la dieta	Reducir Na a no más de 100 mmol al día (2.4 gr. De sodio ó 6 de ClNa)	2-8 mmHg ⁹⁴⁻⁹⁶
Actividad Física	Actividad física regular aeróbica como caminar rápido (al menos 30´ al día, la mayoría de los días de la semana)	4-9 mmHg ^{97,98}
Moderación consumo alcohol	Limite en consumo a no más de 2 copas al día (p.e. 24 oz de cerveza, 10 de vino ó 3 de whisky de alta graduación) en la mayoría de los varones, y no más de 1 copa al día en mujeres y personas con sobrepeso)	2-4 mmHg ⁹⁹

DASH: Dietary Approaches to Stop Hypertension

* Para todos los FRCV no fumar

+ Los efectos de la realización de estas modificaciones son dosis y tiempo dependientes y podrían ser mayores en algunos individuos

Dosis mayores han venido demostrando pequeños beneficios antihipertensivos adicionales, pero están asociadas con más hipopotasemia y otros efectos adversos¹¹⁹⁻¹²².

El ácido úrico se incrementará en muchos pacientes que reciban diuréticos, pero la ocurrencia de gota es rara con dosis 50 mg/d de hidroclorotiazida ó 25 mg/d de clortalidona. Algunos informes han descrito un incremento de disfunción sexual con el uso de tiazidas, especialmente a altas dosis. En el estudio THOMS (Treatment of Mild Hipertensión Study), los participantes aleatorizados a clortalidona aportaron una incidencia significativamente mayor de problemas de erección durante los 24 meses del estudio; sin embargo, la incidencia a los 48 meses fue similar al placebo¹²³. El Estudio Cooperativo VA no aportó una diferencia significativa de disfunción sexual con diuréticos comparado con otras medicaciones antihipertensivas (ver la sección de Disfunción Eréctil).

Pueden ocurrir efectos metabólicos adversos con los diuréticos. En el ALLHAT, la incidencia de diabetes después de 4 años de terapia, fue de 11.8% con clortalidona, 9.6% con amlodipino y 8.1% con lisinopril. Sin embargo, estas diferencias no aportaron menos eventos CV en los grupos de IECA y CA¹⁰⁹. Entre los que ya eran diabéticos hubo menos eventos CV en el grupo de diuréticos que con el tratamiento de IECA. Estudios de duración mayores de 1 año usando dosis bajas de diuréticos no han mostrado incremento del colesterol sérico en los pacientes tratados con diuréticos^{124,125}. En el ALLHAT, el colesterol no se incrementó sobre el inicial en ninguno de los grupos, pero fue de 1.6 mg/dl menor en el grupo de IECA que en el de diuréticos¹⁰⁹. La hipopotasemia inducida por tiazidas contribuye a incrementar la ectopia ventricular y posible muerte súbita, sobretodo con altas dosis de tiazidas en ausencia de un agente intercambiador de potasio¹²¹. En el estudio SHEP (Systolic Hipertensión in the Elderly Program), los beneficios positivos de la terapia diurética eran aparentes cuando los niveles de potasio sérico estaban por debajo de 3.5 mmol/L¹²⁶. Sin embargo, otros estudios no han demostrado incremento de ectopia ventricular como resultado de la terapia diurética¹²⁷. A pesar de los potenciales efectos adversos metabólicos de los diuréticos, con monitorización de laboratorio, las tiazidas son efectivas y relativamente seguras para el manejo de la hipertensión.

Las tiazidas son menos caras que otros antihipertensivos, aunque como otros tipos de fármacos están disponibles en forma genérica, su costo se ha reducido. A pesar de estos variados beneficios de los diuréticos, permanecen infrutilizados¹²⁸.

Control de la presión arterial en pacientes individuales

El algoritmo para el tratamiento de los pacientes hipertensos se muestra en la fig. 16. La terapia comienza con modificaciones en el estilo de vida y, si el objetivo de PA no se alcanza, los diuréticos tipo tiazida se deberían usar como terapia inicial en la mayoría de los pacientes, tanto solos como en combinación con alguna de las otras clases (IECA, ARA II, B-bloqueantes, BCC) que también han demostrado reducir una ó más complicaciones de la hipertensión en ensayos clínicos controlados y aleatorizados. La selección de uno de estos otros agentes como terapia inicial se recomienda cuando el diurético no se puede usar ó cuando una indicación obligada está presente ya que requieren el uso de un fármaco específico como el enumerado en la tabla 12. Si el fármaco inicial seleccionado no es tolerado ó está contraindicado, entonces un medicamento de una de las otras clases que ha probado reducir eventos cardiovasculares debería sustituirlo.

Dado que la mayoría de los pacientes hipertensos requerirán 2 ó más medicamentos antihipertensivos para conseguir su objetivo de control de PA, la adición de un segundo fármaco de una clase diferente se debería iniciar cuando el uso de un agente individual en adecuadas dosis fracasa en conseguir el objetivo. Cuando la PA es mas de 20 mm Hg sobre el objetivo de PAS ó 10 mm Hg sobre el objetivo de PAD se debería de considerar iniciar la terapia con 2 medicamentos, tanto en prescripciones por separado como en combinaciones a dosis fijas (fig. 16).¹²⁹

El inicio de la terapia con más de un medicamento incrementa la probabilidad de conseguir el objetivo de PA de forma más conveniente. El uso de combinaciones de varios medicamentos, a menudo, consigue mayores reducciones de la PA a dosis más bajas de cada componente con menores efectos secundarios.^{129, 130}

El uso de combinaciones a dosis fijas podría ser más conveniente, simplifica el régimen de tratamiento y sería menos costoso que los componentes individuales prescritos separadamente. El uso de fármacos genéricos se debería considerar para reducir los costes de prescripción, y el coste de la prescripción de varios fármacos disponibles en presentación genérica sería menor que la combinación a dosis fija no genérica. La dosis de comienzo de la mayoría de las combinaciones a dosis fija es habitualmente más baja que la dosis usada en los ensayos clínicos, y la dosis de estos agentes deberían incrementarse para conseguir el objetivo de PA antes de añadir otros fármacos. Sin embargo, hay que tener precaución en el inicio de la terapia con múltiples agentes particularmente en aquellas personas ancianas y aquellas con riesgo de hipotensión ortostática tales como diabéticos con disfunción autonómica.

Clases	Fármaco	Rango dosis usual Mg/d	Frecuencia diaria usual*
Diuréticos tiazídicos	Clortiazida	125-500	1-2
	Clortalidona	12.5-25	1
	Hidroclorotiazida	12.5-50	1
	Polítiazida	2-4	1
	Indapamida	1.25-2.5	1
	Metolazona	0.5-1.0	1
	Metolazona	2.5-5	1
	Diuréticos de Asa	Bumetanida	0.5-2
Furosemida		20-80	2
Torsemida		2.5-10	1
Diuréticos ahorradores de potasio	Amilorida	5-10	1-2
	Triantereene	50-100	1-2
Bloqueantes receptores aldosterona	Epleronona	50-100	1
	Espironolactona	25-50	1
Betabloqueantes	Atenolol	25-100	1
	Betaxolol	5-20	1
	Bisoprolol	2.5-10	1
	Metoprolol	50-100	1-2
	Metoprolol lib. Retardada	50-100	1
	Nadolol	40-120	1
	Propranolol	40-160	2
	Propranolol acción prolongada	60-180	1
	Timolol	20-40	2
BB con actividad simpaticomimética intrínseca	Acebutolol	200-800	2
	Penbutolol	10-40	1
	Pindolol	10-40	2
Combinaciones - Bloqueantes	Carvedilol	12.5-50	2
	Labetalol	200-800	2
IECA	Benazepril	10-40	1
	Captopril	25-100	2
	Enalapril	5-40	1-2
	Fosinopril	10-40	1
	Lisinopril	10-40	1
	Moexipril	7.5-30	1
	Perindopril	4-8	1
	Quinapril	10-80	1
	Ramipril	2.5-20	1
	Trandolapril	1-4	1
ARA II	Candesartan	8-32	1
	Eprosartan	400-800	1-2
	Irbesartan	150-300	1
	Losartan	25-100	1-2
	Olmesartan	20-40	1
	Telmisartan	20-80	1
	Valsartan	80-320	1-2
CA no dihidropiridinas	Diltiazem lib. Retardada	180-420	1
	Verapamil lib inmediata	120-540	1
	Verapamil larga acción	120-480	1-2
	Verapamil	120-360	1
CA Dihidropiridinas	Amlodipino	2.5-10	1
	Felodipino	2.5-20	1
	Isradipino	2.5-10	2
	Nicardipino lib retardada	60-120	2
	Nifedipino acción prolongada	30-60	1
	Nisoldipino	10-40	1
Bloqueantes -I	Doxazocina	1-16-1	1
	Prazocina	2-20	2-3
	Terasocina	1-20	1-2
Agonistas centrales -2 y otros fármacos de acción central	Clonidina	0.1-0.8	2
	Clonidina parches	0.1-0.3	1 semana
	Metildopa	250-1000	1
	Reserpina	0.1-0.25	1
	Guanfacina	0.5-2	1
Vasodilatadores directos	Hidralacina	25-100	2
	Minoxidil	2.5-80	1-2

Fuente: *Physician's Desk Reference, 57th ed. Montvale, NJ: Thomson PDR*

*En algunos pacientes tratados una vez al día, los efectos antihipertensivos pueden disminuir hacia el final del intervalo de dosis. La PA debería medirse inmediatamente tomada la dosis para determinar si el control obtenido es satisfactorio. De acuerdo con ello puede ser necesario un aumento en la dosis o la frecuencia. Las dosis pueden variar de las listadas en *Physician's Desk Reference, 57th ed.*

Tabla 10.- Fármacos Antihipertensivos Orales

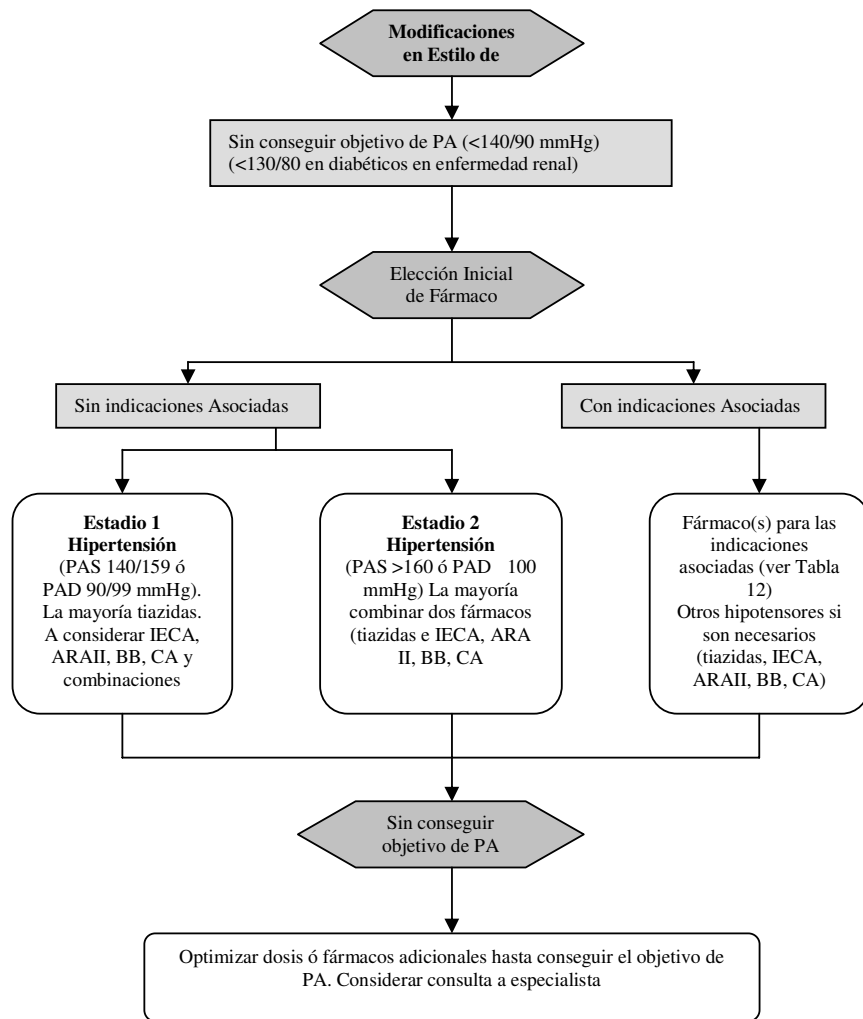


Figura 16.- Algoritmo para el Tratamiento de la Hipertensión

Tabla 11.- Combinaciones de Fármacos en Hipertensión

Tipo de Combinación	Combinación a dosis fija en mg*.
IECA-CA	Amlodipino-benazepril (2.5/10; 5/10; 5/20; 10/20) Enalapril-felodipino (5/5) Trandolapril-verapamil (2/180; 1/240; 2/240; 4/240)
IECA-Diuréticos	Benazepril-HCTZ (5/6.25; 10/12.5; 20/12.5; 20/25) Captopril-HCTZ (25/15; 25/25; 50/15; 50/25) Enalapril-HCTZ (5/12.5; 10/25) Fosinopril-HCTZ (10/12.5; 20/12.5) Lisinopril-HCTZ (10/12.5; 20/12.5; 20/25) Moexipril-HCTZ (7.5/12.5; 15/25) Quinapril-HCTZ (10/12.5; 20/12.5; 20/25)
ARA II- Diuréticos	Candesartán-HCTZ (16/12.5; 32/12.5) Eprosartán-HCTZ (600/12.5; 600/25) Irbesartán-HCTZ (150/12.5; 300/12.5) Losartán-HCTZ (50/12.5; 100/25) Olmesartán medoxomil-HCTZ (20/12.5; 40/12.5; 40/25) Telmisartán-HCTZ (40/12.5; 80/12.5) Valsartán-HCTZ (80/12.5; 160/12.5; 160/25)
BB y Diuréticos	Atenolol-Clortalidona (50/25; 100/25) Bisoprolol-HCTZ (2.5/6.25; 5/6.25; 10/6.25) Metoprolol-HCTZ (50/25; 100/25) Nadolol- Bendroflumetiazida (40/5; 80/5) Propranolol LA-HCTZ (40/25; 80/25) Timolol-HCTZ (10/25)
Fármacos Acción Central Y Diuréticos	Metildopa-HCTZ (250/15 ; 250/25 ; 500/30 ; 500/50) Reserpina-Clortalidona (0.125/25 ; 0.25/50)
Diurético y Diurético	Reserpina-Clorotiazida (0.125/250 ; 0.25/500) Reserpina-HCTZ (0.125/25 ; 0.125/50) Amilorida-HCTZ (5/50) Espironolactona-HCTZ (25/25 ; 50/50) Triamterene-HCTZ (37.5/25 ; 75/50)

HCTZ : Hidroclorotiazida. LA: Larga Acción

* Algunas combinaciones de fármacos están disponibles en dosis fijas múltiples. Las dosis de cada fármaco se presentan en miligramos.

Tabla 12. Ensayos clínicos y guías base para las indicaciones aceptadas en los grupos individuales de medicamentos

Indicaciones Aceptadas* de base†	Medicamentos recomendados						Ensayo Clínico
	Diuréticos	BB	IECA	ARA II	BCC	Ant. Aldos.	
Insuficiencia Cardíaca	♦	♦	♦	♦			ACC/AHA Heart Failure Guideline ¹³² , MERIT-HF ¹³³ , COPERNICUS ¹³⁴ , CIBIS ¹³⁵ , SOLVD ¹³⁶ , AIREI ³⁷ , TRACE1 ³⁸ , ValHEFT ¹³⁹ , RALES ¹⁴⁰ , CHARM ¹⁴¹
Post-Infarto de miocardio		♦	♦			♦	ACC/AHA Post-MI Guideline ¹⁴² , BHAT ¹⁴³ , SAVE ¹⁴⁴ , Capricorn ¹⁴⁵ , EPHEBUS ¹⁴⁶
Alto riesgo de Enfermedad Coronaria	♦	♦	♦		♦		ALLHAT ¹⁰⁹ , HOPE ¹¹⁰ , ANBP2 ¹¹² , LIFE ¹⁰² , CONVINCe ¹⁰¹ , EUROPA ¹¹⁴ , INVEST ¹⁴⁷
Diabetes	♦	♦	♦	♦	♦		NFK-ADA Guideline ^{88,89} , UKPDS ¹⁴⁸ , ALLHAT ¹⁰⁹
Enfermedad Renal Crónica			♦	♦			NFK Guideline ⁸⁹ , Captopril TrialII ⁴⁹ , RENAAL ¹⁵⁰ , IDNT ¹⁵¹ , REIN ¹⁵² , AASK ¹⁵³
Prevención de Ictus recurrente	♦	♦					PROGRESS ¹¹¹

BB significa Beta-bloqueante; IECA, Inhibidor de la Enzima de Conversión de la Angiotensina; ARA II, Antagonistas del Receptor de la Angiotensina; BCC, Bloqueante de los Canales del Calcio; Ant. Aldost. Antagonista de la Aldosterona.

* Las Indicaciones Aceptadas para los fármacos antihipertensivos se basan en los beneficios obtenidos de los resultados de los ensayos clínicos o guías de práctica clínica existentes. La indicación recomendada es manejada en paralelo con el de la PA.

† Condiciones por las cuales los ensayos clínicos demuestran beneficio por las clases específicas de los fármacos antihipertensivos utilizados como parte de un régimen terapéutico para la consecución de unos objetivos de PA

Seguimiento y monitorización

Una vez la terapia con medicamentos antihipertensivos se inicia, la mayoría de los pacientes deberían volver a un seguimiento y ajuste de medicación a intervalos mensuales ó menores hasta que el objetivo de la PA se alcance. Se hacen necesarias visitas más frecuentes en pacientes en estadio 2 de HTA ó con condiciones de comorbilidad. El potasio sérico y la creatinina se deben monitorizar por lo menos 1 ó 2 veces/año. Después que el objetivo de PA se alcanza y estabiliza las visitas de seguimiento se pueden hacer a intervalos de 6 a 3 meses. Comorbilidades como insuficiencia cardíaca, enfermedades asociadas como la diabetes y la necesidad de pruebas de laboratorio influyen la frecuencia de las visitas. Otros factores de riesgo CV se deberían de monitorizar y tratar en sus respectivos objetivos, y el consejo antitabaco se debe realizar **de forma importante**. La terapia con dosis bajas de aspirina se considerará solamente cuando la PA esté controlada debido al incremento del riesgo de ictus hemorrágico cuando la HTA no está controlada.¹³¹

Situaciones especiales en el manejo de la hipertensión

Indicaciones especiales

La HTA puede existir en asociación con otras condiciones en las cuales hay indicaciones recomendadas para el uso de un tratamiento particular basado en los datos de los ensayos clínicos con los beneficios demostrados de cada terapia en la historia natural de esa condición (tabla 12). Las indicaciones especiales para el tratamiento específico incluye condiciones de alto riesgo que pueden ser secuelas directas de HTA (IC, cardiopatía isquémica, IRC, ictus recurrente) ó comúnmente asociados con la HTA (D.M, alto riesgo coronario). Las decisiones terapéuticas en cada individuo deberían ser dirigidas tanto a la indicación especial como al descenso de la PA.

La ausencia de una indicación positiva puede significar la ausencia de información para un particular tipo de medicamento. Por ejemplo en ictus recurrente no hay estudios que empleen BCC ó ARA2. Diferentes etapas en las condiciones pueden dictar diferentes estrategias. En el manejo de la IC, los diuréticos tipo tiazida están recomendados para reducir la incidencia de IC pero no en alargar la supervivencia en individuos que ya tiene dicha condición. Además el uso extendido de la terapia combinada en los ensayos clínicos confunde en la interpretación de los efectos de las drogas

individuales. En el Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study (PROGRESS) el grado de ictus recurrente se redujo solamente cuando un diurético tipo tiazida se añadió a la terapia de base con IECAS.

Cardiopatía Isquémica

Los pacientes hipertensos tienen un riesgo más elevado de infarto de miocardio (IAM) u otro evento coronario mayor y pueden tener un riesgo más alto de muerte seguida de IAM. El aporte de oxígeno al miocardio en los hipertensos se puede limitar por la enfermedad arterial mientras que las demandas de oxígeno están a menudo aumentadas debido al incremento de impedancia en la eyección del ventrículo izquierdo y la presencia frecuente de la hipertrofia ventricular izquierda (HVI).¹⁵⁴ El descenso tanto de la PAS como de la PAD reduce la isquemia y previene los eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad coronaria arterial en parte por la reducción de las demandas miocárdicas de oxígeno. Una advertencia con respecto al tratamiento antihipertensivo en pacientes con enfermedad arterial coronaria es el hallazgo en algunos estudios de un aparente incremento en el riesgo coronario a niveles bajos de PAD. Por ejemplo en el estudio SHEP el descenso de la PAD a < 55 ó 60 mm Hg se asoció a un incremento de los eventos cardiovasculares, incluyendo IAM.¹⁵⁵ No se ha observado incremento similar en los eventos coronarios (curva J) en los descensos de las PAS. Los pacientes con enfermedad arterial oclusiva y/o HVI están expuestos a riesgo de eventos coronarios si la PAD es baja. En definitiva, muchos más eventos se previenen que complicaciones se provocan si la PA se trata de forma agresiva.

Angina estable e isquemia silente

El tratamiento va dirigido directamente a prevenir IAM y muerte y a reducir los síntomas de angina y la aparición de isquemia. A menos que esté contraindicado, la terapia farmacológica se debería iniciar con un B-bloqueante.^{142,146} Los B-bloqueantes bajaran la PA, reducen los síntomas de angina, mejoran la mortalidad, y reducen el volumen cardíaco, frecuencia cardíaca y la conducción AV. El inotropismo negativo y descenso de la frecuencia cardíaca disminuyen las demandas miocárdicas de oxígeno. El tratamiento también debería incluir el dejar de fumar, control metabólico de la diabetes y lípidos, antiplaquetarios, ejercicio físico y reducción de peso en pacientes obesos. Si la angina y la PA no se controlan solo con B-bloqueantes ó si estos están contraindicados, como ocurre en la presencia de hiperreactividad de vías aéreas, insuficiencia arterial periférica severa, bloqueo AV de alto grado o Enfermedad del seno, se deben usar BCC de larga acción tanto dihidropiridínicos como no dihidropiridínicos. Los BCC disminuyen las resistencias periféricas totales, que llevan a una reducción de la PA y en la tensión parietal. Los BCC también disminuyen las resistencias coronarias y aumentan la perfusión coronaria postestenótica. Los BCC no dihidropiridínicos pueden también disminuir la frecuencia cardíaca, por lo que en combinación con BB pueden causar bradicardia severa o bloqueo cardíaco de alto grado. Por lo tanto, BCC dihidropiridínicos de acción larga son los indicados para asociar con BB. Si la Angina o la PA todavía no son controladas con la combinación de dos fármacos, se deben añadir nitratos teniendo en cuenta que deben ser usados con precaución si el paciente toma inhibidores de la fosfodiesterasa-5 como el sildenafil. Las dihidropiridinas de acción corta no se deberían usar debido a su potencial incremento de la mortalidad, particularmente por la aparición de IAM.

Insuficiencia Cardíaca

El Síndrome de Insuficiencia Cardíaca ocurre cuando el corazón es incapaz de mantener suficiente flujo para adecuar la perfusión tisular a los requerimientos metabólicos. El 40-50% de los pacientes con síntomas de IC podrían tener preservada la función sistólica. En estos pacientes es más probable que tengan hipertensión, HVI y disfunción diastólica aislada y son más a menudo mujeres.^{141,157} Varios sistemas neurohormonales, especialmente el renina-angiotensina-aldosterona y el sistema simpático se pueden activar como respuesta a la disfunción ventricular izquierda, pero esta activación lleva a un remodelado ventricular anormal, posterior distensión del VI y reducción de la contractibilidad cardíaca. La progresión inexorable a estadios más severos de disfunción cardíaca puede ser significativamente reducida con la terapia efectiva con IECA, BB y diuréticos.

La HTA precede el desarrollo de IC en aproximadamente el 90% de los pacientes e incrementa su riesgo en 2 a 3 veces. La HTA es especialmente importante en IC en poblaciones negras y ancianos. La enfermedad arterial coronaria es la causa de IC en alrededor de dos tercios de los pacientes en EEUU. La verdadera incidencia de IC no ha cambiado en hombres y ha descendido entre las mujeres en los últimos 50 años.¹⁵⁸ Sin embargo los índices de hospitalización por IC se han duplicado en los últimos 20 años debido a los avances de las terapias con el consecuente aumento en las expectativas de vida. IC será probablemente más prevalente en el futuro por la edad de la población.

La terapia adecuada de IC requiere el uso de programas especializados para su manejo y la utilización de una variedad de profesionales de la salud para reforzar las recomendaciones terapéuticas. Las guías de la American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) están disponibles para el manejo de la IC.¹³² En el estadio A (clase I de NYHA), aquellos con riesgo alto de IC pero sin sintomatología clínica demostrable ó disfunción ventricular izquierda, el tratamiento incluiría manejo de factores de riesgo desfavorables para controlar PA, hipercolesterolemia e hiperglucemia. Los IECAS son los apropiados debido a sus efectos beneficiosos en la mortalidad de pacientes con riesgo alto de enfermedad cardiovascular.^{110, 114} El estudio ALLHAT también ha sugerido que la terapia con diuréticos tiazídicos es útil en la prevención de la progresión de la enfermedad.¹⁰⁹ En el estadio B de IC (NYHA clase I) que está definido por la presencia de función ventricular izquierda reducida (fracción de eyección 40%) en pacientes, por otro lado asintomáticos, los IECAS y B-bloqueantes se recomiendan. En el estadio C (NYHA clase II-III) que se manifiesta con disfunción ventricular izquierda y sintomatología florida los IECA y B-bloqueantes también están indicados. Los antagonistas de aldosterona también deben ser valorados en esta situación.¹⁴⁰ Los diuréticos de asa a menudo son necesarios para controlar la retención de volumen. Sin embargo, no hay evidencias de que los diuréticos prevengan la progresión de la enfermedad y sí pueden incrementar los niveles de creatinina cuando se usan en exceso. Los pacientes en estadio B (NYHA clase IV) requerirán cuidados avanzados tales como fármacos inotrópicos, desfibriladores implantables, marcapasos biventriculares, dispositivos de asistencia mecánica ó trasplante además del tratamiento descrito para los pacientes en estadio C.

IC es una indicación recomendada para el uso de IECA. Existe una evidencia abundante que justifica su uso en todos los estadios de IC (tabla 12) en pacientes que no toleran los IICA, los ARA2 se deben de usar. Los B-bloqueantes también se recomiendan en IC debido a que los estudios demuestran que descienden la morbimortalidad y mejoran la sintomatología (tabla 12).

Los antagonistas de la aldosterona proporcionan un beneficio adicional en pacientes con disfunción ventricular

izquierda severa a menudo los estadios tardíos C (NYHA clase III-IV), en el estudio RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) las dosis bajas de espironolactona (12.5 a 25 mg/día) cuando se añadían a la terapia estándar disminuían la mortalidad en un 34%.¹⁴⁰

En el estudio EPHEsus (Eplerenone Postacute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy And Survival Study) la eplerenona redujo la mortalidad en un 15% de los pacientes con un reciente infarto de miocardio con función ventricular izquierda 40%, 90% de los cuales tenían síntomas de IC.¹⁴⁰ La hipopotasemia es un riesgo con los antagonistas de la aldosterona incluso a dosis bajas (especialmente desde que la mayoría de los pacientes están tomando IECA ó ARA II) pero su incidencia se puede reducir limitando la terapia a aquellos pacientes con creatinina sérica < 2.5 mg/dl y monitorizando el potasio sérico de forma estricta. Los objetivos de PA en IC no están establecidos definitivamente pero el descenso de la PAS es casi uniformemente beneficioso. En la mayoría de los estudios con resultados los niveles de PAS descendieron a rangos de 110 a 130 mmHg. Un estudio demostró los beneficios del bloqueo beta en pacientes con PAS>85 mm Hg, sugiriendo que presiones arteriales muy bajas (por ejemplo PAS <100 mm Hg) podrían ser deseables en algunos pacientes con IC. La digoxina continúa siendo utilizada en IC a pesar de los resultados clínicos poco consistentes. En el estudio del Digitally Investigation Group (DIG) no reduce la mortalidad en los pacientes clase II-III de la NYHA que toman IECA y diuréticos pero sí reducen la sintomatología de IC y los ingresos hospitalarios.¹⁶⁰

Diabetes e hipertension

La prevalencia combinada de diabetes, intolerancia a la glucosa sin control en pacientes > 20 años es del 14.4% y es la causa principal de ceguera, ESRD y amputaciones no traumáticas.^{161, 165} La diabetes tipo 2 constituye más del 90% de los diabéticos de USA y se asocia a un 70-80% de probabilidad de muerte prematura por enfermedad cardiovascular e ictus.^{166, 170} La coincidencia de HTA y diabetes se incrementa en la población. La HTA es desproporcionalmente más alta en diabéticos,¹⁷¹ mientras que en las personas con PA elevada es 2.5 veces más frecuente que se desarrolle diabetes dentro de los 5 años siguientes.^{172, 173} La ausencia común de "caída" nocturna normal de la PA en los diabéticos está unida a otros precursores de enfermedad cardiovascular tales como HVI y microalbuminuria.¹⁷¹

La coexistencia de HTA en la diabetes es particularmente perjudicial debido a la fuerte unión de las dos condiciones con la enfermedad cardiovascular,^{168, 169} ictus,^{87, 109, 110, 168, 169, 174-176} progresión de enfermedad renal,^{165, 175, 177, 178} y retinopatía diabética.¹⁷⁹ El UKPDS¹⁷⁴ demostró que cada 10 mm Hg de descenso en la PAS se asociaban con una reducción en la mortalidad relacionada con la diabetes del 15%, IAM, 11%; y complicaciones microvasculares de retinopatía ó nefropatía, 13%. Los estudios aleatorizados que han incluido población grande de diabéticos incluyendo UKPDS, Hipertension Optimal Treatment (HOT), SAHEP, Syst-EUR, 67 HOPE Study,¹¹⁰ Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study (LIFE) y ALLHAT han demostrado que el control adecuado de la PA mejora los eventos cardiovasculares especialmente el ictus cuando se consiguen los objetivos agresivos de PA.^{87, 88, 109, 164, 175, 180.}

La microalbuminuria (30-300 mg/dl) se asocia con incremento de enfermedad cardiovascular en diabéticos y otros pacientes de alto riesgo.^{67, 181} La Albuminuria >300 mg/dl ó >200 mg/gr de creatinina en orina ó la insuficiencia renal estimada como GRF <60 ml/m corresponde a una creatinina sérica > 1.5 en hombres ó > 1.3 mg/dl en mujeres define la

presencia de enfermedad renal crónica (ERC) en pacientes diabéticos. PAS se correlaciona mejor que la PAD con la progresión de la enfermedad renal en diabéticos.^{171, 177, 178, 182, 183} El nivel de descenso de la función renal entre los pacientes con nefropatía diabética es una función continua del descenso de la PA hasta aproximadamente 125 a 130 mmHg de PAS y 70 a 75 mm Hg PAD.^{177, 178, 182, 183}

Las recomendaciones de JNC-VII coinciden con las guías de la American Diabetes Association (ADA),^{88, 164} las cuales han recomendado también que la PA en los diabéticos se debe de controlar hasta niveles de 130-80 mm Hg ó menos. Aunque los datos disponibles son algo escasos para justificar el objetivo más bajo de 130-80 mm hg. Lo que es importante es el riguroso control de la PA para reducir la progresión de la nefropatía diabética a ESRD.^{88, 164, 177, 178, 181-183}

Revisando las selecciones de medicamentos, los ensayos clínicos con diuréticos, IECA, ARA II, B-bloqueantes y calcioantagonistas han demostrado un beneficio en el tratamiento de la HTA tanto en DM 1 como tipo 2.^{87, 88, 109, 164, 175, 180}

La cuestión de que clase es superior para bajar la PA es algo discutible debido a que la mayoría de los pacientes diabéticos requerirán 2 ó más fármacos para conseguir el control de la TA.^{164, 171, 184}

Los diuréticos tipo tiazida son beneficiosos en los diabéticos tanto solos como en un régimen combinado. En el subgrupo preespecificado de diabéticos del ALLHAT, la terapia que comenzaba con clortalidona reducía el objetivo primario de enfermedad cardiaca fatal e IAM al mismo grado que la terapia basada en lisinopril ó amlodipino. Pese a la preocupación potencial por la tendencia de los diuréticos tipo tiazidas a empeorar la hiperglucemia, este efecto tendía a ser minimizado y no producía más eventos cardiovasculares comparado con las otras clases de fármacos.¹⁸⁵

La terapia con IECA también es un componente importante de la mayoría de los regímenes para controlar la PA en los diabéticos.^{6, 172, 173, 178, 179} Los IECA se pueden usar solos para descender la PA pero son mucho más efectivos cuando se combinan con un diurético tipo tiazida u otro medicamento antihipertensivo. La ADA ha recomendado IECA para pacientes diabéticos > 55 años y alto riesgo cardiovascular y B-bloqueantes para aquellos con CAD conocida.⁸⁸ En el subanálisis del microHOPE del estudio HOPE que incluía tanto hipertensos como normotensos¹⁸⁶, los diabéticos de alto riesgo tratados con IECA añadidos a la terapia convencional, mostraron una reducción en el resultado combinado de IAM, ictus y muerte cardiovascular de aproximadamente un 25% y una reducción de ictus del 33% comparada con placebo + terapia convencional. Con respecto a las complicaciones microvasculares la ADA ha recomendado tanto IECA como ARA2 para pacientes con DM tipo2 con enfermedad renal crónica debido a que estos pacientes retrasan el deterioro del filtrado glomerular y el empeoramiento de la albuminuria.^{88, 164, 171, 181}

Los B-bloqueantes especialmente los selectivos B1 son beneficiosos en los diabéticos como parte de una terapia multifarmacológica pero su valor en monoterapia es menos claro. Un B-bloqueante se indica en un diabético con enfermedad isquémica cardiaca pero es menos efectivo en la prevención de ictus que un ARA 2 tal como se encontró en el estudio LIFE.¹⁸⁷ Aunque los B-bloqueantes pueden causar efectos adversos en la homeostasis de la glucosa en los diabéticos incluyendo empeoramiento de la sensibilidad a la insulina y potencial enmascaramiento de los síntomas adrenérgicos de la hipoglucemia, estos problemas son fácilmente manejados y no es una contraindicación absoluta para su uso.

Los calcioantagonistas podrían ser beneficiosos en los diabéticos particularmente como parte de una terapia combinada para el control de la PA. Ellos han demostrado reducir los eventos cardiovasculares en los diabéticos

comparados con placebo en varios ensayos clínicos^{87,101,113,118}. En la cohorte diabética del ALLHAT el amlodipino fue tan efectivo como clortalidona en todas las categorías excepto en IC donde fue significativamente inferior¹⁰⁹. El estudio Appropriated Blood Pressure Control In Diabetes (ABCD) realizado en diabéticos fue prematuramente interrumpido al encontrar que la dihidropiridina nitrendipino fue inferior a lisinopril en la reducción de la incidencia de eventos cardíacos isquémicos.¹⁸⁸ Sin embargo en diabéticos normotensos en el segundo estudio ABCD el nitrendipino fue equivalente a lisinopril en la prevención de ictus y en el retraso del desarrollo de albuminuria.¹⁸⁹

Enfermedad renal crónica

Edad y función renal

La función excretora renal representada por la tasa de filtrado glomerular (GRF) se deteriora con la edad comenzando en la 3ª a 4ª década de la vida. Alrededor de la 6ª década la GRF habitualmente disminuye en 1 ó 2 ml/m cada año. Esta pérdida de función renal relacionada con la edad es proporcional al nivel de PA y el deterioro de la GRF se puede acelerar de 4 a 8 ml/min por año si la PAS permanece mal controlada.¹⁶⁵ Tales niveles de deterioro pueden conducir al desarrollo de insuficiencia renal la necesidad de diálisis y trasplante, especialmente en aquellos con otra enfermedad renal coexistente.

ERC se define tanto como (1) función excretora reducida con eGFR < 60 ml/m/1.73 m² (aproximadamente se corresponde a una creatinina > 1.5 mg/dl en hombres ó > 1.3 mg/dl en mujeres) ó (2) presencia de albuminuria (> 300 mg/dl ó 200 mg/gramo de creatinina) en algunos laboratorios la creatinina sérica está siendo reemplazada por un índice de función renal por eGFR cuyos valores se calculan por nuevos algoritmos que incluyen ajustes por sexo, raza y edad. Estos algoritmos están disponibles en las páginas webs.⁶⁶ Las medidas parecen ser de mayor valor que el aclaramiento de creatinina en orina de 24 horas.

La excreción urinaria de albúmina tiene un valor diagnóstico y pronóstico equivalente a la reducción del eGFR. Para impedir inexactitudes asociadas a la recolección de orina de 24 horas se deben usar muestras de orina y determinar el índice de albúmina/creatinina (IA/C). La microalbuminuria está presente cuando IA/C está entre 30 y 200 mg albúmina/gramo de creatinina. Valores de IA/C >200 mg albúmina /gramo de creatinina significa la presencia de enfermedad renal crónica.

Riesgo cardiovascular en enfermedad renal crónica

Las enfermedades cardiovasculares son la causa más común de muerte en individuos con ERC y ésta es en sí mismo un factor de riesgo independiente para ECV. Los individuos con eGFR <60 ml/m tienen un 16% más de mortalidad por enfermedad CV y los individuos con eGFR < 30 ml/m se incrementa al 30%¹⁹⁰. El riesgo CV también muestra una relación continua con la albuminuria. La presencia de microalbuminuria confiere un incremento del 50% en el riesgo y la presencia de macroalbuminuria de un 350%¹⁹¹

Tratamiento

Los datos del NHANES III indican que cerca de un 3% (5,6 millones de personas) de adultos de USA tienen niveles elevados de creatinina sérica y un 70% de ellos tienen HTA.¹⁹² Mientras que el 75% de los individuos reciben tratamiento, sólo el 11% con HTA y elevación de creatinina sérica tiene la PA <130/85 mmHg y sólo el 27% tenía PA <140/90 mmHg¹⁹³. En la prevención de la enfermedad renal crónica el valor de la terapia antihipertensiva estricta es más pronunciado en aquellos individuos con los mayores grados de albuminuria. En

el estudio MDRD (Modifications Of Diet And Renal Diseases) los individuos con proteinuria tenían una progresión más lenta a ESRD si su PAS era < 130 mm Hg. Un metaanálisis de pacientes con enfermedad renal crónica y albuminuria encontró factores predictores positivos de los niveles de PAS (110 a 129 mm hg), el menor índice de excreción de albúmina (AER) (<1.0 gr/dl) y la presencia de terapia con IECA^{194,195}. Sin embargo, en el estudio AASK (African American Study Of Kidney Diseases And Hypertension) realizado en pacientes afroamericanos con HTA y enfermedad renal crónica, aquéllos que conseguían una media de PA de 128/78 mm Hg experimentaban deterioro renal en el mismo grado que aquellos que conseguían una media de 141/85 mmHg.¹⁹⁶ Muchos estudios demuestran que los regímenes antihipertensivos con IECA ó ARA 2 son más eficaces en el enlentecimiento en la progresión de la ERC que otros regímenes antihipertensivos.^{149-152,196}

Las recomendaciones de la American Society of Nephrology y la National Kidney Foundation (NKF) muestran guías útiles para el manejo de pacientes hipertensos con enfermedad renal crónica. Se recomienda un objetivo de PA para todos los pacientes con insuficiencia renal crónica de 130/80 mm Hg y la necesidad de más de un antihipertensivo para conseguir este objetivo. Las guías indican que la mayoría de los pacientes con enfermedad renal crónica debería recibir un IECA ó un ARA2 en combinación con un diurético y que muchos requerirán un diurético de asa además de una tiazida. Si hay un conflicto entre los objetivos de enlentecimiento de la progresión de la enfermedad renal crónica y la reducción de riesgo CV se recomienda una decisión individual basada en la estratificación del riesgo.

Pacientes con enfermedad cerebrovascular

El riesgo de complicaciones clínicas de la enfermedad cerebrovascular incluyendo ictus isquémico, hemorrágico y demencia se incrementa con los niveles de PA. Dada la distribución de la PA en la población la mayoría de los ictus isquémicos ocurren en individuos con prehipertensión ó HTA en estadio I. La incidencia de ictus isquémico ó hemorrágicos se reduce sustancialmente con el tratamiento de la HTA. Ningún fármaco específico ha demostrado ser superior a los otros en la protección del ictus. En el estudio LIFE hubo menos ictus en el grupo tratado con losartan que en el tratado con atenolol¹⁰². En el estudio ALLHAT la incidencia de ictus fue 15% mayor con IECA que con diuréticos tipo tiazida ó calcioantagonistas dihidropiridínicos, pero la reducción de la PA en el grupo de lisinopril fue también menor que con clortalidona ó amlodipino.¹⁰⁹

Con respecto a la prevención del ictus recurrente, el estudio PROGRESS demostró que la adición del diurético indapamida al IECA perindopril producía un 43% de reducción en la ocurrencia de ictus.¹¹¹ La incidencia reducida de ictus aparecía relacionada con la disminución de la PA obtenida con la terapia combinada aunque muchos pacientes que entraron en el estudio no eran hipertensos.¹⁹⁷ No hubo reducción significativa en aquellos con solo perindopril cuya PA fue solamente 5/3 mmHg menor que el grupo control. El manejo de la PA durante un ictus agudo permanece controvertido. La PA está a menudo elevada en el periodo postictus inmediato y se piensa que sea una respuesta fisiológica compensatoria para mejorar la perfusión cerebral del tejido isquémico. Como resultado ha sido una práctica común después de un ACV el reducir ó mantener el tratamiento de la PA hasta que las condiciones clínicas se hubieran estabilizado. No hay todavía grandes estudios en los que basar recomendaciones definitivas. Sin embargo, la American Stroke Association proporciona las siguientes guías: en pacientes con un reciente ictus isquémico cuya PAS>220 mm Hg ó PAD entre 120 a 140 mmHg debe de haber una reducción cautelosa de la PA de alrededor de 10 a 15% así

como la monitorización cuidadosa del paciente para vigilar el deterioro neurológico relacionado con el descenso de la tensión. Si la PAD>140 mm Hg, la infusión monitorizada de nitroprusiato sódico se debe de usar para reducir la PA entre un 10 y 15%.¹⁹⁸

El control de la PA afecta a los agentes trombolíticos en el ictus isquémico. PAS> 185 mm Hg ó PAD> 110 mm Hg son contraindicación para el uso de activador tisular del plasminógeno (t-PA) entre la primera y tercera hora de un ictus isquémico. Una vez la terapia trombolítica se ha iniciado la PA se debe de monitorizar estrechamente especialmente las primeras 24 horas después del inicio del tratamiento. PAS 180 mm Hg ó PAD 105 mm Hg habitualmente necesitan terapia con fármacos intravenosos para prevenir sangrado intracerebral.¹⁹⁹

Otras situaciones especiales

Minorías

La prevalencia, impacto y control de la hipertensión difieren entre las razas y grupos étnicos de la población estadounidense. En las afro-americanos la HTA es mas común, mas severa, se desarrolla a edades mas tempranas y conlleva secuelas clínicas mas numerosas que en la población blanca no hispánica de la misma edad²⁰⁰. Mejicanos y nativos americanos tienen niveles de control más bajos que blancos no hispanos y afro-americanos.^{201,203} La patogénesis de la HTA en diferentes subgrupos raciales puede diferir con respecto a la contribución de cada factor tales como sal, potasio, stress, reactividad cardiovascular, peso, número de nefronas, balance de sodio ó sistema hormonal, pero en todos los grupos la patogénesis es multifactorial^{200,203}. Los afroamericanos tienen una prevalencia mayor de otros factores de riesgo cardiovascular, especialmente la obesidad.^{200,203} La mayoría de la variedad de secuelas relacionadas con la HTA entre los grupos raciales ó étnicos se puede atribuir a las diferencias en las condiciones socioeconómicas, acceso a los servicios de salud ó actitudes, creencias y déficit en una información exacta relacionada con la salud^{200,203}. Por ejemplo cuando las medicinas y servicios sanitarios se proporcionaban gratuitamente como en el Hypertension Detection and Followup Program los hombres afroamericanos tratados con la intensiva “vigilancia estrecha” actualmente se beneficiaron más que los blancos.²⁰⁴

La reducción de peso y de sodio se recomendaron para todos los prehipertensos e hipertensos pero podría ser particularmente efectiva en las minorías. El contenido de sal de algunas dietas tradicionales en minorías puede ser muy alto²⁰⁵. La dieta baja en sodio DASH estuvo asociada con una mayor reducción de la PA en afroamericanos que en otros subgrupos demográficos.⁹⁴ En los ensayos clínicos el descenso de la PA previene las secuelas de la HTA en todos los grupos raciales ó étnicos^{200,203}. No obstante, la monoterapia con betabloqueantes, IECA ó ARA2 descende la PA en menor grado en afroamericanos que en blancos.^{109,206-208} En el estudio ALLHAT con más de 15000 negros los IECA fueron menos eficaces en descender la PA que los diuréticos tipo tiazida ó BCC. Esto se asoció con un 40% de mayor riesgo de ictus, 32% de IC y 19% de ECV en aquellos aleatorizados en IECA frente el diurético.¹⁰⁹ Las diferencias interraciales en el descenso de la PA observada con estos fármacos desaparecieron cuando se combinaron con un diurético.^{109,205,208}

Las diferencias raciales en la incidencia de efectos secundarios de los medicamentos antihipertensivos pueden aparecer en afroamericanos y asiáticos tales como 3 a 4 veces más riesgo de angioedema^{109,209,210} y tienen más tos achacable a IECA que los blancos.²¹¹

Otros beneficios del tratamiento se han demostrado en las minorías. Una reducción del 28% en mortalidad se observó en afroamericanos que recibían BB después de un IAM

comparados con aquellos que no lo hacía²¹². Un mayor grado de protección de la función renal ocurría en afroamericanos con nefrosclerosis hipertensiva tratados con un régimen que contuviera un IECA comparado con BB ó un calcioantagonista.¹⁹⁶ No se han realizado estudios extensos con ARA2 en afroamericanos u otros pacientes de minorías. Desafortunadamente no se han incluido suficiente número de mejicanos, otros hispanos nativo americanos ó asiáticos/nativos de las islas del Pacífico para permitir llegar a conclusiones consistentes con respecto a su respuesta a terapias individuales antihipertensivas.

Independientemente de la raza ó etnia debería haber una consideración especial en la elección del fármaco individual antihipertensivo, el uso de combinaciones de múltiple terapia que habitualmente incluye un diurético tipo tiazida en grupos y minorías. En grupos minoritarios descenderá la PA y reducirá la carga de daño cardiovascular y renal.

Síndrome metabólico

Definición y asociaciones

El término “síndrome metabólico” describe una constelación de factores de riesgo CV relacionadas con la HTA, obesidad abdominal, dislipemia e insulínresistencia. La definición adoptada por el National Cholesterol Education Program (Adult Treatment Panel [ATP] III) en 2001²¹ es la presencia de 3 ó más de los 5 factores (tabla 13). La OMS tiene una definición algo diferente del síndrome metabólico pero por consistencia en el JMC7 ha adoptado la definición del ATP III. Otras características se han comunicado incluyendo hiperinsulinemia, insulínresistencia y densidad más alta de las partículas LDL-C.²¹³ el síndrome metabólico también se ha asociado con niveles elevados de marcadores de inflamación²¹⁴ fibrinolisis reducida (incluyendo elevación del inhibidor –1 del activador del plasminógeno), aumento de la magnitud del stress oxidativo,^{216,217} microalbuminuria²¹⁸, anormalidad en la regulación autonómica²¹⁹ y activación del eje renina-angiotensina-aldosterona²²⁰.

El Sd. metabólico está asociado en los hombres con un incremento de 4 veces el riesgo de enfermedad cardiaca fatal y de 2 veces el de mortalidad por enfermedad CV de cualquier causa, incluso después del ajuste por edad, LDL-C, tabaco e historia familiar de ECV²²³. El sd. metabólico se asocia con mayor riesgo de CHD en las mujeres.²²⁴ Los pacientes con sd metabólico tienen de 5 a 9 veces más riesgo de desarrollar diabetes.^{225,226}

TABLA 13. Criterios clínicos que definen el Síndrome Metabólico en el ATP III

Perímetro de cintura	>102 cm (>40 pulgadas) para los hombres >88 cm (>35 pulgadas) para las mujeres
Presión Arterial	≥130 mm Hg sistólica y/ó ≥85 mm Hg diastólica
Glucemia en ayunas	≥110 mg/dl ó 6.1 mmol/l
Triglicéridos	≥150 mg/dl ó 1.69 mmol
HDL colesterol	<40 mg/dl (1.04 mmol/l) en hombres <50 mg/dl (1.29 mmol/l) en mujeres

Fuente: Executive summary of the The Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adult (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285:2486-2487

Prevalencia

Cuando los criterios del ATP III fueron aplicados a los datos del NHANES III (1988-1994) la prevalencia de síndrome metabólico en los adultos de los Estados Unidos en un 23.7% de alrededor de 47 millones de individuos.²²¹ El IMC (kg/m²) se relaciona con el síndrome metabólico tanto en hombres como mujeres (tabla 14)²²². Debido a que la obesidad abdominal también está relacionada con el síndrome metabólico también el ATP III lo utiliza más que el IMC. Esto adquiere mayor importancia en individuos con sobrepeso con un IMC de 25 a 29.9 kg/m² y perímetro de cintura grande (> 40 de pulgadas en hombre y > 35 pulgadas en mujeres) que podrían tener Sd metabólico a pesar de no ser obesos. El Sd. metabólico probablemente aumentará más en los próximos años debido primordialmente al rápido incremento de la obesidad. Los problemas de salud relacionados con él probablemente ascenderán de forma dramática.

Tendencias con la edad

La prevalencia de sd. metabólico es altamente dependiente de la edad. Una prevalencia del 7% en los adultos de entre 20 y 29 años aumenta al 40% ó más entre los norteamericanos mayores de 60 años.

Impacto clínico

EL Sd. Metabólico se asocia en los hombres con un incremento de 4 veces el riesgo de enfermedad cardiaca fatal y de 2 veces el riesgo de enfermedad cardiovascular y muerte por cualquier causa incluso después de ajustarse por edad, LDL-C, tabaquismo e historia familiar de enfermedad cardiovascular.²²³ El Sd. metabólico se asocia con riesgo de enfermedad cardiovascular aumentado en mujeres²²⁴. Los pacientes con Sd. metabólico tienen 5-9 veces mas riesgo de desarrollar diabetes.^{225,226}

TABLA 14. Prevalencia estimada de Síndrome Metabólico usando la definición de la ATP III entre hombres y mujeres con normopeso, sobrepeso y obesidad en NHANES III 222

Prevalencia de Síndrome Metabólico%

Categoría	IMC, Kg/m ²	Hombres	Mujeres
Normopeso	<25.0	4.6%	6.2%
Sobrepeso	25.0-29.9	22.4%	28.1%
Obesidad	>30	59.6%	50.0%

TABLA 15. Riesgo Relativo de diabetes , hipertensión enfermedad cardiaca e ictus en la próxima década entre hombres inicialmente libres de enfermedad estratificado por IMC 231

IMC	Diabetes	Hipertensión	E. cardíaca	CVA
18.5-21.9	1.0	1.0	1.0	1.0
22.0-24.9	1.8	1.5	1.1	1.1
25.0-29.9	5.6	2.4	1.7	1.3
30.0-34.9	18.2	3.8	2.2	2.1
>35.0	41.2	4.2	2.4	2.5

Manejo clínico del sd metabólico

La piedra angular para el manejo clínico en los adultos son los cambios en los hábitos de vida

Sobrepeso y obesidad.

El tratamiento del sobrepeso y la obesidad está resumido en la siguiente sección utilizando los principios de las guías clínicas

del Identification, Evaluation And Treatment Of Overweight And Obesity In Adults.²²⁷

Actividad física

El Sd metabólico puede mejorar con incremento de la actividad física²²⁸ (ver sección de prevención y modificaciones de estilo de vida para sobrepeso y obesidad)

Prehipertension e hipertensión

La inmensa mayoría de individuos con sd metabólico caerán en las categorías de prehipertensión ó hipertensión estadio 1. Las modificaciones de estilos de vida es la piedra angular en el manejo de todos los pacientes con prehipertensión ó con sd metabólico pero si la presión arterial excede de 140/90 mm hg la terapia farmacológica está indicada en el algoritmo de tratamiento de la HTA (figura 16).

Lípidos

Los triglicéridos elevados y la HDL disminuida es la anomalía lipídica típica del sd. metabólico. La LDL elevada no es una característica primordial del sd.metabólico pero es importante en el manejo clínico.²¹

Intolerancia a la glucosa y diabetes

Cambios moderados en el estilo de vida incluyendo nutrición saludable e incremento de la actividad física pueden reducir el desarrollo de diabetes en cerca del 60% en los individuos con alto riesgo.²²⁹ El manejo de las guías publicadas por la ADA son apropiadas para individuos con intolerancia a la glucosa y diabetes.²³⁰

Lípidos

Todos los pacientes con anomalías lipídicas para la LDL, HDL ó triglicéridos se deben tratar de acuerdo con las recomendaciones del ATP III²¹.

Sobrepeso y obesidad

Prevalencia y epidemiología

Utilizando las bases de datos del NHANES para los periodos de 1988 a 1994 frente a 1999 a 2000 la prevalencia de obesidad ajustada por edad (IMC \geq 30 kg/m²) entre los adultos americanos se incrementó de un 22.9% a un 30.5%³³ mientras que la prevalencia de sobrepeso (IMC \geq 25 kg/m²) aumentó del 55.9% a 64.5%. los sujetos obesos, especialmente varones sin ningún otro factor de riesgo han elevado su riesgo relativo para enfermedad cardiovascular (Tabla 15).²³¹ La obesidad es más frecuente entre hispanos, nativos americanos y afroamericanos que en blancos en USA. Estas diferencias demográficas se extienden a niños en los cuales la obesidad y sus problemas de salud relacionados se está incrementando a cerca del doble en las minorías étnicas comparado con los blancos.^{232,233} El rápido aumento de la población de minorías étnicas en USA es otro factor que llevará al incremento de prevalencia de obesidad y sus complicaciones a menos que se promuevan estrategias saludables basadas en la población efectiva y culturalmente diversas.

Prevención y modificaciones de estilos de vida para sobrepeso y obesidad

La meta más importante en el manejo tanto del sd. metabólico como en el de sobrepeso y obesidad es la reducción de la ganancia de peso relacionada con la edad. Este desafío requerirá una compleja combinación de comportamientos saludables incluyendo abandono de actividades sedentarias, incremento de la actividad física y reducción de la ingesta calórica (tabla 16). Simplemente consejos prácticos que incluyan la reducción del tiempo viendo televisión ó de estar

conectados a internet y aumentando el tiempo caminando ó actividades que aumenten la frecuencia cardiaca. El énfasis en el manejo del peso debería ser evitando el exceso de ingesta total energética y una pauta regular de actividad física. La reducción del tamaño de las porciones de alimentos y la limitación de la ingesta de alimentos altamente calóricos pueden ayudar en la reducción de la ingesta calórica total.

Tabla 16. Cambios de estilos de vida beneficiosos para la reducción de peso*

Disminución del tiempo empleado en actividades sedentarias tales como ver televisión, jugar con video consolas o navegar por internet
Aumentar la actividad física con paseos, bicicleta, aeróbic, tenis, futbol, baloncesto, etc.
Disminuir el tamaño de las raciones alimenticias
Disminuir el tamaño o la frecuencia del consumo de bebidas con contenido calórico

* Para información mas detallada ver *Clinical Guidelines on the Identification, evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. Obes. Res.* 1998;6(suppl):51S-209S

Diets con alto contenido en sodio pueden ser especialmente deletéreas en sujetos obesos²³⁴. Las ingestas de nutrientes específicos en los individuos se deberían basar en niveles de lipoproteínas, PA y la presencia de enfermedad cardiaca coexistente, diabetes y otros factores de riesgo. Por ejemplo la adopción de la dieta DASH baja en sodio⁵⁴ provee de alimentos cardiosaludables que pueden ser utilizados para reducir peso, reducir PA tanto en hipertensos como prehipertensos así como reducir LDL. Los beneficios de moderados cambios del estilo de vida en los factores de riesgo CV están bien documentados. En el estudio Framingham la pérdida de peso de 2.5 Kg o mas estuvo asociada con reducciones del riesgo CV alrededor del 40%²³⁵, una reducción del 10% del peso corporal puede reducir los factores de riesgo de la enfermedad²²⁷. La actividad física es la clave del tratamiento El incremento de la actividad física cuando se combina con una reducción de la ingesta calórica es esencial en el éxito de la pérdida de peso. Basados en las evidencias disponibles la recomendación es habituarse a una actividad física de al menos 30 minutos al día la mayoría de los días de la semana (ver tabla 9). Además la actividad física es crucial para el mantenimiento de la pérdida de peso y es importante para la reducción total en el riesgo CV; 60 a 90 minutos por semana de paseo pueden reducir la mortalidad por enfermedad CV en alrededor del 50%²³⁶. Los beneficios cardiovasculares del paseo lento parecen ser comparables con aquellos que andan más rápidamente sugiriendo que el predictor más importante del beneficio era el tiempo de caminar y no la velocidad. Los programas de ejercicio son beneficiosos en cualquier edad y están asociados con reducciones totales en enfermedad CV en alrededor del 50%²³⁷. Aunque el ejercicio aeróbico reduce la mayoría de los factores de riesgo CV asociados con la obesidad²³⁸, los estudios comunican que los individuos con obesidad tienen mucho menor nivel de actividad física y actiuid aeróbica que los individuos delgados²³⁹.

Hipertrofia ventricular izquierda

La característica común de todas las formas de HVI es el aumento de la masa ventricular izquierda aunque hay muchas presentaciones diferentes y subtipos cada uno con diferente pronóstico y terapéutica.²⁴⁰ Las subclases de HVI se pueden caracterizar generalmente por el engrosamiento relativo de la pared, la presencia ó ausencia de contractilidad disminuida y el tamaño telediastólico. La HVI puede aparecer en atletas de resistencia con normal ó supranormal función sistólica volúmenes telediastólicos grandes y elongación de las

miofibrillas (hipertrofia excéntrica). La HVI debida a hipertensión se caracteriza habitualmente por hipertrofia concéntrica con hipertrofia circunferencial de las miofibrillas, contractilidad normal ó aumentada con incremento relativo del engrosamiento de la pared, volúmenes telediastólicos normales ó descendidos y disminución del tiempo de relajación (disfunción diastólica). Las muestras de poblaciones del 30 a 50% de individuos con estadio 1 y 2 de hipertensión tiene relajación alterada del ventrículo izquierdo y en formas más severas de HTA ocurre en los 2/3. En los individuos no tratados ó tratados defectuosamente la HVI se convierte en el mayor factor de riesgo para la miocardiopatía dilatada e insuficiencia cardiaca.²⁴¹

Detección y riesgo

La ecocardiografía es mucho más sensible que el electrocardiograma (ECG) para la detección de la HVI, aunque la HVI del ECG es un indicador altamente específico de dicha condición. Los individuos con HVI tienen dos veces mas probabilidades de sufrir eventos cardiovasculares prematuros o muerte. Los actuales algoritmos electrocardiográficos que definen HVI tiene una alta tasa de falsos positivos en afroamericanos y sobreestiman la prevalencia de HVI en esta población^{242,243}. El riesgo atribuible de HVI para mortalidad de cualquier causa es mayor que el de enfermedad arterial de un vaso ó multivasos ó por insuficiencia cardiaca leve.

Terapia

Varios estudios sugieren que la regresión de la HVI está asociada con un descenso del riesgo total de enfermedad cardiovascular. La pérdida de peso, restricción de sal y descenso de la PA con la mayoría de los medicamentos antihipertensivos producen regresión de la mayoría de la HVI. La selección de un grupo individual de fármacos parece ser menos importante pero ciertas tendencias han surgido. 50 estudios de regresión de HVI llevados a cabo antes de 1996 fueron sometidos a un metaanálisis²⁴⁴. En estos estudios los predictores de reducción de la masa ventricular izquierda durante el tratamiento fueron masa ventricular izquierda más elevada antes del tratamiento más intenso descenso en PAS ó PAD y mayor duración del tratamiento. La mayor reducción de masa ventricular izquierda fue conseguida con IECA, la menor reducción ocurrió con BB y unos beneficios intermedios se observaron con los diuréticos y calcioantagonistas. Sin embargo tanto en el Treatment of Mild Hypertension Study como el VA Cooperative Monotherapy Trial, la terapia con diuréticos consiguió un beneficio mayor en la reducción de la masa ventricular izquierda^{245,246}. El estudio LIFE encontró que la HVI definida por electrocardiografía era significativamente más reducida con un régimen basado en losartán que en atenolol a pesar del descenso equivalente de la PA¹⁰².

Enfermedad arterial periférica

Los factores de riesgo mayores para enfermedad arterial periférica (EAP) son hipertensión, diabetes y tabaquismo. La PAD sintomática se asocia con un incremento del riesgo de muerte por ECV en parte debido a la arterioesclerosis generalizada, enfermedad arterial cardiaca y enfermedad reno-vascular que frecuentemente coexisten en estos pacientes. Sin embargo, el screening más intenso para estos desórdenes cardiovasculares relacionados es más apropiado en personas con EAP. La hipertensión reno-vascular debe ser considerada de forma importante en esta población si la PA no está controlada y si se considera el tratamiento con IECA ó ARA 2.

El tratamiento con terapia antihipertensiva es ineficaz en la desaparición de los síntomas de EAP y los agentes vasodilatadores tales como IECA, BCC, bloqueantes alfa adrenérgicos ó/y vasodilatadores directos no mejoran la distancia de paseo ó los síntomas de claudicación intermitente

²⁴⁷⁻²⁴⁹. Esta ausencia de eficacia podría ser debido a la incapacidad de los vasos enfermos dilatados de dilatarse aún más durante el ejercicio, la redistribución del flujo causada por la creación de un "fenómeno de robo" donde el flujo de sangre aumenta en los lechos vasculares sanos a expensas de los enfermos ó por alteración de la relación presión-flujo distal en las áreas ocluidas por la reducción de la PA. Los BB pueden causar vasoconstricción periférica y tienen un potencial para incrementar la frecuencia de la claudicación intermitente en individuos con EAP. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que los BB tienen menor efecto en la distancia de paseo ó flujo sanguíneo en pacientes con claudicación intermitente²⁵⁰. Así que los BB se pueden usar en pacientes con EAP especialmente si necesitan tratamiento para EAC ó IC. No se ha demostrado ningún resultado beneficioso selectivo con ninguna clase de medicación antihipertensiva en pacientes con EAP¹⁰⁹. Así pues la elección del medicamento antihipertensivo se debería de hacer sobre la base de la presencia ó ausencia de las indicaciones específicas. Si el fenómeno de Raynaud está presente se pueden usar los BCC²⁵¹. El descenso de LDL reducirá el riesgo de eventos cardiovasculares en aquellas personas con EAP²⁵².

Tratamiento

El tratamiento de la HTA en pacientes con EAP reduce el riesgo de infarto, ictus, IC y muerte²⁵³. Un programa estructurado de paseos ha demostrado que aumenta las distancias máximas y libres de dolor en pacientes con claudicación intermitente²⁵⁴. El cese del hábito tabáquico es el factor más importante en el progreso de la EAP. Los pacientes deben de ser asistidos y motivados en que abandonen el tabaco. Los trastornos lipídicos se deberían de controlar usando modificaciones del estilo de vida ó los fármacos apropiados. La coexistencia de intolerancia a la glucosa ó insulínresistencia obliga a incrementar el ejercicio, la reducción de peso y la indicación de un control más agresivo de la diabetes. La tabla 17 refleja el tratamiento médico de la EAP.

Hipertensión en ancianos

El número de americanos mayores de 65 años ó más aumentó de 24,2 millones a 32,6 millones entre 1980 y 2000 y se espera que continúe aumentando²⁵⁵. La PAS aumenta casi linealmente con la edad en las sociedades industrializadas (figura 12) como lo hace la prevalencia total de hipertensión y la proporción de hipertensos con elevación aislada de la PAS (figura 17)¹⁹². Por el contrario la PAD aumenta paralelamente a la PAS hasta la edad de 55 años, después de la cual disminuye como manifestación del incremento relacionado con la edad de la rigidez de la pared arterial. Alrededor de los 60 años cerca de 2/3 de los hipertensos tienen elevación aislada de la PAS y a los 75 años casi todos los hipertensos tienen HTAS y cerca de 3/4 tienen elevación aislada de la PAS.

TABLA 17. Tratamiento médico de la enfermedad arterial periférica

Abandono del tabaco
Lograr peso corporal ideal
Programa establecido de ejercicio físico
Conseguir objetivos de PA
Control lipídico (objetivo LDL <100 mg/dl)
Prevención o control de la diabetes
Administración de tratamiento antiagregante plaquetario (aspirina, clopidogel o ambos)
Considerar el uso de Cilostazol para los síntomas de claudicación en caso de que el ejercicio sólo no sea eficaz

Los individuos mayores de 60 años representan el segmento de la población americana que más crece e incluso en aquéllos

que permanecen normotensos entre 55 y 65 años mantienen un riesgo temporal de desarrollar HTA que sobrepasa el 90%¹⁶. Al mismo tiempo hay un aumento de 3 ó 4 veces en el riesgo cardiovascular en pacientes mayores comparados con los más jóvenes. Estos hechos advirtieron al NHBPEP y le indujeron a desarrollar los consejos clínicos en mayo del 2000, indicando que la PAS debería ser el objetivo primario para el diagnóstico y manejo de las personas ancianas y con HTA²⁵⁶. Las tasas actuales de control de PA (sistólica menor de 140 mm Hg y diastólica < 90 mmHg) están solamente alrededor del 20% en los hipertensos ancianos en gran parte debido al escaso control de la PAS²⁵⁷.

Beneficios del tratamiento

En el estudio SHEP que incluía hipertensos de más de 60 años con PAS antes del tratamiento mayor de 160y PAD menor de 90 mmHg, aquellos individuos tratados con clortalidona (con ó sin BB) obtuvieron reducción en el objetivo primario de ictus (del 36%) así como IC (54%), IAM (27%) y enfermedad cardiovascular de cualquier causa (32%) 24 comparados con el grupo placebo. Usando un diseño y muestra similar, el estudio Syst-EUR comparó un régimen basado en nitrendipino frente a placebo y encontró una reducción significativa del ictus (41%) así como de eventos cardiovasculares por cualquier causa (31%) 113. Un metanálisis de 8 estudios controlados con placebo en 15,693 pacientes ancianos seguido durante 4 años encontró que el tratamiento antihipertensivo activo reducía los eventos coronarios (23%), ictus (30%) y muertes cardiovasculares (18%) y muertes totales (13%) con el beneficio particularmente grande en aquellos pacientes mayores de 70 años²⁵⁸. Los beneficios del tratamiento se han demostrado incluso en individuos mayores de 80 años 116, 259. El análisis de los ensayos de tratamiento en ancianos por el Hypertension Trialists han sugerido que la elección del fármaco inicial es menos importante que el grado de reducción de PA conseguido 90.

La medida exacta y representativa de la PA puede producir problemas especiales en algunos individuos más ancianos (ver sección de medida exacta de la PA en consulta), la PA es más variable en pacientes ancianos a menudo debido a la rigidez de las arterias grandes y al descenso relacionado con la edad de la acomodación del reflejo de los baroreceptores. La caída exagerada de la PA puede ocurrir en los ancianos con los cambios posturales (ver sección de hipotensión ortostática) después de las comidas²⁶⁰ y después del ejercicio⁹⁷. La pseudohipertensión donde el manguito de medida de PA sobrestima la presión intraarterial verdadera debido a la relativa incapacidad para comprimir una arteria braquial engrosada, rígida ó calcificada es una condición poco común en pacientes ancianos. Pero esta condición debería ser considerada de forma importante si el tratamiento habitual no reduce la PA especialmente en aquéllos pacientes aquejados de síntomas de hipotensión postural²⁶¹. Un porcentaje relativamente pequeños de pacientes ancianos tiene una forma reversible de HTA la mayoría de las veces debida a enfermedad renovascular que se observa más a menudo en fumadores²⁶².

La PAS aporta una clasificación y estratificación del riesgo más apropiada que la PAD en los ancianos. En el estudio Framingham, la PAS por sí sola clasifica el estadio de PA en el 94% de los adultos mayores de 60 años, mientras que la PAD por sí sola clasifica correctamente sólo al 66%. La presión del pulso (PP) (PAS-PAD) es solamente marginalmente más potente que la PAS para la estratificación del riesgo en individuos mayores de 60 años pero en los menores de 60 la PP no es útil como predictor del riesgo cardiovascular¹⁸. La PAD generalmente disminuye como resultado del descenso de la PAS 24, 263, pero no se han utilizado ensayos clínicos prospectivos en los que la PP sea el objetivo clínico primario. Así que como balance la PAS es superior que la PP y la PAD

como forma de estratificar a los pacientes así como el objetivo de tratamiento en las personas ancianas.

Aunque no hay ensayos clínicos prospectivos aleatorizados que hayan probado de forma concluyente los beneficios del tt^o en individuos con estadio I en hipertensión sistólica (140 a 159 mm Hg) la terapia antihipertensiva no se debería obviar en estos pacientes sobre la base de la edad. no hay evidencias definitivas sobre el incremento del riesgo con el tratamiento agresivo (curva J) a menos que la PAD se descienda a más de 55 ó 60 mmHg con el tratamiento¹⁵⁵.

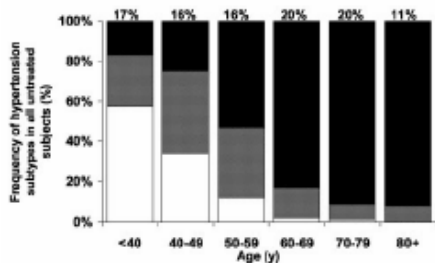


Figura 17. Distribución de frecuencias de individuos hipertensos no tratados por edad y subtipo de hipertensión. Los porcentajes de la parte de arriba de las barras corresponden a los de los individuos no tratados en ese grupo de edad. HSA (PAS \geq 140 mm Hg y PAD <90 mm Hg); SDH (PAS \geq 140 mm Hg y PAD \geq 90 mm Hg) IDH (PAS<140 mm Hg y PAD \geq 90 mm Hg). Fuente: Franklin SS et al. *Hypertension* 2001; 37:869-874.

Tratamiento

La pérdida de peso y la reducción de la ingesta de sodio son particularmente eficaces en las personas ancianas. En el Trial of Non Pharmacological Intervention in the Elderly (TONE) la reducción de sal a 80 mmol (2 gramos) por día redujo la PA en los siguientes 30 meses en alrededor del 40% en aquellos en los que la dieta baja en sal permitía interrumpir su medicación antihipertensiva²⁶⁴. Cuando la pérdida de peso se combinaba con la reducción de la ingesta de sal se observó un descenso adicional de la PA. Las personas mayores deberían ser fuertemente aleccionadas en evitar la ingesta excesiva de alcohol y mantenerse físicamente activas mientras sea posible. El uso de clases de fármacos específicos en pacientes ancianos es similar al recomendado en el algoritmo general y para las indicaciones individuales específicas. La combinación de la terapia con 2 ó más medicamentos habitualmente es necesaria para conseguir el óptimo control de la PA. En la práctica habitual si el objetivo de la sistólica se alcanza en la mayoría de los casos también se conseguirá el de la diastólica. Un número significativo de individuos ancianos tienen una variabilidad grande de la PA con exagerados ascensos y descensos. Estos individuos merecen la consideración de un manejo cuidadoso y lento así como los que tiene una historia de efectos secundarios y los que padecen hipotensión ortostática. Desafortunadamente la percepción errónea de que muchos ancianos tienen "hipertensión lábil" ha contribuido al extendido mal tratamiento y pobre control de la PA.

Hipotensión Ortostática

Las medidas de PA se han realizado habitualmente en la posición de sentado. Esta práctica, mientras es conveniente para el médico, limita el la capacidad de diagnosticar hipotensión ortostática (HO). Normalmente la bipedestación se acompaña de un ligero aumento de la PAD y un ligero descenso de la PAS comparada con la posición supina. La HO está presente cuando se produce un descenso de la posición supina-bipedestación > 20 mm Hg de PAS ó > 10 mm Hg de

diastólica. Existe más HO en los diabéticos. La HO ocurrió en alrededor del 7% de los hombres mayores de 70 años en el estudio Honolulu Heart, fue altamente dependiente de la edad y conllevó un incremento de la mortalidad ajustada por edad del 64% comparado con la población control. Hay una fuerte correlación entre la severidad de la HO y la muerte prematura así como un incremento de las caídas y fracturas²⁶⁵⁻²⁶⁷. Las causas de HO incluyen deplección severa de volumen, disfunción de baroreceptores, insuficiencia autonómica, y ciertos medicamentos antihipertensivos venodilatadores, especialmente -bloqueantes y -bloqueantes. Los diuréticos y nitratos pueden empeorar la HO.

En el tratamiento de hipertensos mas ancianos, los clínicos deberían alertar sobre síntomas de HO tales como inestabilidad postural, vértigos o incluso desmayo. La toma de PA en decúbito y bipedestación se debería realizar periódicamente en todos los individuos mayores de 50 años. La HO es un obstáculo habitual para la terapia intensiva para el control de la HTA claramente documentada; si esta presente el tratamiento se debe ajustar y proporcionar las advertencias oportunas a los pacientes.

Hipertensión resistente

Se define hipertensión resistente como el fracaso en conseguir el objetivo de control de la PA en pacientes que cumplen régimen de tratamiento con tres fármacos a dosis plenas que incluye un diurético. Pueden presentarse varias causas de hipertensión resistente.

La toma inapropiada de PA puede llevar a la sobreestimación de la presión intraarterial. (Ver sección de la medida de la PA) Lecturas falsamente elevadas también se pueden observar en arterias braquiales muy calcificadas o arterioscleróticas que no se pueden comprimir completamente²⁶⁸. La hipertensión de bata blanca también puede llevar lecturas transitoriamente elevadas que no se experimentan a lo largo del día. Esto se puede confirmar mediante MAPA o AMPA.

La terapia inadecuada con diuréticos es habitual en la hipertensión resistente. La sobrecarga de volumen, una vez reconocida se puede tratar con el uso apropiado de diuréticos. Mientras que los diuréticos tipo tiazidas se recomiendan para la mayoría de los hipertensos, se requerirá un diurético de asa menudo para aquellos que han disminuido el filtrado glomerular (GFR) ó con IC.

El fallo al recibir medicación inadecuada puede ser el resultado del rechazo de parte de los pacientes o los médicos a utilizar dosis eficaces de los medicamentos. Las causas y aproximaciones a lo no adherencia se discuten en las secciones correspondientes a esta revisión.

Las interacciones medicamentosas que inducen resistencia pueden ser difícil de detectar a menos que el paciente se le pregunte con cuestiones abiertas-cerradas. Observando lo que toman cuando padecen algún dolor y qué suplementos alimenticios, preparados saludables y otras medicaciones de venta libre consumen. Los antiinflamatorios no esteroideos y agentes presores de remedios para el resfriado, vasodilatadores nasales y algunos remedios no tradicionales pueden disminuir los efectos antihipertensivos de las medicaciones prescritas. Si la HTA resistente persiste después de que las causas evitables han sido identificadas y corregidas, entonces se debe llevar a cabo una búsqueda acordada de una causa de hipertensión secundaria (tabla 7). Si la resistencia persiste el siguiente paso es la consulta con un especialista de hipertensión.

Las causas específicas de hipertensión resistente están enumeradas en la tabla 18. Habitualmente se pueden identificar con una evaluación apropiada y una vez realizado esto casi la mayoría de las veces se pueden tratar eficazmente. La prevalencia de HTA resistente verdadera es pequeña.

Función cognitiva y demencia

La demencia y el deterioro cognitivo acontecen más habitualmente en personas con HTA. La reducción progresiva de dicho deterioro cognitivo se puede producir con la eficaz terapia antihipertensiva^{269,270}. El estrechamiento y esclerosis de las arterias transcorticales en las regiones subcorticales del cerebro son hallazgos habituales en las autopsias de la HTA crónica²⁷¹⁻²⁷⁴. Se cree que estos cambios contribuyen a la hipoperfusión, pérdida de la autorregulación y compromiso de la barrera hematoencefálica y últimamente a la desmielinización de la subcortical, microinfartos y deterioro cognitivo. Los estudios de RMN en personas con HTA crónica han revelado mayor número de lesiones en la materia blanca subcortical y microinfartos, astrogliosis, ensanchamiento ventricular y acumulación de líquido extracelular que en los controles de la misma edad²⁷⁵⁻²⁸⁵.

El deterioro cognitivo leve (MCI) es una categoría diagnóstica que representa el estado transicional entre el estado normal y la demencia leve en cuyos pacientes existen signos de empobrecimiento de la memoria reciente pero pueden todavía desarrollar tareas diarias como el manejo de finanzas, conducir, ir de compras y preparar la comida²⁸⁶. La HTA y la hipercolesterolemia son factores de riesgo del MCI y de otros signos de deterioro cognitivo tal como déficit de atención, tiempo de reacción, fluidez verbal y función ejecutiva^{275,276,278,287-289}.

La terapia antihipertensiva eficaz reduce de forma importante el riesgo de desarrollar cambios significativos de la materia blanca en RMN²⁹⁰. Sin embargo, la existencia de cambios en dicha materia blanca una vez establecida no parece ser reversible^{291,292}. La PAS-PAD óptima para prevenir el deterioro cognitivo en pacientes ancianos se cree que podría ser de PAS 135 a 150 mm Hg y PAD de 70 a 79 mm Hg^{287,288}. En el estudio syst-EUR la terapia con DCC fue superior a placebo en el enlentecimiento del deterioro de la función cognitiva²⁹³ pero no existen datos comparativos disponibles de si ciertas clases de fármacos antihipertensivos son superiores a otros en la prevención del deterioro cognitivo.

Tabla 18. Causas de Hipertensión Resistente

Medida inapropiada de la PA
Sobrecarga de volumen
Ingesta excesiva de Sodio
Retención de volumen por enfermedad renal
Inadecuada terapia con diuréticos
Inducida por fármacos u otras causas
Falta de adherencia
Dosis inadecuadas
Combinaciones inapropiadas
AINES. Inhibidores de la COX 2
Cocaína, Anfetamina, otras drogas ilegales
Simpaticomiméticos (descongestionantes, anorexígenos)
Anticonceptivos hormonales orales
Hormonas adrenales
Ciclosporina y Tracolumus
Eritropoyetina
Regaliz (incluye algún tabaco de mascar)
Determinados suplementos dietéticos y medicinas de venta libre (Ej. Efedra, ma haung, naranja a marga)
Condiciones asociadas
Obesidad
Ingesta excesiva de alcohol
Causas identificables de HTA (Ver Tabla 7)

Hipertensión en mujeres

Mujeres no embarazadas

Dimorfismo Sexual De la PA y Prevalencia de la Hipertensión en Mujeres. Existe un dimorfismo sexual de la PA que las mujeres tienen niveles de PAS más bajos que los hombres durante la juventud temprana, mientras que lo contrario ocurre después de la 6ª década de la vida. La PAD tiende a ser ligeramente inferior en mujeres que en hombres a pesar de la edad²⁹⁴. Igualmente en la juventud la hipertensión es menos común entre las mujeres que entre los hombres, sin embargo después de la quinta década de la vida la incidencia de hipertensión aumenta más rápidamente en mujeres y la prevalencia de hipertensión en mujeres es igual ó la supera en la sexta década que entre los hombres. Las tasas más altas de prevalencia de HTA se observan en las mujeres negras ancianas con hipertensión en más del 75% en mujeres mayores de 75 años²⁹⁵.

Conocimiento, Tratamiento y Control de La HTA en las Mujeres.

Las mujeres conocen más a menudo que los hombres que son hipertensas, son tratadas y controladas¹. En el estudio NAHNES III aproximadamente el 75% de las mujeres blancas y negras conocían su PA en contraste con solo el 65% de los hombres hipertensos. De todos el 61% de las mujeres hipertensas y solo el 44% de los hombres habían sido tratados con medicación antihipertensiva. La mayor tasa de tratamiento en las mujeres se ha atribuido a su mayor número de consultas con el médico.

Menopausia y PA. El efecto de la menopausia en la PA es controvertido; los estudios longitudinales no han demostrado un aumento de la PA con la menopausia mientras que los estudios transversales han encontrado una significativamente mayor PAS y PAD en las mujeres postmenopausicas frente a las premenopausicas²⁹⁴. En el NAHNES III la tasa de incremento de la PAS tendía a ser más elevada en las mujeres postmenopausicas frente a las premenopausicas hasta la sexta década durante la cual el incremento tendía a enlentecerse. Staessen et al²⁹⁶ comunicaron que incluso después del ajuste por edad y IMC las mujeres postmenopausicas eran más del doble de lo normal hipertensas que las premenopausicas. En un estudio prospectivo de niveles de PA convencionales y ambulatorios, las mujeres postmenopausicas tenían mayor PAS (4 a 5 mm Hg) que las controles pre y perimenopausicas²⁹⁷. El aumento de la PAS por década fue de 5 mm hg mayor en la peri y postmenopausicas que en el grupo de premenopausicas. Así que hay evidencias de que al menos parte del incremento de la PA (particularmente PAS) observado en la edad tardía de la mujer se debe a la menopausia. Un incremento de la PA relacionado con la menopausia se ha achacado a una variedad de factores que influyen, incluyendo la retirada de estrógenos, sobreproducción de hormonas hipofisarias, ganancia de peso ó la combinación de estos y otras influencias neurohumorales aun no definidas²⁹⁸.

Terapia Hormonal Sustitutiva Postmenopáusica y PA.

Los resultados de los estudios que evalúan los efectos de la terapia hormonal sustitutiva (THS) en PA han sido poco consistentes. El Women's Health Initiative (WHI), el estudio longitudinal más grande para responder a esta cuestión, encontró una elevación de 1 mm Hg en PAS en los 5.6 años de seguimiento entre 8500 mujeres postmenopausicas aleatorizadas en la terapia con estrógenos equinos y acetato de medroxiprogesterona comparadas con el grupo placebo²⁹⁹. No hubo diferencia en PAD entre los dos grupos. Además en el análisis transversal del WHI de casi 100.000 mujeres de edades entre 50 y 79 años, el uso actual de hormonas estuvo asociado con una probabilidad 25% mayor de tener HTA comparado con el uso pasado ó no uso previo³⁰⁰.

Estudios observacionales y de intervención más pequeños han encontrado resultados diferentes. En el estudio Baltimore Longitudinal Study on Angin (BLSA), las mujeres que recibían THS tenían un significativo menor incremento de la PAS en el tiempo que las que no lo usaban pero la PAD no se veía afectada. El estudio Postmenopausal Strogen/progestin Intervention no mostró efectos de la THS ni en la PAS ni en la PAD³⁰¹. En los estudios pequeños que han usado MAPA de 24 horas para evaluar los efectos de la THS en la PA mientras que los resultados globales eran inconsistentes, varios de estos estudios sugieren que la THS mejora ó restaura la reducción nocturna normal (“dipping”) de la PA que debería estar disminuida en las mujeres postmenopausicas. Tal efecto debería tender a reducir la carga de la PA total y así pues reducir la afectación de órganos diana²⁹⁸. En definitiva, el cambio de la PA relacionado con la THS es más probable que sea modesto y no imposibilitaría el uso de hormonas en mujeres normotensas ó hipertensas. Todas las mujeres hipertensas tratadas con THS deberían tener monitorizada su PA de cerca al principio y después a intervalos de seis meses.

Anticoncepción Oral y PA. Muchas mujeres que toman ACO experimentan un pequeño pero detectable incremento de la PA, un pequeño porcentaje experimenta la aparición de HTA franca. Esto es cierto incluso con los modernos preparados que contienen sólo 30 mcg de estrógeno. El Nurses’s Health Study encontró que las usuarias habituales de ACO tenían un incremento significativo (RR=1.8; 95% IC: 1.5-2.3) riesgo de HTA comparadas con las que no lo usan³⁰². El riesgo absoluto fue pequeño: sólo 41.5 casos de HTA por 10,000 personas-año se pudo atribuir al uso de ACO. Los estudios prospectivos controlados han demostrado una vuelta a niveles de PA antes del tratamiento dentro de los tres meses de interrupción del ACO indicando que su efecto es fácilmente reversible.

Los ACO ocasionalmente pueden precipitar HTA acelerada ó maligna. La historia familiar de HTA incluyendo existencia de HTA inducida por embarazo, enfermedad renal oculta, obesidad, edad media (mayor de 35 años), y duración de la anticoncepción incrementa la susceptibilidad a HTA. La HTA inducida por la contracepción parece estar relacionada con la potencia del preparado progestogénico, no el estrogénico. Se recomienda la monitorización regular de la PA durante la terapia contraceptiva y se ha sugerido las prescripciones de ACO cada 6 meses para asegurar al menos evaluaciones semestrales. La retirada de la oferta de terapia contraceptiva es generalmente deseable en casos de HTA inducida pero esta terapia se debe de continuar en algunas mujeres (si otros métodos contraceptivos no son posibles) y combinarse con terapia antihipertensiva.

Resultados de estudios con antihipertensivos en mujeres. Los beneficios relativos de la terapia antihipertensiva no parecen diferir entre los sexos³⁰³. La reducción absoluta de riesgo para ictus fue también similar tanto en hombres como en mujeres pero no los eventos coronarios, que fue mayor en hombres. Igualmente un estudio controlado con placebo de tratamiento con BCC mostró los beneficios para ambos sexos^{113, 304}. Recientes resultados de estudios comparando IECAS, ARA 2 ó BCC con diuréticos y BB en pacientes ancianos de alto riesgo ha demostrado similares beneficios en hombres y mujeres^{10, 102, 109}. La evidencia actual demuestra que el sexo no implicaría un papel en la decisión de tratar ó no tratar la PA elevada.

Elección de fármacos antihipertensivos en mujeres. Aunque las mujeres responden generalmente a los fármacos antihipertensivos de forma parecida a los hombres, ciertas consideraciones especiales deben de hacerse para elegir el

tratamiento en ellas. Los IECA y ARA II están contraindicados en mujeres que están embarazadas o intenten estarlo a causa del riesgo de anomalías fetales. Los diuréticos son particularmente útiles en las ancianas al disminuir el riesgo de fractura de cadera. Algunos antihipertensivos tienen perfiles de efectos secundarios específicos para género. Por ejemplo en el estudio TOHMS las mujeres presentaron dos veces más efectos secundarios que los hombres³⁰⁵. Las mujeres parecen desarrollar hiponatremia inducida por diuréticos más a menudo, mientras los hombres presentan mayor índice de gota. La hipopotasemia es más común entre las mujeres que toman diuréticos. La tos inducida por los IECAs es dos veces más frecuente entre las mujeres que entre los varones, y las mujeres presentan más edemas periféricos en relación con tratamientos con calcioantagonistas, y mayor hirsutismo inducido por minoxidilo.

Mujeres embarazadas. Las alteraciones hipertensivas durante el embarazo son una causa principal de mortalidad y morbilidad materno fetal y neonatal. La hipertensión gravídica se clasifica en una de 5 categorías (ver tabla 19) y es fundamental diferenciarla de la preeclampsia, un síndrome específico del embarazo caracterizado por vasoconstricción exacerbada y reducción de la perfusión visceral, de una hipertensión crónica preexistente^{7, 306}.

Valoración pregestacional. Las mujeres deberían ser examinadas antes de quedar embarazadas para definir el estado de su PA, y, si son hipertensas, valorar su severidad, posibles causas de secundarismo, y presencia de lesiones de órganos diana y para planear la estrategia del tratamiento. La mayoría de las mujeres hipertensas que planean quedar embarazadas deberían ser sometidas a despistaje de feocromocitoma dada la gran mortalidad y morbilidad de ésta entidad si no se diagnostica antes del parto. En las mujeres hipertensas que piensan quedar embarazadas parece ser prudente antes de la concepción cambiar a medicaciones antihipertensivas conocidas por su seguridad durante el embarazo, como la metildopa, o betabloqueantes. Los IECAs y ARA II deben suspenderse antes del embarazo o lo antes posible una vez confirmada la gestación. Aquellas mujeres con enfermedades renales progresivas deberían ser aconsejadas para buscar al hijo mientras su función renal esté relativamente bien conservada. La enfermedad renal moderada (creatinina < 1,4 mg/dL) tiene un efecto mínimo sobre la supervivencia del feto y la enfermedad renal subyacente por lo general no empeora durante el embarazo. De cualquier forma, la insuficiencia renal moderada o severa en el embarazo puede acelerar la hipertensión y la enfermedad subyacente y reducen marcadamente la supervivencia fetal.

Tratamiento de la hipertensión crónica durante la gestación. Las mujeres con HTA en estadio I tienen bajo riesgo de complicaciones cardiovasculares durante la gestación y son candidatas a mantener un tratamiento no farmacológico en exclusiva, ya que no existe evidencia de que el tratamiento farmacológico mejore los resultados neonatales. Más aún, la PA generalmente desciende durante la primera mitad del embarazo; por ello, la hipertensión debe de ser fácilmente controlable reduciendo o suprimiendo la medicación. Respecto a los cambios en el estilo de vida, el ejercicio aeróbico debe ser limitado sobre la base teórica de que un flujo placentario sanguíneo inadecuado puede aumentar el riesgo de preeclampsia, y la pérdida de peso no debe intentarse, incluso cuando se trata de gestantes obesas. Aunque los resultados sobre mujeres gestantes son difusos, muchos expertos recomiendan la limitación del aporte sódico a 2,4 gr. por día, al igual que se recomienda para aquellos con hipertensión esencial⁷.

Tabla 19. Clasificación de la hipertensión en el embarazo

Hipertensión Crónica	PA 140 mm Hg sistólica o 90 mm Hg diastólica previa al embarazo o antes de la 20 semana de gestación Persiste < 12 semanas post-parto
Preeclampsia	PAS 140 mmHg ó 90 mm Hg PAD con proteinuria (>300 mg/24h) después de la 20 semana de gestación Puede progresar a eclampsia (ataques) Mas frecuente en nulíparas, embarazo múltiple, mujeres hipertensas de 4 años, historia familiar de preeclampsia, hipertensión en embarazos previos, enfermedad renal
Hipertensión crónica con preeclampsia añadida	Aparición de proteinuria después de la 20 semana en una mujer con hipertensión En una mujer con hipertensión y proteinuria antes de la 20 semana de gestación Incremento brusco de 2-3 veces de la proteinuria Incremento brusco de la PA Trombocitopenia Elevación de la AST o ALT
Hipertensión gestacional	Hipertensión sin proteinuria que aparece después de la 20 semana de gestación Diagnóstico temporal Puede representar la fase preproteinúrica de la preeclampsia o recurrencia de hipertensión crónica en mitad de gestación Puede incluir la preeclampsia Si es severa puede dar como resultado mas altas tasas de parto prematuro y retraso de crecimiento que la preeclampsia leve
Hipertensión transitoria	Diagnóstico retrospectivo PA normal a las 12 semanas postparto Puede recurrir en embarazos sucesivos Predictiva de hipertensión primaria en el futuro

ALT indica Alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa

Tabla 20. Tratamiento de la hipertensión crónica durante el embarazo

Fármaco	Comentarios
Metildopa	De elección en base a estudios de larga duración por su seguridad
Beta Bloqueantes	Informes de retraso de crecimiento intrauterino (atenolol) En general, seguros.
Labetalol	Cada vez más preferido frente a metildopa debido a sus menores efectos secundarios.
Clonidina	Datos insuficientes
Antagonistas del calcio	Datos insuficientes
Diuréticos	No son de primera elección Probablemente son seguros
IECAs, ARA II	Contraindicados Toxicidad fetal y muerte

IECAs indica inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina; ARA II, antagonistas de los receptores de angiotensina II

Tabla 21. Tratamiento de la hipertensión severa aguda en la preeclampsia

Hidralazina	5mg en bolus iv, luego 10 mg cada 20-30 min hasta un máximo de 25 mg, repetir durante varias horas si es necesario
Labetalol (segunda línea)	20 mg bolus iv, luego 40 mg 10 min. Más tarde, 80 mg cada 10 min. dos dosis más hasta máximo de 220 mg.
Nifedipino (controvertido)	10 mg vo, repetir cada 20 min. Hasta máximo de 30 mg. Precaución al usarlo con sulfato de magnesio, puede haber caída brusca de PA. El nifedipino de corta duración no está autorizado por la FDA en la hipertensión
Nitroprusiato sódico	0,25 µgr/kg/min hasta máximo de 5µgr/kg/min. Puede causar intoxicación fetal por cianidas si se usa durante más de 4 horas.

El consumo de alcohol y tabaco debe ser fuertemente desaconsejado. El empleo de antihipertensivos en gestantes con hipertensión crónica varía enormemente de un centro a otro. Algunos médicos prefieren suspender la medicación antihipertensiva mientras haya un seguimiento estrecho, incluyendo el uso de AMPA. Esta conducta refleja la preocupación sobre la seguridad del tratamiento farmacológico antihipertensivo durante el embarazo. Un metanálisis de 45 estudios, randomizados y controlados, sobre tratamiento con varios tipos de fármacos antihipertensivos en hipertensión gravídica en estadios 1 y 2, muestra una relación lineal entre la caída de la presión arterial media inducida por el tratamiento y

la proporción de niños prematuros³⁰⁷. Esta relación es independiente del tipo de hipertensión, del tipo de fármaco antihipertensivo y de la duración del tratamiento. De todas formas, las gestantes con lesión de órganos diana o con necesidad previa de múltiples antihipertensivos deberían de seguir siendo tratadas, así como es preciso controlar su PA. En todos los casos, el tratamiento tendría que ser reevaluado una vez que la PA alcance 150 o 160 mm Hg, para la PAS o 100-110 mm Hg, para la PAD, con el propósito de prevenir el ascenso de las cifras tensionales hasta niveles muy altos durante el embarazo. El tratamiento agresivo de la hipertensión crónica severa es crítico en el primer trimestre, ya que hay una probabilidad de perder al feto de un 50% y ha sido notificada una mortalidad materna significativa en estas pacientes³⁰⁸. La mayor parte de estos pobres resultados son atribuibles a la preeclampsia sobrevenida (Tabla 19). Aún más, las mujeres con hipertensión crónica también tienen mayor riesgo para presentar problemas neonatales si la proteinuria aparece durante la gestación. La pérdida del feto y la aceleración de la enfermedad renal materna aumentan con niveles de creatinina > 1.4 durante la concepción.

Selección del fármaco antihipertensivo.

El principal objetivo del tratamiento de la hipertensión crónica durante la gestación es la reducción del riesgo materno, pero la elección del fármaco antihipertensivo está presidida por la seguridad para el feto. Muchos clínicos prefieren metildopa como tratamiento de primera línea, basándose en informes de flujo sanguíneo útero fetal estable, la hemodinámica fetal y la ausencia de efectos secundarios a largo plazo (7,5 años de seguimiento) sobre el desarrollo de niños expuestos in útero a la metildopa.^{309,310} En la Tabla 20 se reflejan otras opciones de tratamiento.

Preeclampsia. La preeclampsia es más frecuente en mujeres con hipertensión crónica, con una incidencia de aproximadamente un 25%. Los factores de riesgo para la preeclampsia son la insuficiencia renal, historia de hipertensión desde hace 4 o más años e hipertensión en un anterior embarazo. La prevención de la preeclampsia se sustenta en la identificación de mujeres de alto riesgo y seguimiento tanto clínico como analítico, orientado al reconocimiento precoz, y

su monitorización exhaustiva o parto si procediera. El tratamiento de la preeclampsia se basa en la hospitalización, el control de la presión arterial, profilaxis intensa en presencia de signos de eclampsia inminente y parto programado. Es importante el hecho de que muchas mujeres con preeclampsia eran normotensas hasta entonces, por ello las elevaciones agudas de PA, incluso cifras pequeñas (Ej. 150/100) pueden ser causa de sintomatología significativa y requerir tratamiento. El tratamiento no modifica la evolución de la patofisiología subyacente, pero puede endentecer su progresión y proporcionar tiempo para la maduración fetal. La preeclampsia raramente remite de forma espontánea y en la mayoría de los casos empeora con el tiempo.

Mientras el parto puede ser una terapia adecuada para la madre, puede comprometer al feto de menos de 32 semanas de gestación. Sin tener en cuenta la edad gestacional, el parto debe valorarse seriamente cuando existen signos de distrés fetal o retardo del crecimiento intrauterino, o signos de problemas maternos (hipertensión severa, hemólisis, elevación de enzimas hepáticas, plaquetopenia, función renal deteriorada, Alteraciones visuales, cefalea o epigastralgia. El parto vaginal se prefiere a la cesárea en evitación del estrés adicional causado por la cirugía.

Tratamiento farmacológico antihipertensivo. El tratamiento antihipertensivo debería ser prescrito solamente para la seguridad materna; no mejora los resultados perinatales y puede afectar negativamente al flujo uteroplacentario. La elección de los antihipertensivos y la vía de administración dependen de cuanto se anticipe el parto. Si el parto se espera sobrepase las 48 horas, se prefiere la metildopa dado su perfil seguro. Labetalol oral es otra alternativa, y otros betabloqueantes y calcioantagonistas pueden ser también aceptables en base a datos limitados. (Tabla 20). Si el parto es inminente, los antihipertensivos parenterales son de utilidad y también eficaces (Tabla 21). Los antihipertensivos se administran antes del periodo de inducción al parto cuando la PAD es de 105-110 mm Hg. o más, con una presión objetivo de 95-105 mm Hg.

Tratamiento de la hipertensión durante la lactancia. Las madres hipertensas pueden por lo general amamantar de forma segura. De cualquier forma, todos los fármacos antihipertensivos que han sido estudiados se excretan por la leche. Más aún, en madres en estadio I que desean amamantar durante algunos meses, puede ser prudente suspender la medicación antihipertensiva, con un control estrecho de las cifras tensionales, y volver a instaurar el tratamiento antihipertensivo a continuación del cese de la lactancia. No se han comunicado efectos adversos a corto plazo con el tratamiento con metildopa o hidralazina. Si hemos de elegir un betabloqueante, se preferirán labetalol y propanolol. Los IECAs y ARA II deben de ser evitados basándonos en comunicaciones de efectos adversos renales en los periodos fetal y neonatal. Los diuréticos pueden reducir el volumen de leche y de ésta forma suprimir la lactancia. Los niños alimentados con leche materna de madres que toman antihipertensivos deben ser observados cuidadosamente en prevención de efectos adversos potenciales.

Recurrencia de la hipertensión. La hipertensión vuelve a presentarse en un gran porcentaje de los embarazos siguientes (20-50%). Son factores de riesgo para la recurrencia la aparición precoz de hipertensión en el primer embarazo, historia de hipertensión crónica, hipertensión persistente más allá de cinco semanas después del parto, y PA elevada en etapas tempranas del embarazo. Las mujeres con preeclampsia

tienen una mayor tendencia a desarrollar hipertensión que aquellas con embarazos normotensos.

Hipertensión en niños y adolescentes

En niños y adolescentes, la hipertensión se define como presión arterial elevada que persiste en medidas sucesivas en el percentil 95 o mayor para su edad, altura y género. (Tabla 22). Como en los adultos, el quinto tono de Korotkoff es el usado para fijar la PAD.³¹¹

Los médicos deben de estar alerta ante la posibilidad de causas identificables de hipertensión en los niños más pequeños. Las formas secundarias de hipertensión son más frecuentes en niños y en sujetos con hipertensión severa (>20 mm Hg. por encima del percentil 95). La hipertensión crónica cada vez es más corriente en la adolescencia y por lo general se asocia a obesidad, sedentarismo y una historia familiar de hipertensión y otros factores de riesgo vascular. Como los adultos, los niños y adolescentes con hipertensión consolidada desarrollan lesiones de órganos diana, incluso hipertrofia de ventrículo izquierdo. La investigación apropiada de la HVI, incluida la ecocardiografía, debería ser considerada en niños que presentan hipertensión significativa y persistente. Las modificaciones en el estilo de vida deberían ser aconsejadas en todos los niños hipertensos, instaurando farmacoterapia con cifras altas de PA o cuando la respuesta a la modificación de l estilo de vida es insuficiente. Los adolescentes con PA cercana pero por debajo del percentil 95 deberían adoptar los mismos estilos de vida saludable aplicables a los adultos con prehipertensión. Aunque las recomendaciones a la hora de elegir el antihipertensivo idóneo son en general similares en niños y adultos, las dosis de los fármacos antihipertensivos para los niños deben ser más pequeñas y cuidadosamente ajustadas. Los IECAs y ARA II no deben ser usados si la paciente se encuentra embarazada. Estos grupos deben ser usados con cautela extrema en adolescentes sexualmente activas y sólo si se establece un concienzudo consejo terapéutico y una adecuada protección frente al embarazo.

La presencia de hipertensión no complicada no debe ser razón alguna para impedir que los niños tomen parte en actividades físicas, en particular debido a que el ejercicio desciende la PA. El uso de hormonas esteroideas anabolizantes con el propósito de aumentar la masa muscular (culturismo) debería ser seriamente desaconsejado. Debemos de esforzarnos para identificar otros factores de riesgo modificables en los niños (Ej. obesidad, falta de actividad física, tabaco), y debe llevarse a cabo intervenciones rigurosas cuando se hallen presentes. Otras recomendaciones en torno a hipertensión en niños y adolescentes figuran en el informe de 1996 del Grupo de Trabajo sobre el control de la hipertensión en niños y adolescentes del *NHBPEP*.³¹¹

Tabla 22. Percentil 95 de presión arterial por edad, entre el percentil 50 y 75 de altura, y por género en niños y adolescentes.

Edad	PAS/PAD Niñas		PAS/PAD niños	
	Perc. 50 altura	Perc. 75 altura	Perc. 50 altura	Perc. 75 altura
1	104/58	105/59	102/57	104/58
6	111/73	112/73	114/74	115/75
12	123/80	124/81	123/81	125/82
17	129/84	130/85	136/87	138/88

Fuente: adaptada de la revisión de 1987 del Task Force Report on High Blood Pressure in Children and adolescents: A working group report from the NHBPEP. *Pediatrics* 1996;98:649-658

Crisis hipertensivas: emergencias y urgencias.

Las urgencias hipertensivas se caracterizan por elevaciones severas de la PA (>180/120 mm Hg.) complicadas con pruebas de disfunción inminente o progresiva de los órganos diana. Requiere una reducción inmediata de las cifras de PA (no necesariamente hasta límites normales) para prevenir o limitar

el daño de los órganos diana.^{312,313} Como ejemplos podrían figurar la encefalopatía hipertensiva, hemorragia intracerebral, infarto agudo de miocardio, insuficiencia ventricular izquierda aguda con edema pulmonar, angor inestable, aneurisma disecante de aorta o la eclampsia. Las urgencias hipertensivas son aquellas situaciones que se asocian elevaciones graves de PA sin disfunción progresiva de órganos diana. Podrían ser ejemplos los niveles superiores de hipertensión en estadio II asociados con cefalea intensa, disnea, epistaxis o ansiedad grave. La mayoría de estos pacientes son hipertensos no cumplidores o están tratados de forma inadecuada, a menudo con signos escasos o sin signos de daño orgánico.

Una clasificación precoz que establezca las estrategias terapéuticas adecuadas en estos pacientes es de vital importancia para limitar la morbimortalidad.³¹⁴ Los pacientes que presentan hipertensión severa pueden suponer hasta un 25% de todas las consultas de los atareados servicios de urgencia urbanos.³¹⁵

Los pacientes que presenten una emergencia hipertensiva deben ser ingresados en UCI para monitorización continua de la PA y administración parenteral del fármaco apropiado (Tabla 23)

El principal objetivo del tratamiento de las emergencias hipertensivas ha de ser reducir la PA no más de un 25% (desde en minutos a una hora), entonces, si se estabiliza, a 160/100-110 mm Hg. en las siguientes 2 a 6 horas. Los descensos excesivos de la presión que puedan desencadenar una isquemia renal, cerebral o coronaria deben ser evitados. Por esta razón el nifedipino de corta duración ya no se considera como aceptable para el tratamiento inicial de las emergencias o urgencias hipertensivas. Si éste nivel de PA se tolera bien y el paciente se muestra estable clínicamente, pueden intentarse reducciones de la presión arterial hasta límites normales en las siguientes 24-48 horas. Existen excepciones a las recomendaciones antes citadas – los pacientes con un ictus isquémico para los que no existen pruebas basadas en los ensayos clínicos que apoyen el uso de tratamientos antihipertensivos inmediatos, pacientes con disección aórtica que deberían tener su PAS por debajo de 110 mm Hg. si fuese tolerada, y pacientes en los que la PA debe descenderse para aplicar un tratamiento trombolítico (véase la sección de ictus).

Ciertos pacientes con urgencias hipertensivas pueden beneficiarse del tratamiento con fármacos orales de acción corta como captopril, labetalol o clonidina, seguidos de una observación durante varias horas. De cualquier forma no hay evidencias que sugieran que un fallo en el descenso agresivo de la PA en el servicio de urgencias se asocie con cualquier riesgo a corto plazo para el paciente con hipertensión severa. Tal paciente puede beneficiarse también del ajuste de su terapia antihipertensiva, particularmente del uso de combinaciones de fármacos, o de la reinstauración del tratamiento si la no cumplimentación del tratamiento ha sido el origen del problema. Es muy importante que los pacientes no abandonen el servicio de urgencias sin una cita para su seguimiento en el término de uno o unos pocos días. Desafortunadamente, el término “urgencia” ha llevado a un manejo exageradamente agresivo de muchos pacientes con hipertensión severa no complicada. La terapia agresiva con fármacos intravenosos o incluso por vía oral para descender rápidamente la PA no está exenta de riesgo. La sobre dosificación oral de antihipertensivos puede llevar a efectos acumulativos que conduzcan a una hipotensión, a veces nada más salir del servicio de urgencias. A menudo los pacientes no cumplidores que perseveran en su actitud vuelven a urgencias en el término de semanas.

Disfunción eréctil e hipertensión.

La disfunción eréctil (DE), definida como la capacidad de tener y mantener una erección adecuada, llega a ser cada vez más frecuente en varones de más de 50 años de edad y es

incluso más corriente si son hipertensos.³¹⁶ En una encuesta entre más de 3000 sanitarios, la frecuencia de DE fue del 4% entre los varones de menos de 50 años, del 26% en los que tenían entre 50 y 59, y del 40% en aquellos de entre 60 y 69 años.³¹⁶ La frecuencia fue significativamente más alta entre los hipertensos, diabéticos, obesos o fumadores, o tomaban medicación antidepressiva o betabloqueantes.

Aunque la hipertensión por sí misma puede asociarse a DE, el uso de ciertos antihipertensivos puede aumentar la incidencia, en parte debido a que el descenso de la PA puede reducir la perfusión de los órganos genitales. Los datos disponibles acerca de los efectos aislados de la terapia antihipertensiva están sesgados por la edad, enfermedad vascular y estado hormonal. En el estudio *TOHMS*, que comparaba cinco clases diferentes de antihipertensivos (sin incluir los ARAII), los pacientes asignados al grupo de clortalidona mostraban una incidencia significativamente mayor de problemas de erección a los 24 meses del estudio que los pacientes asignados a placebo. Las tasas de incidencia a lo largo de 48 meses entre los grupos de tratamiento fueron más similares que a los 24 meses, con diferencias no significativas entre los grupos de clortalidona y de placebo.¹²⁵ En el *VA Cooperative Trial*, no se observaron diferencias en cuanto a incidencia de disfunción sexual entre el calcioantagonista, IECA, hidroclorotiazida o betabloqueante comparados con placebo.¹⁰³ En otros ensayos, los alfa-agonistas de acción central han sido asociados con DE, mientras los IECAs, ARAII y calcioantagonistas no aumentaban su incidencia.^{317,318}

Se ha observado un menor riesgo de DE entre los varones que realizan ejercicio, no obesos y no fumadores.³¹⁶ Por ello, debe hacerse hincapié en el cambio de los estilos de vida para prevenir la DE. Si aparece DE tras la administración de un fármaco antihipertensivo, dicho fármaco debe ser suspendido y sustituido por otro. Puede prescribirse sildenafil u otro inhibidor de la 5-fosfo-diesterasa sin que parezca aumentar los efectos adversos en aquellos que reciben tratamiento farmacológico, así como deben evitarse los nitratos.³¹⁹ No hay datos definitivos sobre la relación entre la hipertensión y la disfunción sexual en mujeres. Sin tener en cuenta el género, los médicos deben estar dispuestos a hablar sobre los problemas de disfunción sexual con sus pacientes y a ofrecer asesoramiento para mejorar la calidad de vida del paciente.

Obstrucción urinaria.

Los síntomas de obstrucción del flujo urinario ó una historia conocida de obstrucción debería ser otenidos como una parte más del trabajo en HTA. Cuando una vejiga normal se distiende en aproximadamente 300 ml, la estimulación del sistema nervioso simpático puede causar un incremento importante de la PA. Los pacientes con lesiones importantes en los cordones espinales pueden tener incrementos agudos de PA similares a los individuos con disfunciones autonómicas. El control de la PA puede mejorarse al disminuir el volumen vesical por debajo de 300 ml y con el uso de fármacos simpaticolíticos. El tratamiento no quirúrgico de pacientes con obstrucción del flujo urinario incluye el uso de α -1-bloqueantes como la terazocina, doxazosina ó prazosin, que indirectamente dilatan la próstata y el músculo liso del esfínter urinario, descendiendo también la PA.³²⁰

Pacientes sometidos a cirugía

La hipertensión no controlada se asocia con oscilaciones amplias de la PA durante el periodo de inducción a la anestesia y la intubación, y puede aumentar el riesgo de procesos isquémicos perioperatorios. Las cifras de PA de 180/110 o mayores deben ser controladas antes de llevar a cabo la cirugía. Respecto a la cirugía programada, debe lograrse un control efectivo a lo largo de días o semanas de tratamiento ambulatorio. En situaciones de urgencia, pueden ser usados fármacos de acción rápida como el nitroprusiato sódico,

nicardipino y labetalol con objeto de obtener un control muy rápidamente.
 Los pacientes hipertensos controlados que van a ser operados deben de mantener su medicación antihipertensiva hasta el momento del acto quirúrgico, y la terapia debe ser reinstaurada tan pronto como sea posible en el postoperatorio. Un suplemento adecuado con potasio deberá ser aportado si es necesario para corregir perfectamente la hipokaliemia antes de la intervención. Los ancianos en particular pueden beneficiarse del tratamiento con betabloqueantes beta-1-selectivos antes y durante el periodo perioperatorio.³²²
 La hipertensión súbita intraoperatoria se puede controlar con muchos de los mismos fármacos parenterales que se utilizan en el caso de emergencias hipertensivas (véase la sección sobre emergencias y urgencias).³²³ La perfusión intravenosa de nitroprusiato sódico, nicardipino, y labetalol puede ser efectiva. La nitroglicerina es a menudo un agente de elección en pacientes con isquemia coronaria, mientras que el esmolol, un betabloqueante de muy corta acción, puede ser útil para controlar la taquicardia intraoperatoria.

La hipertensión es muy frecuente en el período post operatorio precoz, en relación con el tono simpático aumentado y la

resistencia vascular. Otros factores coadyuvantes son el dolor y el incremento del volumen intravascular, que requiere la administración parenteral de un diurético de asa como la furosemida. Si debe suspenderse la administración oral del tratamiento en el postoperatorio, puede ser útil la administración de enalaprilato intravenoso o de hidrocloreuro de clonidina transdérmico

Aspectos dentales en los individuos hipertensos

Algo de interés en la práctica dental es el uso de epinefrina en las soluciones anestésicas locales. Muchos dentistas no usan preparados anestésicos locales que contengan catecolaminas en pacientes con presión arterial alta ante el temor de una respuesta adversa cardiovascular. Una revisión sistemática de este asunto³²⁵ concluyó que aunque pueden acaecer efectos adversos en hipertensos no controlados durante la intervención dental, el uso de epinefrina tiene un efecto mínimo. La presión arterial debería de ser controlada en la consulta dental si se va a administrar anestesia general a un hipertenso, a causa de las amplias fluctuaciones potenciales de la presión arterial y el riesgo de hipotensión en aquellos que toman fármacos antihipertensivos. Los calcioantagonistas y otros vasodilatadores pueden causar hipertrofia de encías.

Tabla 23. Fármacos parenterales en el tratamiento de las emergencias hipertensivas*

Fármaco	Dosis	Inicio	Duración	Efectos secundarios	Indicaciones especiales
Vasodilatadores					
Nitroprusiato sódico	0.25-10 µgr/kg/min en infusión IV	Inmediato	1-2 min.	Nausea, vómitos, calambres, sudación Intoxicación por tiocianato y cianida	La mayoría de emergencias hipertensivas, Precaución con presión intracraneal alta o Azotemia.
Hidrocloreuro de nicardipino	5-15 mg/h IV	5-10 min	15-30 min. Hasta 4 h.	Taquicardia, cefalea, rubefacción Flebitis local	La mayoría de emergencias hipertensivas Excepto IC aguda; precaución con isquemia coronaria.
Mesilato de Fenoldopam	0.1-0.3µgr/kg/min infusión IV	<5min	30 min	Taquicardia,cefalea, rubefacción Nausea	La mayoría de emergencias hipertensivas. Precaución con glaucoma
Nitroglicerina	5-100 µg/min infusión IV	2-5 min	5-10 min	Cefalea, vómitos, tolerancia con el uso prolongado, metahemoglobinemia	Isquemia coronaria
Enalaprilato	1.25-5 mg cada 6 horas, IV	15-30 min	6-12 h	Caida brusca de la presión en personas con renina alta, respuesta variable.	Fallo ventricular izdo. agudo; no usar en IAM
Hidrocloreuro hidralazina	10-20 mg IV 10-40 mg IM	10-20min 20-30 min	1-4 h	Taquicardia, rubefacción, cefalea, vómitos, agravamiento de la angina.	Eclampsia
Inhibidores adrenérgicos					
Hidrocloreuro de Labetalol	-20-80mg bolus IV -0.5-2.0 mg/min infusión IV	5-10 min	3-6 h	Vómitos, hormigueo cuero cabelludo, broncoconstricción, mareo, nausea, bloqueo cardiaco hipotensión ortostática	La mayoría de emergencias hipertensivas Excepto insuf. cardiaca.
Hidrocloreuro de esmolol	250-500µg/kg/min en bolus , perfusión de 50-100 µg/kg/min; repetir bolus a los 5 min o aumentar perfusión a 300 µg/min	1-2 min	10-30 min	Hipotensión, náusea , asma, bloqueo de primer grado, IC	Diseccción aórtica, perioperatorio
Fentolamina	5-15 mg bolus	1-2 min	10-30 min	Taquicardia, rubefacción,cefalea	Exceso de catecolaminas

*Estas dosis pueden variar de las descritas en el *Physicians Desk Reference (51 ed.)*
 La hipotensión puede presentarse con cualquiera de estos medicamentos

Síndrome de apnea del sueño

El síndrome de apnea del sueño (SAS) se presenta en el 2 al 4% de la población adulta, y más del 50% de los individuos con SAS son hipertensos.^{265,326-333} La obesidad es tan común en el síndrome de apnea del sueño que el índice de sospecha para el síndrome de apnea de sueño debería de ser elevado en cualquier paciente hipertenso cuyo índice de masa corporal esté por encima de 27 kg/m².³³¹ Debe de preguntarse a estos

pacientes en busca de síntomas de SAS, ronquidos, apnea observada, respiración irregular durante el sueño, sueño no reparador, y cansancio matutino crónico. Frecuentemente es el que duerme al lado el que relata la mayor parte de la historia, especialmente en lo referente a los ronquidos, ya que el individuo afectado puede negarlos o ser ajeno al problema. Si el diagnóstico se sospecha clínicamente, está indicada la confirmación por medio de un estudio protocolizado del sueño. El impacto del síndrome de apnea del sueño sobre la

enfermedad cardiovascular está relacionado probablemente en gran parte por su asociación con una presión elevada. De cualquier forma el síndrome de apnea del sueño puede actuar a través de varios mecanismos para causar lesión miocárdica y vascular, como el incremento de la liberación de catecolaminas,^{333,334} la activación de los mecanismos de la inflamación,³³⁵ resistencia a la insulina,^{336,337} y disfunción endotelial.³³⁸ Otras patologías cardiovasculares que se asocian con el SAS son las arritmias, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio e ictus.^{331,332,339-344}

Hasta ahora, el debate sobre si el síndrome de apnea del sueño es un factor etiológico en la HTA ha sido centrado en la fuerte asociación existente entre el SAS y la obesidad. Ya que la obesidad contribuye en gran medida al desarrollo de SAS,³⁴⁵⁻³⁴⁸ los pacientes con SAS podrían tener un riesgo mayor para la ganancia ponderal,³⁴⁹ y el tratamiento de la apnea del sueño podría reducir la grasa visceral.³⁵⁰ Actualmente parece ser que la asociación causal potencial entre el SAS y la HTA incluiría el vínculo obesidad-hipertensión y un factor independiente por el cual el SAS participaría en la elevación crónica de la PA. Ha sido demostrado que los episodios de apnea con hipoxias repetidas en el SAS estimulan poderosamente el sistema nervioso simpático que eleva directamente la PA.^{333,334} Los cortos periodos de sueño y su menor calidad juegan un papel esencial en la somnolencia diurna. La privación de sueño, por sí sola puede elevar la PA³⁵¹ y alterar la tolerancia a la glucosa.³⁵² Existe también una relación directa entre la severidad de la apnea del sueño y las cifras de PA. Finalmente, el tratamiento efectivo y continuado de la apnea del sueño con CPAP (ventilación positiva continua) descende las cifras diurnas y nocturnas de PA en hipertensos con SAS.^{353,355}

Además de por la pérdida de peso, la mejora de la calidad de vida en los pacientes con SAS se debe a una variedad de medidas posturales durante el periodo de sueño, particularmente dormir sobre un lado. El tratamiento con CPAP puede ser útil sobre todo para descender la presión arterial y también para mejorar la isquemia cardíaca^{356,357} y los síntomas de insuficiencia cardíaca^{331,332}. Falta por aclarar del todo el papel que puedan jugar las prótesis orales y procedimientos quirúrgicos³⁵⁴. Ninguna clase de antihipertensivos ha demostrado ser superior a las otras para descender la presión arterial en pacientes con SAS³⁵⁴.

La Hipertensión y el ojo

La HTA puede afectar a la retina, coroides y nervio óptico, particularmente en el estadio 2. Estos cambios pueden observarse por oftalmoscopia directa, fotografía o angiografía al visualizar los vasos retinianos.

La retinopatía hipertensiva se manifiesta con mayor frecuencia por estrechamientos localizados o generalizados de las arteriolas de la retina. En la hipertensión aguda o avanzada, puede ocasionarse un daño suficiente para que los vasos retinianos se obstruyan o se estensen. Estos cambios se manifiestan por infartos de las fibras nerviosas (exudados blandos o algodinosos), edema extravascular (exudados duros), hemorragias intrarretinianas y macroaneurismas arteriales.

La coroidopatía hipertensiva se observa con mayor frecuencia en pacientes jóvenes con hipertensión aguda, incluidos los casos que obedecen a eclampsia o feocromocitoma. Los hallazgos consisten en manchas de Elschnig (áreas no profundas del sistema capilar de la coroides) y líneas de Siegrist (hiperpigmentaciones lineales de las arterias coroides).

La neuropatía óptica hipertensiva que acompaña a la hipertensión severa puede presentarse con hemorragias en llama, edema del disco óptico, congestión venosa y exudados maculares³⁵⁸⁻³⁶⁰.

Trasplante renal

La HTA es relativamente frecuente en los pacientes sometidos a trasplantes de órganos; en los receptores de trasplantes renales la prevalencia de HTA probablemente supera el 65%.³⁶¹ La hipertensión nocturna, una imagen en espejo del ritmo diurno de la PA, puede estar presente en estos individuos, que necesitaran MAPA para evaluar el control de sus cifras tensionales. La hipertensión es menos frecuente en otros tipos de trasplantes. Los mecanismos de la hipertensión en los trasplantados son multifactoriales, pero la vasoconstricción y los cambios en la estructura vascular a largo plazo provocados por la acción de fármacos inmunosupresores inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrólimo) y los corticoides figuran entre los más relevantes.³⁶² La función renal alterada es otro de los factores exacerbados; a pesar de un trasplante con éxito, la mayoría de los pacientes presentan una alteración de la función renal suficiente para causar retención relativa de sal y agua. La estenosis de la arteria renal del trasplante puede ser asimismo un factor.

Ciertos estudios observacionales sugieren que la hipertensión se correlaciona con el deterioro funcional del huésped. Hacen falta ensayos clínicos controlados a gran escala en estos individuos para ver los efectos sobre el control de la PA y el empeoramiento de la tasa de filtración glomerular o sobre la incidencia de la enfermedad cardiovascular. El gran riesgo de oclusión del huésped y de accidentes cardiovasculares ha llevado a pensar que la presión arterial debe ser descendida hasta 130/80 mm Hg. o menos. Debido a la ausencia de información suficiente, no puede considerarse a ninguna clase de fármacos antihipertensivos en particular como superior a las otras. La dificultad para descender las cifras de presión en este grupo hace que casi en todos los pacientes sea necesario el uso de combinaciones de fármacos. Como en otras enfermedades renales, la creatinina sérica y el potasio deben ser determinados una o dos semanas después del inicio o del cambio de tratamiento con IECAs o ARA II. Un incremento mayor a 1 mg/dL en la creatinina sérica debe sugerir una estenosis de la arteria renal.

Pacientes con enfermedad renovascular

La estenosis de la arteria renal hemodinámicamente significativa puede asociarse con todos los estadios de la HTA, pero se reconoce con mayor frecuencia en pacientes en estadio 2 o HTA resistente, ya que estos son individuos en los que se lleva a cabo un estudio detenido. Si es bilateral, la estenosis de la arteria renal puede llevar a una reducción de la función renal (neuropatía isquémica).³⁶³

Las claves diagnósticas de la enfermedad renovascular incluyen (1) una aparición de hipertensión antes de los 30 años de edad (especialmente si no hay historia familiar de hipertensión) o aparición reciente de hipertensión significativa después de los 55 años; (2) un soplo abdominal, particularmente si continúa durante la diástole y se lateraliza; (3) hipertensión acelerada o refractaria; (4) edema (flash) pulmonar recurrente; (5) fallo renal de etiología incierta, sobre todo con un sedimento urinario normal; (6) enfermedad aterosclerótica vascular difusa coexistente, sobre todo en grandes fumadores; o (7) insuficiencia renal aguda precipitada por la terapia antihipertensiva, sobre todo con IECAs y ARA II.^{78,79,81}

En pacientes con sospecha de enfermedad renovascular, pueden ser utilizadas técnicas de rastreo con captopril marcado con radionúclidos, estudios de flujo con doppler duplex, y estudios con angiografía y resonancia magnética, como pruebas de screening no invasivas. Se pueden obtener imágenes tridimensionales con la tomografía

computerizada espiral, una técnica que precisa contraste intravenoso⁸¹. El diagnóstico de enfermedad vascular renal requiere de la angiografía renal, que comporta cierto riesgo, particularmente insuficiencia renal inducida por el radio-contraste o ateroembolismo.³⁶⁴

En pacientes, sobre todo mujeres, con displasia fibromuscular, los resultados de la angioplastia renal trasluminal percutánea (PTRA) han sido excelentes y comparables a la revascularización quirúrgica.³⁶⁵ Pueden ser controlados también con angioplastia aquellos pacientes con función renal normal y estenosis de la arteria renal que sea focal, unilateral y no ostial³⁶⁵. El stent de la arteria renal ha llegado a ser un ayudante importante de la PTRA, siendo usado para contrarrestar el retroceso elástico y anular la estenosis residual a menudo observada tras la PTRA.³⁶⁶

Incluso aunque muchos enfermos con un gran grado de estenosis de la arteria renal permanecen estables durante periodos largos si la PA está bien controlada³⁶⁷, la revascularización quirúrgica o la PTRA con stent de la arteria renal puede ser necesaria para conservar la función renal.⁸¹

Fármacos y otros agentes que afectan a la presión arterial

Muchos fármacos con receta obligatoria y de libre dispensación, e hierbas (medicinales) pueden actuar sobre la PA y complicar el control de la PA en los hipertensos tratados. Consecuentemente, el interrogatorio sobre la presencia de estos agentes en la historia médica puede identificar un componente secundario que ayude a la elevación tensional. Su identificación puede hacer innecesarias determinadas pruebas con riesgo potencial.

El uso de sustancias que puedan afectar a la PA en un paciente determinado debería ser sospechado en las siguientes circunstancias: (1) pérdida del control en una hipertensión previamente bien controlada, (2) presencia de enfermedades concomitantes, especialmente osteoartritis, (3) pruebas bioquímicas de uso intercurrente de fármacos (como un incremento en la creatinina sérica o el potasio con AINES), y (4) hipertensión atípica (como una hipertensión severa pero transitoria en un paciente joven con dolor torácico y cambios electrocardiográficos por posible uso de cocaína).

La Tabla 24 presenta una lista de sustancias que pueden alterar la PA. Pueden afectar a la PA de diversas formas. Pueden afectar al balance de sodio, incrementar la actividad adrenérgica o suprimir la actividad parasimpático; alterar la producción, la liberación o la efectividad de sustancias vasoactivas, o ejercer efectos directos sobre el endotelio o la musculatura lisa vascular.

Alcohol

Un discreto consumo alcohólico (Ej. < 30 gr. de etanol diario o aproximadamente dos copas al día) no se asocia por lo general con aumentos de PA.

La ingestión de cantidades mayores de alcohol tienen un efecto dosis dependiente sobre la PA, tanto en sujetos hipertensos como en normotensos¹⁰. El uso de la monitorización ambulatoria de la presión arterial ha subrayado los efectos bifásicos del alcohol sobre la presión arterial, disminuyendo la importancia de la hora en que se tome la PA. Un gran consumo de alcohol (>30 gr. día) desciende la PA en las siguientes 4 horas tras la ingesta. Entre 10 y 15 horas más tarde (quizás coincidiendo con la visita al médico o en la sala de urgencias), puede observarse un incremento de la PA. Esto es relevante en cuanto a algunas discrepancias surgidas en la literatura sobre consumo alcohólico y sus efectos sobre la PA. El mecanismo de acción del alcohol sobre la PA no es seguro, pero parece derivarse fundamentalmente de la activación simpática, aunque

puedan jugar también un papel los cambios en las concentraciones de cortisol y calcio celular.

Tabla 24. Sustancias comunes asociadas con hipertensión en humanos

Medicamentos con receta	<p>Cortisona y otros esteroides (cortico- y mineral-), ACTH Estrógenos (generalmente AO con gran acción estrogénica) AINES</p> <p>Fenilpropanolaminas y análogos Ciclosporina y tacrólimo Eritropoyetina Sibutramina</p> <p>Ketamina Desflurano Carbamazepina Bromocriptina Metoclopramida Antidepresivos (especialmente venlafaxina) Buspirona Clonidina, combinación de betabloqueantes Feocromocitoma (BB sin previo bloqueante, glucagón) Clozapina</p>
Drogas y otros "productos naturales"	<p>Cocaína y abstinencia de cocaína Ma huang, "hierba del éxtasis", y otros análogos de la fenilpropanolamina Nicotina y abstinencia Anabolizantes esteroideos Abstinencia de opiáceos Metilfenidato Fenciclidina Ketamina Ergotamina y mezclas de hierbas que la contengan Hierba de San Juan</p>
Alimentos	<p>Cloruro sódico Etanol Regaliz Alimentos con tiramina (con IMAO)</p>
Elementos químicos y otras sustancias industriales	<p>Plomo Mercurio Talio y otros metales pesados Sales de litio, sobre todo cloruro</p>

En negrita las sustancias de mayor importancia clínica actualmente.

Antiinflamatorios noesteroides (AINE)

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) son una de los grupos farmacológicos más frecuentemente usados por los pacientes hipertensos. Los AINES más antiguos, como la indometacina, son los mejor estudiados. La respuesta de la PA varía dependiendo de la clase de AINE; de cualquier forma los incrementos en la presión se acompañan a menudo de edema periférico y ganancia ponderal, apoyando un mecanismo hipertensor de retención salina asociado con la pérdida de prostaglandinas natriuréticas como la PGE₂^{368,369}. Otro mecanismo sería la reducción del efecto vasodilatador de algunas prostaglandinas. Los inhibidores de la COX-2 pueden causar también elevaciones de la PA^{370,372}. Recientemente, se llevó a cabo un ensayo randomizado a doble ciego para valorar los efectos de celecoxib, rofecoxib y naproxeno en la PA de 24 horas en pacientes diabéticos tipo 2 con osteoartritis tratados con IECAs o ARA II. A igualdad de dosis eficaces, el tratamiento con rofecoxib, pero no con celecoxib ni naproxeno, indujo un aumento significativo sobre la media de la PAS de 24h en pacientes diabéticos tipo 2 que tomaban IECAs o inhibidores de los receptores de angiotensina II.³⁷³ Por ello, los datos actuales sugieren que ciertos AINES e inhibidores de la COX-2 pueden tener efectos desestabilizadores sobre la PA en pacientes diabéticos. Esto es algo importante, ya que los pacientes diabéticos suelen ser obesos y ancianos, y la

obesidad y el envejecimiento predisponen a la osteoartritis tanto como la diabetes.

Mejorando el control de la hipertensión

Beneficios de la adherencia

Los modelos conductuales sugieren que el tratamiento más efectivo prescrito por el médico más metódico solo controlará la PA si el paciente está motivado para tomar la medicación como se le indicó y estableciendo y manteniendo una promoción de estilo de vida saludable. La motivación mejora cuando los pacientes tienen experiencias positivas con su médico y confían en él. Una mejor comunicación mejora los resultados. La empatía construye la confianza y es un motivador potente (Tabla 25).³⁷⁴

¿Qué puede hacer el médico?

La relación médico-paciente que está basada en la confianza, el respeto y un conocimiento apropiado del paciente se correlaciona con resultados positivos: adherencia, satisfacción y mejor estado de salud. Los pacientes frecuentemente valoran la competencia de su médico por sus aptitudes como su proveedor de servicios, no por sus habilidades como clínico.³⁷⁵ Los servicios al cliente incluyen facilidad de acceso, tiempo de espera mínimo, y una impresión positiva del personal de la consulta; todo esto es conocido que influye en la satisfacción y adherencia del paciente. Los médicos son un modelo y deben enseñar a su equipo a construir un ambiente positivo, interactivo y empático. Esto incrementará el confort del paciente y el deseo de participar en sus autocuidados.

Tabla 25. Refuerzo empático

Adopte una actitud de implicación, esperanza e interés en el futuro del paciente. Aporte un feedback positivo sobre la PA y mejora de hábitos. Si no se consigue el objetivo de PA, pregúntele sobre los cambios hechos para lograr el control de la PA. Consiga "entrevistadores a la salida" para clarificar las pautas. Un paciente puede decirle que le comprende pero decirle al "entrevistador a la salida" que no lo ha entendido. Programe citas más frecuentes y contactos del personal sanitario con los pacientes que no consigan los objetivos de PA.

Inercia médica

Existe un amplio abanico de responsabilidades médicas en el tratamiento óptimo de la hipertensión (Tabla 26). El error en el ajuste de dosis o al combinar medicamentos y reforzar las modificaciones del estilo de vida a pesar de saber que el paciente no alcanza los objetivos de PA es conocido como inercia clínica que debe de ser evitada. Puede ser debida en parte al enfoque clínico sobre síntomas relevantes, a la falta de familiarización con las guías clínicas o a la incomodidad de ajustar las dosis para alcanzar los objetivos.³⁷⁶

Tabla 26. Conocimientos médicos y monitorización

Prevea problemas de adherencia en varones jóvenes. Considere la no adherencia como causa de:
No consecución de objetivos de PA
Hipertensión resistente
Pérdida repentina de control

Anime a los pacientes a llevarle todos los medicamentos de todos los médicos y de otros si son recetados, complementarios u OTC, en cada visita para revisarlos y descartar causas iatrogénicas de presión arterial elevada. Pregunte qué toma el paciente cuando tiene algún dolor. Sepa identificar la depresión y otras enfermedades mentales, incluidos ataques de pánico, y contróleos adecuadamente. Esté dispuesto a cambiar las pautas ineficaces y busque aquellas con más probabilidad de éxito.

Disponemos de ciertos procedimientos para superar la inercia clínica. Uno de los más efectivos es el uso de sistemas de

decisión que sugieren al médico una terapia cuando no se han logrado los objetivos (Tabla 27). Dichos sistemas pueden ser electrónicos (basados en el ordenador o la PDA) o sobre papel (diagramas, algoritmos, guías). Los recordatorios de cualquier tipo (ordenador, teléfono, gestión de cuidados de enfermería, auditores externos) pueden ser muy eficaces no solo como ayuda para conseguir los objetivos de presión sino para alertar a los médicos sobre citas del paciente que han sido perdidas, renovación de recetas y resultados de laboratorio anómalos.³⁷⁷ Las intervenciones conductuales centradas en el paciente, tales como el consejo terapéutico mejoran el control de la PA (Tabla 28).³⁷⁸ Las enfermeras y farmacéuticos han demostrado su eficacia ayudando a alcanzar los objetivos de PA.³⁷⁹ Los planes comerciales de salud pueden aportar recursos para auditar u otros para mejorar el control de la PA.³⁸⁰ Los médicos deberían auditar periódicamente sus registros a fin de evaluar su grado de complacencia y éxito con los objetivos establecidos e intervenciones terapéuticas.

El *National Committee for Quality Assurance* (NCQA) ha establecido el *Health Plan Employer Data and Information Set* (HEDIS), un conjunto de medidas estandarizadas diseñadas para asegurar que los compradores y consumidores tienen la información necesaria para evaluar con fiabilidad la calidad de los cuidados de su salud (<http://www.ncqa.org/Programs/HEDIS>). La puesta en práctica de las guías HEDIS por parte de organizaciones de gestión de cuidados ha incrementado satisfactoriamente la utilización apropiada de IECAs en la insuficiencia cardiaca y betabloqueantes en los pacientes que han sufrido un infarto de miocardio. El NCQA está monitorizando los registros médicos en busca del porcentaje de pacientes cuya PA es menor de 140/90 mm Hg.³⁸¹ Las tasas de control de la POA de aquellos médicos que están siendo monitorizados ha aumentado al 59%. Se debería decir a los pacientes su PA en cada visita y ser alentados no sólo a preguntar las cifras, sino a interrogar acerca de por qué su PA supera los objetivos, si llega el caso. También debería de proporcionárseles un registro escrito para que lo guarden como parte de su compromiso.

Tabla 27. Organice el sistema de citas

Concierte la próxima visita antes de que el paciente abandone la consulta. Utilice recordatorios de citas, preferiblemente por ordenador, y contacte con el paciente para confirmarlas. Haga un seguimiento de los pacientes con citas perdidas. Use algún sistema de consulta para la monitorización y seguimiento (ej. educe al resto del personal para que anime al paciente, recordatorios electrónicos o mediante notas, ayuda al manejo de la enfermedad).

Papel de otros profesionales de la salud

Los médicos deberían trabajar con otros profesionales de la salud (ej. Enfermería, auxiliares clínicos, farmacéuticos, nutricionistas, dentistas, dietistas, educadores en nutrición, optometristas y podólogos) para influenciar o reforzar las instrucciones destinadas a mejorar el estilo de vida del paciente y el control de la PA (Tabla 29). Las clínicas de hipertensión de enfermería, los departamentos de salud ocupacional, organizaciones de cuidados de la salud, farmacéuticos y trabajadores comunitarios han contribuido a un mejor control de la hipertensión. Las enfermeras de salud pública y los trabajadores sociales en comunidades de alto riesgo también son útiles por medio de su trabajo para examinar, identificar casos, derivar y seguir las citas y educar a los pacientes. Todos los profesionales de la salud deben comprometerse para aumentar el control de la PA a través de mensajes de refuerzo sobre los riesgos de la HTA, la importancia de ambas presiones sistólica y diastólica y la consecución de los objetivos de PA, la educación en estilos de vida saludables, terapia farmacológica y adherencia al tratamiento.

Tabla 28. La educación sobre el tratamiento

Ayude al paciente a comprender y aceptar un diagnóstico de hipertensión.
Hable sobre las preocupaciones del paciente y clarifique sus dudas.
Dígale al paciente sus cifras de PA y déselo por escrito.
Póngase de acuerdo con el paciente sobre los objetivos de PA.
Pídale que puntúe del 1 al 10 sus ganas de seguir tratándose.
Informe al paciente sobre el tratamiento aconsejado y déle por escrito información acerca de la importancia de las modificaciones del estilo de vida, dieta, actividad física, suplementos dietéticos y consumo de alcohol. Use folletos si se dispone de ellos.
Averigüe sus dudas e interrogantes y comuníquelo la forma de llevar a cabo el tratamiento recomendado.
Enfatice

- La necesidad de seguir un tratamiento
- El control no es sinónimo de curación
- Una persona no puede decir si su presión está elevada en base a síntomas; la presión de ser medida.

Tabla 29. Colabore con otros profesionales sanitarios

Utilice las aptitudes y conocimientos complementarios de enfermería, auxiliares de clínica, farmacéuticos, dietistas, ópticos, dentistas y podólogos.
Derive pacientes seleccionados para recibir asesoramiento más intenso.

Tabla 30. Individualice el tratamiento

Cuente con el paciente para tomar decisiones.
Simplifique la pauta a una única dosis diaria.
Incorpore el tratamiento al estilo de vida diario del enfermo; Ej. Tomar la medicación antes o después de lavarse los dientes.
Acuerde con el paciente objetivos reales a corto plazo para componentes específicos de la medicación o de los cambios en los hábitos de vida.
Hable sobre dieta y ejercicio.
Hable sobre efectos adversos e inquietudes.
Anímele al autocontrol con dispositivos validados.
Minimice el coste de la terapia. Reconozca los problemas económicos y haga una lista de los programas comunitarios locales y nacionales para ayudar a comprar los medicamentos.
Indíquele que la adherencia al tratamiento será materia de discusión en cada visita.
Anímele a una pérdida de peso gradual y sostenida.

Factores del paciente

Las actitudes del paciente están sumamente influenciadas por las diferencias culturales, creencias, y experiencias previas con el sistema de salud³⁸². Estas actitudes deben de ser comprendidas y respetadas si el médico quiere construir un entorno de confianza y aumentar el nivel de comunicación con pacientes y familiares (Tabla 30). Los médicos deben explicar a sus pacientes que los términos “hipertensión” y “presión arterial elevada” se usan indistintamente y que no se refieren a un estado de ansiedad. Además de la motivación, los pacientes precisan de una educación específica diseñada para modificar su estilo de vida y para tomar la medicación como se le prescribió para sentirse mejor y reducir los riesgos.

Caracterización de los pacientes. Tratamiento individualizado.

Hay un amplio rango de implicaciones, y compromisos en la terapia farmacológica. Las estrategias de control deben de ser enfocadas hacia los objetivos del paciente cuando se habla y refuerza la adherencia. Las estrategias de control óptimo difieren en cuanto a los diversos tipos de pacientes. El estilo de vida saludable influye en la adherencia al tratamiento así como las creencias del paciente y el grado de implicación de sus comportamientos alimenticios, peso idóneo, consumo de alcohol y sal, y hábito tabáquico. En un análisis por grupos de 727 hipertensos se encontró que los individuos podían clasificarse en cuatro categorías.³⁸³ El grupo más numeroso (39%) estaba orientado hacia la salud, informado acerca de la hipertensión y tomaba su medicación. Un segundo grupo (16%) tendía a confiar en la medicación más que en los cambios del estilo de vida para controlar su HTA. El tercer grupo estaba constituido por individuos con los índices de masa corporal más altos, no llevaban a cabo conductas

saludables excepto en lo concerniente al consumo de alcohol y tabaco, a menudo olvidaban su medicación y su tasa de control de la PA era baja. La mayoría de estos pacientes podía beneficiarse del consejo terapéutico y requerían mayor número de visitas médicas, de enfermería u otros sanitarios para modificar su estilo de vida. El último grupo (23%) estaba mayormente conformado por varones jóvenes, que conocían poco sobre la hipertensión, tenían menos sus consecuencias o las del incumplimiento terapéutico, y eran más propensos al consumo de alcohol y tabaco, y a abandonar su medicación sin informar al médico. Probablemente requerirían un refuerzo reiterado, información sobre los riesgos del mal control de la PA, y pequeños incrementos en sus objetivos de control por parte de un equipo de sanitarios, el compromiso de familiares u otra ayuda de tipo social (Tabla 31).

Tabla 31. Promoción de sistemas de ayuda social

Con el consentimiento del paciente, busque cuidadores entre los familiares u otros elementos sociales. (Ej. Organizaciones religiosas o comunitarias) para el proceso del tratamiento.
Sugiera grupos con intereses comunes (Ej. Grupos que van a andar) como elemento de ayuda mutua.

Fijando objetivos y cambios en la conducta

El médico y el paciente deben ponerse de acuerdo a la hora de fijar los objetivos respecto a la PA y realizar una estimación sobre el tiempo necesario para alcanzarlos, y dichos objetivos deberían reflejarse claramente en la historia. Con la ayuda del médico, el paciente debe de concienciarse de que la última responsabilidad en la modificación del estilo de vida es suya. A medida que las personas realizan cambios en su conducta van pasando a través de una serie de etapas (pre-contemplación, contemplación, preparación, acción y mantenimiento). El cambio conductual se alcanza con mayor éxito usando este procedimiento en una entrevista motivada más que usando la misma estrategia para todos los pacientes.^{384,385}

Puede preguntarse a los enfermos, usando una escala del 1 al 10, en qué proporción van a seguir el plan. Si no es probable, el médico puede utilizar la entrevista motivacional para identificar los obstáculos respecto a la adherencia. En las visitas en que la PA esté por encima de los objetivos, debe alterarse el plan de tratamiento y documentarse debidamente. Los dispositivos de medida domésticos pueden ser muy útiles para implicar a muchos de los pacientes en su propio auto cuidado. Dichos dispositivos deben de ser calibrados por el médico (ver la sección de auto medición). Esto debería hacerse, forzando al enfermo a medir su PA delante del médico. Las presiones tomadas en la casa tienden a ser aproximadamente de 5 mm Hg menores a las obtenidas en la consulta, y ésta información debería ser considerada cuando se evalúan los progresos. Pero la medición en consulta debe ser utilizada para determinar si un paciente llega al objetivo. La satisfacción del paciente con sus proveedores de salud predice la adherencia al tratamiento. Todos los médicos deben ofrecer cuidados positivos, orientados al paciente para satisfacer y lograr de sus pacientes que sigan el tratamiento. Ciertas intervenciones conductuales centradas en el paciente, como el consejo terapéutico, han demostrado mejorar el control de la PA, mientras que la evidencia del entrenamiento o la automonitorización es menos clara.

Barreras económicas

El coste de los medicamentos puede ser una barrera para un tratamiento efectivo. Los pacientes perciben a menudo que las modificaciones del estilo de vida como el seguimiento de la dieta DASH resultan caras, pero el seguimiento de estos

esquemas puede ser logrado con pequeños presupuestos. Los educadores en nutrición dan clases en las escuelas, comunidades y lugares de trabajo sobre presupuestos en alimentación y planificación de comidas. Los médicos deberían animar a sus pacientes a que acudan a dichas clases. El tratamiento nutricional llevado a cabo por dietistas mejora la salud de los pacientes con factores de riesgo como colesterol elevado, diabetes, obesidad u otras enfermedades crónicas³⁸⁶. Debe advertirse a los pacientes de que la mayoría de los cambios en el estilo de vida no tienen coste alguno o incluso pueden hacerles ahorrar dinero (ej. Abandono del tabaco y reducción del consumo de alcohol). Más aún, los efectos benéficos del cambio del estilo de vida pueden llevar a la disminución del coste de la medicación prescrita y del coste del seguro. Un paciente que adopte la dieta DASH puede necesitar menos medicación y ahorrar dinero. Los enfermos deben comprender la importante diferencia entre el precio de la medicación y el coste del no cumplimiento. El precio de la medicación es la cantidad de dinero necesaria para comprarla, y es el coste es el resultado o las consecuencias de la no adherencia a éste tratamiento, que puede resultar en deterioro de la calidad de vida, enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal, ictus, e incluso muerte prematura. La identificación de las personas que puedan ayudar al paciente con su seguro y los servicios sociales pueden ser importantes para mejorar la adherencia. La mayoría de las compañías farmacéuticas desarrollan programas especiales que casi siempre son llevados a cabo por sus departamentos de marketing.

Fuentes adicionales de información

Información adicional puede ser obtenida en la página web del NHLBI: <http://nhlbi.nih.gov/>

Esquema usado para la clasificación de la evidencia

Los estudios que aportan las evidencias que apoyan las recomendaciones del presente informe se clasificaron y fueron revisadas por el personal y el comité ejecutivo. El esquema de clasificación es el usado en el Sexto informe del JNC y otros informes del grupo de trabajo del NHBPEP.^{3,4,6,9} Los símbolos se sitúan junto a las citas en las referencias bibliográficas:

M: meta-análisis; uso de métodos estadísticos para combinar los resultados de diversos ensayos clínicos.

RA: Ensayos controlados y randomizados; también conocidos como estudios experimentales.

RE: análisis retrospectivos; también conocidos como ensayos de casos y controles.

F: estudio prospectivo, conocido también como estudios de cohortes, que incluyen los estudios históricos y de seguimiento prospectivo.

X: estudios transversales, conocidos también como estudios de prevalencia.

PR: revisión anterior o posiciones establecidas.

C: intervenciones clínicas (no randomizadas)

National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee Participants

Claude Lenfant, MD (National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Md); George L. Bakris, MD (Rush University Medical Center, Chicago, Ill); Henry R. Black, MD (Rush University Medical Center, Chicago, Ill); Vicki Burt, ScM, RN (National Center for Health Statistics, Hyattsville, Md); Barry L. Carter, PharmD, FCCP (University of Iowa, Iowa City, Iowa); Francis D. Chesley, Jr., MD (Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, Md); Jerome D. Cohen, MD (Saint Louis University School of Medicine, St. Louis, Mo); Pamela J. Colman, DPM (American Podiatric Medical Association, Bethesda, Md); William C. Cushman, MD (Veterans Affairs Medical Center, Memphis, Tenn); Mark J. Cziraky, PharmD, FAHA (Health Core, Inc., Newark, Del); John J. Davis, PAC (American Academy of Physician Assistants, Memphis, Tenn); Keith Copelin Ferdinand, MD, FACC (Heartbeats Life Center, New Orleans, La); Ray W. Gifford, Jr., MD, MS (Cleveland Clinic Foundation, Fountain Hills, Ariz); Michael Glick, DMD (New Jersey Dental School, Newark, NJ); Lee A. Green, MD, MPH (University of Michigan, Ann Arbor, Mich); Stephen Havas, MD, MPH, MS (University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Md); Thomas H. Hostetter, MD (National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, Md); Joseph L. Izzo, Jr., MD (State University of New York at Buffalo School of Medicine, Buffalo, NY); Daniel W. Jones, MD (University of Mississippi Medical Center, Jackson, Miss); Lynn Kirby, RN, NP, COHN (Sanofi-Synthelabo Research, Malvern, Pa); Kathryn M. Kolasa, PhD, RD, LDN (Brody School of Medicine at East Carolina University, Greenville, NC); Stuart Linas, MD (University of Colorado Health Sciences Center, Denver, Colo); William M. Manger, MD, PhD (New York University Medical Center, New York, NY); Edwin C. Marshall, OD, MS, MPH (Indiana University School of Optometry, Bloomington, Ind); Barry J. Materson, MD, MBA (University of Miami, Miami, Fla); Jay Merchant, MHA (Centers for Medicare & Medicaid Services, Washington, DC); Nancy Houston Miller, RN, BSN (Stanford University School of Medicine, Palo Alto, Calif); Marvin Moser, MD (Yale University School of Medicine, Scarsdale, NY); William A. Nickey, DO (Philadelphia College of Osteopathic Medicine, Philadelphia, Pa); Suzanne Oparil, MD (University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Ala); Otelio S. Randall, MD, FACC (Howard University Hospital, Washington, DC); James W. Reed, MD, FACP, FACE (Morehouse School of Medicine, Atlanta, Ga); Edward J. Roccella, PhD, MPH (National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Md); Lee Shaughnessy (National Stroke Association, Englewood, Colo); Sheldon G. Sheps, MD (Mayo Clinic, Rochester, Minn); David B. Snyder, RPH, DDS (Health Resources and Services Administration, Rockville, Md); James R. Sowers, MD, FACP, FACE (SUNY Health Science Center at Brooklyn, Brooklyn, NY); Leonard M. Steiner, MS, OD (Eye Group, Oakhurst, NJ); Ronald Stout, MD, MPH (Procter and Gamble, Mason, Ohio); Rita D. Strickland, EdD, RN (New York Institute of Technology, Springfield Gardens, NY); Carlos Vallbona, MD (Baylor College of Medicine, Houston, TX); Howard S. Weiss, MD, MPH (Georgetown University Medical Center, Washington Hospital Center, Walter Reed Army Medical Center, Washington, DC); Jack P. Whisnant, MD (Mayo Clinic and Mayo Medical School, Rochester, Minn); Laurie Willshire, MPH, RN (American Red Cross, Falls Church, Va); Gerald J. Wilson, MA, MBA (Citizens for Public Action on Blood Pressure and Cholesterol, Inc., Potomac, Md); Mary Winston, EdD, RD (American Heart Association, Dallas, Tex); Jackson T. Wright, Jr., MD, PhD (Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio)

Additional Contributors

Jan N. Basile, MD, FACP (Veterans Administration Hospital, Charleston, SC); James I. Cleeman, MD (National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Md); Darla E. Danford, MPH, DSc (National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Md); Richard A. Dart, MD, FACP, FCCP, FAHA (Marshfield Clinic, Marshfield, Wis); Karen A. Donato, SM, RD (National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Md); Mark E. Dunlap, MD (Louis Stokes Cleveland VA Medical Center, Cleveland, Ohio); Brent M. Egan, MD (Medical University of South Carolina, Charleston, SC); William J. Elliott, MD, PhD (Rush University Medical Center, Chicago, Ill); Bonita E. Falkner, MD (Thomas Jefferson University, Philadelphia, Pa); John M. Flack, MD, MPH (Wayne State University School of Medicine, Detroit, Mich); David Lee Gordon, MD (University of Miami School of Medicine, Miami, Fla); Philip B. Gorelik, MD, MPH, FACP (Rush Medical College, Chicago, Ill); Mary M. Hand, MSPH, RN (National Heart, Lung, and Blood

Institute, Bethesda, Md); Linda A. Hershey, MD, PhD (VA WNY Healthcare System, Buffalo, NY); Norman M. Kaplan, MD (University of Texas Southwestern Medical School at Dallas, Dallas, Tex); Daniel Levy, MD (National Heart, Lung, and Blood Institute, Framingham, Mass); James W. Lohr, MD (VA WNY Healthcare System and SUNY Buffalo, Buffalo, NY); Vasilios Papademetriou, MD, FACP, FACC (Veterans Affairs Medical Center, Washington, DC); Thomas G. Pickering, MD, DPhil (Mount Sinai Medical Center, New York, NY); Ileana L. Pin'a, MD, FACC (University Hospitals of Cleveland, Cleveland, Ohio); L. Michael Prisant, MD, FACC, FACP (Medical College of Georgia, Augusta, Ga); Clive Rosendorff, MD, PhD, FRCP (Veterans Affairs Medical Center, Bronx, NY); Virend K. Somers, MD, PhD (Mayo Clinic and Mayo Foundation, Rochester, Minn); Ray Townsend, MD (University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, Pa); Humberto Vidaillet, MD (Marshfield Clinic, Marshfield, Wis); Donald G. Vidt, MD (Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio); William White, MD (The University of Connecticut Health Center, Farmington, Conn)

Staff

Joanne Karimbakas, MS, RD (American Institutes for Research Health Program, Silver Spring, Md).

The National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP) Coordinating Committee Member Organizations

American Academy of Family Physicians; American Academy of Neurology; American Academy of Ophthalmology; American Academy of Physician Assistants; American Association of Occupational Health Nurses; American College of Cardiology; American College of Chest Physicians; American College of Occupational and Environmental

Medicine; American College of Physicians-American Society of Internal Medicine; American College of Preventive Medicine; American Dental Association; American Diabetes Association;

American Dietetic Association; American Heart Association; American Hospital Association; American Medical Association; American Nurses Association; American Optometric Association; American Osteopathic Association; American Pharmaceutical

Association; American Podiatric Medical Association; American Public Health Association; American Red Cross; American Society of Health-System Pharmacists; American Society of Hypertension; American Society of Nephrology; Association of Black Cardiologists; Citizens for Public Action on High Blood Pressure and Cholesterol, Inc.; Hypertension Education Foundation, Inc.; International Society on Hypertension in Blacks; National Black Nurses Association, Inc.; National Hypertension Association, Inc.; National Kidney Foundation, Inc.; National Medical Association; National Optometric Association; National Stroke Association;

NHLBI Ad Hoc Committee on Minority Populations; Society for Nutrition Education; The Society of Geriatric Cardiology. **Federal Agencies:** Agency for Health Care Research and Quality; Centers for Medicare and Medicaid Services; Department of Veterans Affairs; Health Resources and Services Administration; National Center for Health Statistics; National Heart, Lung, and Blood Institute; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.

Acknowledgments

This work was supported entirely by the National Heart, Lung, and Blood Institute. We appreciate the assistance by Carol Creech, MILS, and Gabrielle Gessner (American Institutes for Research Health Program, Silver Spring, Md).

Referencias Bibliográficas

1. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1991. *Hypertension*. 1995;25:305–313. X
2. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988–2000. *JAMA*. 2003; 290:199–206. X
3. World Health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2002. <http://www.who.int/whr/2002>.
4. JNC 6. National High Blood Pressure Education Program. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med*. 1997; 157:2413–2446. PR
5. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 Report. *JAMA*. 2003;289:2560–2572. PR
6. U. S. Department of Health and Human Services, National Heart, Lung, and Blood Institute. National High Blood Pressure Education Program. Available at: <http://www.nhlbi.nih.gov/about/nhbpep/index.htm>. Accessed November, 2003.
7. National High Blood Pressure Education Program. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183: S1–S22. PR
8. Roccella E, Kaplan N. Interpretation and evaluation of clinical guidelines. In: Izzo JL Jr, Black HR (eds). *Hypertension Primer: The Essentials of High Blood Pressure: Basic Science, Population Science, and Clinical Management*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. pp. 126–127. PR
9. Sheps SG, Roccella EJ. Reflections on the sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Curr Hypertens Rep*. 1999;1: 342–345. PR
10. Whelton PK, He J, Appel LJ, Cutler JA, Havas S, Kotchen TA, et al. Primary prevention of hypertension: Clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. *JAMA*. 2002;288:1882–1888. PR
11. Last JM, Abramson JH. *A Dictionary of Epidemiology*. 3rd ed. New York, NY: Oxford University Press; 1995.
12. Shaughnessy AF, Slawson DC, Bennett JH. Becoming an information master: a guidebook to the medical information jungle. *J Fam Pract*. 1994;39:489–499. PR
13. Slawson DC, Shaughnessy AF. Obtaining useful information from expert based sources. *BMJ*. 1997;314:947–949. PR
14. Delbecq A, Van de Ven A, Gustafson D. *Group Techniques for Program Planning: A Guide to Nominal Group and Delphi Process*. Glenview, IL: Scott, Foresman; 1975. PR
15. Franklin SS, Gustin W, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1997;96:308–315. X
16. Vasani RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA*. 2002;287:1003–1010. F
17. Vasani RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in nonhypertensive participants in the Framingham Heart Study: A cohort study. *Lancet*. 2001; 358:1682–1686. F
18. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Prospective Studies Collaboration. *Lancet*. 2002;360:1903–1913. M
19. Vasani RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2001;345:1291–1297. F
20. Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation*. 1991;83:356–362.
21. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood

- Cholesterol in Adults. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III): final report. *Circulation*. 2002;106:3143-3421. PR
22. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2001; 103:1245-1249. F
23. Kostis JB, Davis BR, Cutler J, Grimm RH Jr, Berge KG, Cohen JD, et al. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group. *JAMA*. 1997;278:212-216. RA
24. 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. RA
25. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *JAMA*. 1999;282:539-546. RA
26. Hyman DJ, Pavlik VN. Characteristics of patients with uncontrolled hypertension in the United States. *N Engl J Med*. 2001;345:479-486. X
27. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, O'Donnell CJ, Roccella EJ, Levy D. Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community. *Hypertension*. 2000;36:594-599. F
28. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH, et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2002;4:393-404. RA
29. Black HR, Elliott WJ, Neaton JD, Grandits G, Grambsch P, Grimm R, et al. Baseline characteristics and early blood pressure control in the CONVINCE trial. *Hypertension*. 2001;37:12-18. RA
30. Hyman DJ, Pavlik VN, Vallbona C. Physician role in lack of awareness and control of hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2000;2: 324-330. X
31. Berlowitz DR, Ash AS, Hickey EC, Friedman RH, Glickman M, Kader B, et al. Inadequate management of blood pressure in a hypertensive population. *N Engl J Med*. 1998;339:1957-1963.
32. Stamler J, Stamler R, Neaton JD, Wentworth D, Daviglus ML, Garside D, et al. Low risk-factor profile and long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality and life expectancy: findings for 5 large cohorts of young adult and middle-aged men and women. *JAMA*. 1999; 282:2012-2018. F
33. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA*. 2002;288:1723-1727. X
34. Cleveland LE, Goldman JD, Borrud LG. Data tables: results from USDA's 1994 continuing survey of food intakes by individuals and 1994 diet and health knowledge survey. Riverdale, MD: Agricultural Research Service, US Department of Agriculture. 1996. <http://www.barc.usda.gov/bhnrc/foodsurvey/pdf/Tbs1994.pdf>
35. James WP, Ralph A, Sanchez-Castillo CP. The dominance of salt in manufactured food in the sodium intake of affluent societies. *Lancet*. 1987;1:426-429.
36. U S Department of Health and Human Services. Physical activity and health: a report of the Surgeon General. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. 1996. <http://www.cdc.gov/nccdphp/sgr/contents.htm> PR
37. Division of Adult and Community Health, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Centers for Disease Control and Prevention. 5 a day surveillance: behavioral risk factor surveillance system online prevalence data, 1995-2000. Available at: <http://apps.nccd.cdc.gov/5ADaySurveillance/>. Accessed November, 2003.
38. Stamler R. Implications of the INTERSALT study. *Hypertension*. 1991; 17:116-120.
39. American Public Health Association. 2002-4 Reducing sodium content in the American diet. *Association News*. 2002;5-6.
40. National High Blood Pressure Education Program. Summary report: the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee meeting. Bethesda, MD: National High Blood Pressure Education Program, National Heart, Lung, and Blood Institute; 2002. pp. 1-37. http://www.nhlbi.nih.gov/about/nhbpep/nhbpep_abs.htm
41. Office of Disease Prevention and Health Promotion, US Department of Health and Human Services. Healthy People 2010. Available at: <http://www.healthypeople.gov/>. Accessed November, 2003.
42. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Facts about the DASH eating plan. Available at <http://www.nhlbi.nih.gov/health/public/heart/hbp/dash/index.htm>. Accessed November, 2003.
43. National Heart, Lung, and Blood Institute. Your guide to lowering high blood pressure. Available at <http://www.nhlbi.nih.gov/hbp/index.html>. Accessed November, 2003.
44. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, National High Blood Pressure Education Program. National High Blood Pressure Education Month. Available at: http://hin.nhlbi.nih.gov/nhbpep_kit/. Accessed November, 2003.
45. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. The heart truth: a national awareness campaign for women about heart disease. Available at: <http://www.nhlbi.nih.gov/health/hearttruth/index.htm>. Accessed November, 2003.
46. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, Office of Prevention, Education, and Control. Mobilizing African American communities to address disparities in cardiovascular health: The Baltimore City Health Partnership Strategy Development Workshop. Summary report. Available at: http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/heart/other/balt_rpt.htm. Accessed November, 2003.
47. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. NHLBI Healthy People 2010 Gateway. Available at: <http://hin.nhlbi.nih.gov/>. Accessed November, 2003.
48. National Heart, Lung, and Blood Institute. Cardiovascular disease enhanced dissemination and utilization centers (EDUCs) awardees. Available at: <http://hin.nhlbi.nih.gov/educs/awardees.htm>. Accessed November, 2003.
49. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Hearts N' Parks. Available at: http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/heart/obesity/hrt_n_pk/index.htm. Accessed November, 2003.
50. National Institutes of Health. Healthbeat radio network. Available at: <http://radiospace.com/healthbeat.htm>. Accessed November, 2003.
51. National Heart, Lung, and Blood Institute. Salud para su Corazo'n (For the Health of Your Heart). Available at: <http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/heart/latino/salud.htm>. Accessed November, 2003.
52. National Institutes of Health. Mad as a hatter? Join our campaign for a mercury free NIH. Available at: <http://www.nih.gov/od/ors/ds/monercury/>. Accessed November, 2003.
53. Jones DW, Appel LJ, Sheps SG, Roccella EJ, Lenfant C. Measuring blood pressure accurately: new and persistent challenges. *JAMA*. 2003; 289:1027-1030. PR
54. Working Meeting on Blood Pressure Measurement: Summary Report. Available at: <http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/heart/hbp/pmeasu.pdf>. Accessed November, 2003.
55. Canzanello VJ, Jensen PL, Schwartz GL. Are aneroid sphygmomanometers accurate in hospital and clinic settings? *Arch Intern Med*. 2001;161:729-731. PR
56. Perloff D, Grim C, Flack J, Frohlich ED, Hill M, McDonald M, et al. Human blood pressure determination by sphygmomanometry. *Circulation*. 1993;88:2460-2470. PR
57. Gerin W, Schwartz AR, Schwartz JE, Pickering TG, Davidson KW, Bress J, et al. Limitations of current validation protocols for home blood pressure monitors for individual patients. *Blood Press Monit*. 2002;7: 313-318.
58. World Hypertension League. Measuring your blood pressure. Available at: <http://www.mco.edu/org/whl/bloodpre.html>. Accessed November, 2003.
59. Pickering T. Recommendations for the use of home (self) and ambulatory blood pressure monitoring. American Society of Hypertension Ad Hoc Panel. *Am J Hypertens*. 1996;9:1-11. PR
60. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshide S, Hoshide Y, Morinari M, et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation*. 2003;107:1401-1406. F
61. Pickering TG, Coats A, Mallion JM, Manciga G, Verdecchia P. Blood Pressure Monitoring. Task force V: White-coat hypertension. *Blood Press Monit*. 1999;4:333-341. PR

62. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure: current evidence and clinical implications. *Hypertension*. 2000;35:844–851. PR
63. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure **1244 Hypertension December 2003** recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med*. 2003; 348:2407–2415. F
64. Gillman MW, Kannel WB, Belanger A, D'Agostino RB. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study. *Am Heart J*. 1993;125:1148–1154. F
65. Tsuji H, Venditti FJ Jr, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, et al. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1994;90:878–883. F
66. GFR /1.73 M2 by MDRD (SUN and SAlb) Calculator. Available at: <http://www.hdcn.com/calcul/gfr.htm>. Accessed November, 2003.
67. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med*. 2001;134:629–636. RA
68. Beddhu S, Allen-Brady K, Cheung AK, Horne BD, Bair T, Muhlestein JB, et al. Impact of renal failure on the risk of myocardial infarction and death. *Kidney Int*. 2002;62:1776–1783. RE
69. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999;130:461–470. X
70. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K. Arterial hypertension, microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease. *Hypertension*. 2000;35:898–903. X
71. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA*. 2001;286: 421–426. F
72. Garg JP, Bakris GL. Microalbuminuria: marker of vascular dysfunction, risk factor for cardiovascular disease. *Vasc Med*. 2002;7:35–43. PR
73. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2002;347: 1557–1565. F
74. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000;342:836–843. F
75. Boden-Albala B, Sacco RL. Lifestyle factors and stroke risk: exercise, alcohol, diet, obesity, smoking, drug use, and stress. *Curr Atheroscler Rep*. 2000;2:160–166. PR
76. Parsons DS, Reaveley DA, Pavitt DV, Brown EA. Relationship of renal function to homocysteine and lipoprotein(a) levels: the frequency of the combination of both risk factors in chronic renal impairment. *Am J Kidney Dis*. 2002;40:916–923. C
77. Manger WM, Gifford RW. Pheochromocytoma. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2002;4:62–72.
78. Textor SC. Revascularization in atherosclerotic renal artery disease. *Kidney Int*. 1998;53:799–811.
79. Pohl MA. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. In: Wilcox CS (ed): *Atlas of Diseases of the Kidney*. Philadelphia, PA: Developed by Current Medicine, Inc.; 1999.
80. Biglieri EG. Primary aldosteronism. *Curr Ther Endocrinol Metab*. 1997; 6:170–172.
81. National High Blood Pressure Education Program Working Group. 1995 update of the working group reports on chronic renal failure and renovascular hypertension. *Arch Intern Med*. 1996;156:1938–1947. PR
82. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell*. 2001;104:545–556. PR
83. Bray MS, Li L, Turner ST, Kardia SL, Boerwinkle E. Association and linkage analysis of the alpha-adducin gene and blood pressure. *Am J Hypertens*. 2000;13:699–703. F
84. Beeks E, Janssen RG, Kroon AA, Keulen ET, Geurts JM, de Leeuw PW, et al. Association between the alpha-adducin Gly460Trp polymorphism and systolic blood pressure in familial combined hyperlipidemia. *Am J Hypertens*. 2001;14:1185–1190. C
85. Psaty BM, Smith NL, Heckbert SR, Vos HL, Lemaitre RN, Reiner AP, et al. Diuretic therapy, the alpha-adducin gene variant, and the risk of myocardial infarction or stroke in persons with treated hypertension. *JAMA*. 2002;287:1680–1689. RE
86. Cooper-DeHoff RM, Bristol HA, Pepine CJ. Ethnic differences in systolic blood pressure control in hypertensive patients with coronary artery disease. *Am J Hypertens*. 2003;16:27A.
87. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998;351:1755–1762. RA
88. American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:S80–S82. PR
89. National Kidney Foundation Guideline. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:S1–S246. PR
90. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet*. 2000;356: 1955–1964. M
91. Ogden LG, He J, Lydick E, Whelton PK. Long-term absolute benefit of lowering blood pressure in hypertensive patients according to the JNC VI risk stratification. *Hypertension*. 2000;35:539–543. X
92. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high normal blood pressure. The Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Arch Intern Med*. 1997;157:657–667. RA
93. He J, Whelton PK, Appel LJ, Charleston J, Klag MJ. Long-term effects of weight loss and dietary sodium reduction on incidence of hypertension. *Hypertension*. 2000;35:544–549. F
94. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 2001;344: 3–10. RA
95. Vollmer WM, Sacks FM, Ard J, Appel LJ, Bray GA, Simons-Morton DG, et al. Effects of diet and sodium intake on blood pressure: subgroup analysis of the DASH-sodium trial. *Ann Intern Med*. 2001;135: 1019–1028. RA
96. Chobanian AV, Hill M. National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on Sodium and Blood Pressure: a critical review of current scientific evidence. *Hypertension*. 2000;35:858–863. PR
97. Kelley GA, Kelley KS. Progressive resistance exercise and resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2000;35:838–843. M
98. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 2002;136:493–503. M
99. Xin X, He J, Frontini MG, Ogden LG, Motsamai OI, Whelton PK. Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2001;38:1112–1117. M
100. Appel LJ, Champagne CM, Harsha DW, Cooper LS, Obarzanek E, Elmer PJ, et al. Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial. Writing Group of the PREMIER Collaborative Research Group. *JAMA*. 2003; 289:2083–2093. RA
101. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB, et al. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA*. 2003;289: 2073–2082. RA
102. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beavers G, Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359:995–1003. RA
103. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, Massie BM, Freis ED, Kochar MS, et al. Single-drug therapy for hypertension in men: a comparison of six antihypertensive agents with placebo. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *N Engl J Med*. 1993;328:914–921. RA
104. Cutler JA, MacMahon SW, Furberg CD. Controlled clinical trials of drug treatment for hypertension: a review. *Hypertension*. 1989;13: 136–144. PR
105. Collins R, Peto R, Godwin J, MacMahon S. Blood pressure and coronary

- heart disease. *Lancet*. 1990;336:370-371.
106. Chalmers J, Zanchetti A. The 1996 report of a World Health Organization expert committee on hypertension control. *J Hypertens*. 1996;14:929-933. PR
107. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, Koepsell TD, Weiss NS, Heckbert SR, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 1997;277:739-745. M
- Chobanian et al JNC 7 – COMPLETE REPORT 1245**
108. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA*. 2003;289:2534-2544. M
109. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288:2981-2997. RA
110. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342:145-153. RA
111. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358:1033-1041. RA
112. Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GL, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med*. 2003;348:583-592. RA
113. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*. 1997;350:757-764. RA
114. The European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003;362:782-788. RA
115. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet*. 1999;353:611-616. RA
116. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Schersten B, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity: the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet*. 1999;354:1751-1756. RA
117. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet*. 2000;356:359-365. RA
118. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet*. 2000;356:366-372. RA
119. Black HR. The evolution of low-dose diuretic therapy: the lessons from clinical trials. *Am J Med*. 1996;101:47S-52S. PR
120. Materson BJ, Cushman WC, Goldstein G, Reda DJ, Freis ED, Ramirez EA, et al. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Treatment of hypertension in the elderly. I: blood pressure and clinical changes. Results of a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Hypertension*. 1990;15:348-360.
121. Siscovick DS, Raghunathan TE, Psaty BM, Koepsell TD, Wicklund KG, Lin X, et al. Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. *N Engl J Med*. 1994;330:1852-1857. RE
122. Flack JM, Cushman WC. Evidence for the efficacy of low-dose diuretic monotherapy. *Am J Med*. 1996;101:53S-60S. PR
123. Grimm RH Jr, Grandits GA, Prineas RJ, McDonald RH, Lewis CE, Flack JM, et al. Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Hypertension*. 1997;29:8-14. RA
124. Moser M. Why are physicians not prescribing diuretics more frequently in the management of hypertension? *JAMA*. 1998;279:1813-1816.
125. Lakshman MR, Reda DJ, Materson BJ, Cushman WC, Freis ED. Diuretics and beta-blockers do not have adverse effects at 1 year on plasma lipid and lipoprotein profiles in men with hypertension. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *Arch Intern Med*. 1999;159:551-558. RA
126. Franse LV, Pahor M, Di Bari M, Somes GW, Cushman WC, Applegate WB. Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly program. *Hypertension*. 2000;35:1025-1030. RA
127. Papademetriou V, Burris JF, Notargiacomo A, Fletcher RD, Freis ED. Thiazide therapy is not a cause of arrhythmia in patients with systemic hypertension. *Arch Intern Med*. 1988;148:1272-1276. C
128. Psaty BM, Manolio TA, Smith NL, Heckbert SR, Gottdiener JS, Burke GL, et al. Time trends in high blood pressure control and the use of antihypertensive medications in older adults: The Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med*. 2002;162:2325-2332. X
129. Sica DA. Rationale for fixed-dose combinations in the treatment of hypertension: the cycle repeats. *Drugs*. 2002;62:443-462. PR
130. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ*. 2003;326:1427-1434. M
131. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71-86. RA
132. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, et al. ACC/AHA Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation; endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2001;104:2996-3007. PR
133. Tepper D. Frontiers in congestive heart failure: effect of Metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *Congest Heart Fail*. 1999;5:184-185. RA
134. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacs P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344:1651-1658. RA
135. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of betablockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation*. 1994;90:1765-1773. RA
136. 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. RA
137. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet*. 1993;342:821-828. RA
138. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333:1670-1676. RA
139. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. The Valsartan Heart Failure Trial Investigators. *N Engl J Med*. 2001;345:1667-1675. RA
140. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341:709-717. RA
141. McMurray J, Ostergren J, Pfeffer M, Swedberg K, Granger C, Yusuf S, et al. Clinical features and contemporary management of patients with low and preserved ejection fraction heart failure: baseline characteristics of patients in the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur J Heart Fail*. 2003;5:261-270.
142. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task

- Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:159–168. PR
143. _-Blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I: mortality results. *JAMA*. 1982;247:1707–1714. RA
144. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left **1246 Hypertension December 2003** ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med*. 1992;327:669–677. RA
145. The Capricorn Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: The CAPRICORN randomised trial. *Lancet*. 2001;357:1385–1390. RA
146. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003; 348:1309–1321.
147. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli F, et al. for the INVEST Investigators. A calcium antagonist versus a noncalcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290:2805–2816.
148. UKPDS 39. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 1998;317: 713–720. RA
149. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med*. 1993;329:1456–1462. RA
150. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001; 345:861–869. RA
151. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345:851–860. RA
152. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet*. 1997;349:1857–1863. RA
153. Wright JT Jr, Agodoa L, Contreras G, Greene T, Douglas JG, Lash J, et al. Successful blood pressure control in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension. *Arch Intern Med*. 2002;162: 1636–1643. RA
154. Rosendorff C. Treatment of hypertension patients with ischemic heart disease. In: Izzo JL Jr, Black HR (eds): *Hypertension Primer: The Essentials of High Blood Pressure: Basic Science, Population Science, and Clinical Management*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. pp. 456–459. PR
155. Somes GW, Pahor M, Shorr RI, Cushman WC, Applegate WB. The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med*. 1999;159:2004–2009. RA
156. Chrysant GS, Oparil S. Treatment of hypertension in the patient with cardiovascular disease. In: Antman EM (ed): *Cardiovascular Therapeutics: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2001. pp. 768–795. PR
157. Senni M, Redfield MM. Heart failure with preserved systolic function. A different natural history? *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:1277–1282. PR
158. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347:1397–1402. F
159. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics—2003 update. Dallas, TX: American Heart Association; 2002.
160. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 1997;336: 525–533. RA
161. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Nelson DE, Engelgau MM, Vinicor F, et al. Diabetes trends in the U S: 1990–1998. *Diabetes Care*. 2000;23:1278–1283. X
162. Prevalence of Diabetes and Impaired Fasting Glucose in Adults—United States, 1999–2000. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2003;52: 833–837.
163. Collins AJ, Kasiske B, Herzog C, Chen S-C, Everson S, Constantini E, et al. Excerpts from the United States Renal Data System 2001 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2001;38:S7–S247.
164. American Diabetes Association. Diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 2002;25:S85–S89. PR
165. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis*. 2000;36:646–661. PR
166. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339:229–234. F
167. Assman G, Cullen P, Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM): results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J*. 1998;19:A2–A11. F
168. Fagan TC, Sowers J. Type 2 diabetes mellitus: greater cardiovascular risks and greater benefits of therapy. *Arch Intern Med*. 1999;159: 1033–1034.
169. Davis TM, Millns H, Stratton IM, Holman RR, Turner RC. Risk factors for stroke in type 2 diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 29. *Arch Intern Med*. 1999;159:1097–1103. RA
170. Grundy SM, Benjamin EJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 1999; 100:1134–1146. PR
171. Sowers JR, Haffner S. Treatment of cardiovascular and renal risk factors in the diabetic hypertensive. *Hypertension*. 2002;40:781–788.
172. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N Engl J Med*. 2000;342: 905–912. F
173. Sowers JR, Bakris GL. Antihypertensive therapy and the risk of type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2000;342:969–970.
174. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:412–419. RA
175. UKPDS 38. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 1998;317:703–713. RA
176. Goldstein LB, Adams R, Becker K, Furberg CD, Gorelick PB, Hademenos G, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Circulation*. 2001;103:163–182. PR
177. Maki DD, Ma JZ, Louis TA, Kasiske BL. Long-term effects of antihypertensive agents on proteinuria and renal function. *Arch Intern Med*. 1995;155:1073–1080. M
178. Nelson RG, Bennett PH, Beck GJ, Tan M, Knowler WC, Mitch WE, et al. Development and progression of renal disease in Pima Indians with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetic Renal Disease Study Group. *N Engl J Med*. 1996;335:1636–1642. C
179. Kohner EM, Aldington SJ, Stratton IM, Manley SE, Holman RR, Matthews DR, et al. United Kingdom Prospective Diabetes Study, 30: diabetic retinopathy at diagnosis of non-insulin-dependent diabetes mellitus and associated risk factors. *Arch Ophthalmol*. 1998;116: 297–303. RA
180. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1999;340:677–684. RA
181. Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenenti P. Clinical practice: nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2002;346:1145–1151.
182. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Hommel E, Mathiesen ER, Svendsen PA. Effect of antihypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy. *BMJ (Clin Res Ed)*. 1987;294:1443–1447. F
183. Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH, Jerums G, Parving HH, Passa P, et al. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet*. 1995;346:1080–1084. PR

184. Sowers JR, Reed J. 1999 clinical advisory: treatment of hypertension and diabetes. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2000;2:132-133. PR
185. Weinberger MH. Blood pressure and metabolic responses to hydrochlorothiazide, captopril, and the combination in black and white mild-to-moderate hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1985;7: S52-S55. RA
186. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet*. 2000;355:253-259. RA
- Chobanian et al JNC 7 – COMPLETE REPORT 1247**
187. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beveers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359: 1004-1010. RA
188. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med*. 1998;338:645-652. RA
189. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int*. 2002;61:1086-1097. RA
190. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, MacLeod B, Salem DN, Griffith JL, et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41:47-55. F
191. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation*. 2002;106:1777-1782. F
192. Franklin SS, Jacobs MJ, Wong ND, L'Italiani GJ, Lapuerta P. Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives: analysis based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. *Hypertension*. 2001;37:869-874. X
193. Coresh J, Wei GL, McQuillan G, Brancati FL, Levey AS, Jones C, et al. Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med*. 2001;161: 1207-1216. X
194. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med*. 2001;135:73-87. M
195. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2003;139:244-252. M
196. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA*. 2002;288:2421-2431. RA
197. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, Woodward M, Neal B, MacMahon S, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med*. 2003;163:1069-1075. RA
198. Adams HP Jr, Adams RJ, Brott T, del Zoppo GJ, Furlan A, Goldstein LB, et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: a scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke*. 2003;34:1056-1083. PR
199. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333:1581-1587. RA
200. Cooper R, Rotimi C. Hypertension in blacks. *Am J Hypertens*. 1997;10: 804-812. PR
201. National Heart, Lung, and Blood Institute. *Strong Heart Study Data Book: A Report to American Indians Communities*. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. NIH Publication No. 01-3285, 2001. pp. 19. http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/shs_db.pdf
202. Crespo CJ, Loria CM, Burt VL. Hypertension and other cardiovascular disease risk factors among Mexican Americans, Cuban Americans, and Puerto Ricans from the Hispanic Health and Nutrition Examination Survey. *Public Health Rep*. 1996;111:7-10.
203. Douglas JG, Bakris GL, Epstein M, Ferdinand KC, Ferrario C, Flack JM, et al. Management of high blood pressure in African Americans: consensus statement of the Hypertension in African Americans Working Group of the International Society on Hypertension in Blacks. *Arch Intern Med*. 2003;163:525-541. PR
204. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Persistence of reduction in blood pressure and mortality of participants in the Hypertension Detection and Follow-up Program. *JAMA*. 1988; 259:2113-2122. F
205. U S Department of Health and Human Services. Understanding and improving health and objectives for improving health. *Healthy People 2010*. Washington, DC: United States Government Printing Office; 2000. pp. 19-31.
206. Jamerson K, DeQuattro V. The impact of ethnicity on response to antihypertensive therapy. *Am J Med*. 1996;101:22S-32S. PR
207. Saunders E, Weir MR, Kong BW, Hollifield J, Gray J, Vertes V, et al. A comparison of the efficacy and safety of a beta-blocker, a calcium channel blocker, and a converting enzyme inhibitor in hypertensive blacks. *Arch Intern Med*. 1990;150:1707-1713. RA
208. Cushman WC, Reda DJ, Perry HM, Williams D, Abdellatif M, Materson BJ. Regional and racial differences in response to antihypertensive medication use in a randomized controlled trial of men with hypertension in the United States. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *Arch Intern Med*. 2000;160:825-831. RA
209. Brown NJ, Ray WA, Snowden M, Griffin MR. Black Americans have an increased rate of angiotensin converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *Clin Pharmacol Ther*. 1996;60:8-13. RE
210. Lawrence J, Stockbridge N, Hung HJM, Chi G. Joint statistical-clinical review: NDA resubmission dated 14 December 2001, including the results of the OCTAVE study, FDA, Center for Drug Evaluation and Research, Division of Cardio-Renal Drug Products. NDA: 21-188 (omapatrilat for hypertension), June 2002. pp. 1-31. http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/briefing/3877B2_03_FDA-Medial-Statistical.doc
211. Elliott WJ. Higher incidence of discontinuation of angiotensin converting enzyme inhibitors due to cough in black subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 1996;60:582-588. X
212. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339:489-497. RE
213. Reaven GM. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev*. 1995;75:473-486. PR
214. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R, et al. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA*. 2003;289: 1799-1804. RA
215. Bastard JP, Pieroni L, Hainque B. Relationship between plasma plasminogen activator inhibitor 1 and insulin resistance. *Diabetes Metab Res Rev*. 2000;16:192-201. PR
216. Kunsch C, Medford RM. Oxidative stress as a regulator of gene expression in the vasculature. *Circ Res*. 1999;85:753-766. PR
217. Facchini FS, Hua NW, Reaven GM, Stoohs RA. Hyperinsulinemia: the missing link among oxidative stress and age-related diseases? *Free Radic Biol Med*. 2000;29:1302-1306.
218. Rowley K, O'Dea K, Best JD. Association of albuminuria and the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep*. 2003;3:80-86. PR
219. Egan BM. Insulin resistance and the sympathetic nervous system. *Curr Hypertens Rep*. 2003;5:247-254. PR
220. Licata G, Scaglione R, Corrao S, Ganguzza A, Mazzola G, Amone S, et al. Heredity and obesity-associated hypertension: impact of hormonal characteristics and left ventricular mass. *J Hypertens*. 1995;13:611-618. C
221. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002;287:356-359. X
222. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med*. 2003;163: 427-436. X
223. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002;288:

2709–2716. F

224. Hsia J, Bittner V, Tripputi M, Howard BV. Metabolic syndrome and coronary angiographic disease progression: the Women's Angiographic Vitamin & Estrogen trial. *Am Heart J*. 2003;146:439–445.

225. Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol*. 2002;156:1070–1077. F

226. Wilson PWF, D'Agostino RB, Parise H, Meigs JB. The metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2002;51:A242. F

1248 Hypertension December 2003

227. National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. *Obes Res*. 1998;6(suppl 2):51S–209S. PR

228. Laaksonen DE, Lakka HM, Salonen JT, Niskanen LK, Rauramaa R, Lakka TA. Low levels of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness predict development of the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2002;25:1612–1618.

229. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. Diabetes Prevention Program Research Group. *N Engl J Med*. 2002;346:393–403. RA

230. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2002;25:S33–S49. PR

231. Field AE, Coakley EH, Must A, Spadano JL, Laird N, Dietz WH, et al. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. *Arch Intern Med*. 2001;161:1581–1586. F

232. Gidding SS, Falkner B. Are we losing the game? Cardiovascular health in minority children. *Ethn Dis*. 2002;12:171–173.

233. Strauss RS, Pollack HA. Epidemic increase in childhood overweight, 1986–1998. *JAMA*. 2001;286:2845–2848. X

234. He J, Ogden LG, Vupputuri S, Bazzano LA, Loria C, Whelton PK. Dietary sodium intake and subsequent risk of cardiovascular disease in overweight adults. *JAMA*. 1999;282:2027–2034. F

235. Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 1999;159:1104–1109. F

236. Lee IM, Rexrode KM, Cook NR, Manson JE, Buring JE. Physical activity and coronary heart disease in women: is "no pain, no gain" passe? *JAMA*. 2001;285:1447–1454. F

237. Gregg EW, Cauley JA, Stone K, Thompson TJ, Bauer DC, Cummings SR, et al. Relationship of changes in physical activity and mortality among older women. *JAMA*. 2003;289:2379–2386. F

238. Stevens J, Cai J, Evenson KR, Thomas R. Fitness and fatness as predictors of mortality from all causes and from cardiovascular disease in men and women in the lipid research clinics study. *Am J Epidemiol*. 2002;156:832–841. F

239. Simons-Morton DG, Hogan P, Dunn AL, Pruitt L, King AC, Levine BD, et al. Characteristics of inactive primary care patients: baseline data from the activity counseling trial. For the Activity Counseling Trial Research Group. *Prev Med*. 2000;31:513–521.

240. Devereux R. Management of hypertensive patients with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction. In: Izzo J Jr, Black H (eds): *Hypertension Primer: The Essentials of High Blood Pressure: Basic Science, Population Science, and Clinical Management*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. pp. 460–463.

241. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*. 1990;322:1561–1566. F

242. Okin PM, Wright JT, Nieminen MS, Jem S, Taylor AL, Phillips R, et al. Ethnic differences in electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy: the LIFE study. For the LIFE Study Investigators. *Am J Hypertens*. 2002;15:663–671.

243. Koren MJ, Mensah GA, Blake J, Laragh JH, Devereux RB. Comparison of left ventricular mass and geometry in black and white patients with essential hypertension. *Am J Hypertens*. 1993;6:815–823.

244. Schmieder RE, Schlaich MP, Klingbeil AU, Martus P. Update on reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension (a meta-analysis of all randomized double-blind studies until December 1996). *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13:564–569. M

245. Liebson PR, Grandits GA, Dianzumba S, Prineas RJ, Grimm RH Jr, Neaton JD, et al. Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Circulation*. 1995;91:698–706. RA

246. Gottdiener JS, Reda DJ, Massie BM, Materson BJ, Williams DW, Anderson RJ. Effect of single-drug therapy on reduction of left ventricular mass in mild to moderate hypertension: comparison of six antihypertensive agents. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *Circulation*. 1997;95:2007–2014. RA

247. Coffman JD. Drug therapy: vasodilator drugs in peripheral vascular disease. *N Engl J Med*. 1979;300:713–717. PR

248. Roberts DH, Tsao Y, McLoughlin GA, Breckenridge A. Placebo-controlled comparison of captopril, atenolol, labetalol, and pindolol in hypertension complicated by intermittent claudication. *Lancet*. 1987;2:650–653. RA

249. Solomon SA, Ramsay LE, Yeo WW, Parnell L, Morris-Jones W. Beta blockade and intermittent claudication: placebo controlled trial of atenolol and nifedipine and their combination. *BMJ*. 1991;303:1100–1104. RA

250. Radack K, Deck C. Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 1991;151:1769–1776. M

251. Haynes WG, Lopez JAG, Mark AL. Treatment of hypertension combined with cardiovascular disease. In: Smith TW (ed): *Cardiovascular Therapeutics: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1996. pp. 503–504. PR

252. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7–22.

253. Olin JW. Treatment of hypertensive patients with peripheral arterial disease. In: Izzo JL Jr, Black HR (eds): *Hypertension Primer: The Essentials of High Blood Pressure: Basic Science, Population Science, and Clinical Management*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. pp. 467–469.

254. Hiatt WR, Regensteiner JG, Hargarten ME, Wolfel EE, Brass EP. Benefit of exercise conditioning for patients with peripheral arterial disease. *Circulation*. 1990;81:602–609.

255. U S. Census Bureau. Persons 65 Years Old and Over—Characteristics by Sex: 1980 to 2000. *Statistical Abstracts of the United States: 2002*. Washington, DC: U S Census Bureau; 2001. pp. 43.

256. Izzo JL Jr, Levy D, Black HR. Clinical Advisory Statement. Importance of systolic blood pressure in older Americans. *Hypertension*. 2000;35:1021–1024. PR

257. Burt VL, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D, Whelton P, et al. Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the adult US population: data from the health examination surveys, 1960 to 1991. Erratum in: *Hypertension*. 1996 May;27:1192. *Hypertension*. 1995;26:60–69. X

258. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet*. 2000;355:865–872. M

259. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, Schron E, Ekblom T, Fagard R, et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. INDANA Group. *Lancet*. 1999;353:793–796. M

260. Jonsson PV, Lipsitz LA, Kelley M, Koestner J. Hypotensive responses to common daily activities in institutionalized elderly. A potential risk for recurrent falls. *Arch Intern Med*. 1990;150:1518–1524. C

261. Spence JD, Sibbald WJ, Cape RD. Pseudohypertension in the elderly. *Clin Sci Mol Med Suppl*. 1978;55:399s–402s. C

262. Nally J Jr. Management of renovascular hypertension. In: Izzo J Jr, Black H (eds): *Hypertension Primer: The Essentials of High Blood Pressure: Basic Science, Population Science, and Clinical Management*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. pp. 500–502.

263. Koch-Weser J. The therapeutic challenge of systolic hypertension. *N Engl J Med*. 1973;289:481–483.

264. Appel LJ, Espeland MA, Easter L, Wilson AC, Folmar S, Lacy CR. Effects of reduced sodium intake on hypertension control in older individuals: results from the Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly (TONE). *Arch Intern Med*. 2001;161:685–693.

265. Masaki KH, Schatz IJ, Burchfiel CM, Sharp DS, Chiu D, Foley D, et al. Orthostatic hypotension predicts mortality in elderly men: the Honolulu Heart Program. *Circulation*. 1998;98:2290-2295. F
266. Mukai S, Lipsitz LA. Orthostatic hypotension. *Clin Geriatr Med*. 2002;18:253-268.
267. Ooi WL, Hossain M, Lipsitz LA. The association between orthostatic hypotension and recurrent falls in nursing home residents. *Am J Med*. 2000;108:106-111.
268. Oster JR, Materson BJ. Pseudohypertension: a diagnostic dilemma. *J Clin Hypertens*. 1986;4:307-313.
269. Staessen JA, Wang J. Blood-pressure lowering for the secondary prevention of stroke. *Lancet*. 2001;358:1026-1027.
270. Di Bari M, Pahor M, Franse LV, Shorr RI, Wan JY, Ferrucci L, et al. Dementia and disability outcomes in large hypertension trials: lessons learned from the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) trial. *Am J Epidemiol*. 2001;153:72-78.
- Chobanian et al JNC 7 – COMPLETE REPORT 1249**
271. Reed DM, Resch JA, Hayashi T, MacLean C, Yano K. A prospective study of cerebral artery atherosclerosis. *Stroke*. 1988;19:820-825. F
272. Furuta A, Ishii N, Nishihara Y, Horie A. Medullary arteries in aging and dementia. *Stroke*. 1991;22:442-446. C
273. Dozono K, Ishii N, Nishihara Y, Horie A. An autopsy study of the incidence of lacunes in relation to age, hypertension, and arteriosclerosis. *Stroke*. 1991;22:993-996. RE
274. Leung SY, Ng TH, Yuen ST, Laufer JJ, Ho FC. Pattern of cerebral atherosclerosis in Hong Kong Chinese: severity in intracranial and extracranial vessels. *Stroke*. 1993;24:779-786. PR
275. Schmidt R, Fazekas F, Koch M, Kapeller P, Augustin M, Offenbacher H, et al. Magnetic resonance imaging cerebral abnormalities and neuropsychological test performance in elderly hypertensive subjects: a case-control study. *Arch Neurol*. 1995;52:905-910. RE
276. Longstreth WT Jr, Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *Stroke*. 1996;27:1274-1282. F
277. Awada A, Omojola MF. Leuko-araiosis and stroke: a case-control study. *Acta Neurol Scand*. 1996;94:415-418. RE
278. Swan GE, DeCarli C, Miller BL, Reed T, Wolf PA, Jack LM, et al. Association of midlife blood pressure to late-life cognitive decline and brain morphology. *Neurology*. 1998;51:986-993. F
279. Koga H, Yuzuriha T, Yao H, Endo K, Hiejima S, Takashima Y, et al. Quantitative MRI findings and cognitive impairment among community dwelling elderly subjects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72:737-741. C
280. Del Bigio MR, Yan HJ, Kozlowski P, Sutherland GR, Peeling J. Serial magnetic resonance imaging of rat brain after induction of renal hypertension. *Stroke*. 1999;30:2440-2447.
281. Awad IA, Johnson PC, Spetzler RF, Hodak JA. Incidental subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging in the elderly, II: postmortem pathological correlations. *Stroke*. 1986;17:1090-1097.
282. Marshall VG, Bradley WG Jr, Marshall CE, Bhoopat T, Rhodes RH. Deep white matter infarction: correlation of MR imaging and histopathologic findings. *Radiology*. 1988;167:517-522. F
283. Estes ML, Chimowitz MI, Awad IA, McMahon JT, Furlan AJ, Ratliff NB. Sclerosing vasculopathy of the central nervous system in nonelderly demented patients. *Arch Neurol*. 1991;48:631-636. RE
284. Chimowitz MI, Estes ML, Furlan AJ, Awad IA. Further observations on the pathology of subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging. *Arch Neurol*. 1992;49:747-752. RE
285. Baloh RW, Vinters HV. White matter lesions and disequilibrium in older people, II: clinicopathologic correlation. *Arch Neurol*. 1995;52:975-981. F
286. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2001;58:1985-1992. PR
287. Glynn RJ, Beckett LA, Hebert LE, Morris MC, Scherr PA, Evans DA. Current and remote blood pressure and cognitive decline. *JAMA*. 1999;281:438-445. F
288. Sacktor N, Gray S, Kawas C, Herbst J, Costa P, Fleg J. Systolic blood pressure within an intermediate range may reduce memory loss in an elderly hypertensive cohort. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1999;12:1-6. F
289. Kivipelto M, Helkala EL, Hanninen T, Laakso MP, Hallikainen M, Alhainen K, et al. Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: a population-based study. *Neurology*. 2001;56:1683-1689. RE
290. Dufouil C, de Kersaint-Gilly A, Besancon V, Levy C, Auffray E, Brunnereau L, et al. Longitudinal study of blood pressure and white matter hyperintensities: the EVA MRI Cohort. *Neurology*. 2001;56:921-926. F
291. Yamaguchi S, Kobayashi S, Okada K, Koide H, Bokura H, Tsuchiya H, et al. Cognitive decline associated with worsening of white matter lesions: a 6-year follow-up study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 1996;6:106-109. F
292. Schmidt R, Fazekas F, Kapeller P, Schmidt H, Hartung HP. MRI white matter hyperintensities: three-year follow-up of the Austrian Stroke Prevention Study. *Neurology*. 1999;53:132-139. F
293. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH, Babarskiene MR, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*. 1998;352:1347-1351. RA
294. Rosenthal T, Oparil S. Hypertension in women. *J Hum Hypertens*. 2000;14:691-704. PR
295. Wolz M, Cutler J, Roccella EJ, Rohde F, Thom T, Burt V. Statement from the National High Blood Pressure Education Program: prevalence of hypertension. *Am J Hypertens*. 2000;13:103-104. X
296. Staessen J, Bulpitt CJ, Fagard R, Lijnen P, Amery A. The influence of menopause on blood pressure. *J Hum Hypertens*. 1989;3:427-433. RA
297. Staessen JA, Ginocchio G, Thijs L, Fagard R. Conventional and ambulatory blood pressure and menopause in a prospective population study. *J Hum Hypertens*. 1997;11:507-514. F
298. Calhoun DA, Oparil S. Gender and blood pressure. In: Izzo JL Jr, Black HR (eds): *Hypertension Primer: The Essentials of High Blood Pressure: Basic Science, Population Science, and Clinical Management*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. pp. 253-257. PR
299. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2002;349:523-534. RA
300. Wassertheil-Smoller S, Anderson G, Psaty BM, Black HR, Manson J, Wong N, et al. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from the Women's Health Initiative. *Hypertension*. 2000;36:780-789.
301. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA*. 1995;273:199-208. RA
302. Chasan-Taber L, Willett WC, Manson JE, Spiegelman D, Hunter DJ, Curhan G, et al. Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation*. 1996;94:483-489. F
303. Gueyffier F, Boutitie F, Boissel JP, Pocock S, Coope J, Cutler J, et al. Effect of antihypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men: a meta-analysis of individual patient data from randomized, controlled trials. The INDANA Investigators. *Ann Intern Med*. 1997;126:761-767. M
304. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, et al. Subgroup and per-protocol analysis of the randomized European Trial on Isolated Systolic Hypertension in the Elderly. *Arch Intern Med*. 1998;158:1681-1691. RA
305. Lewis CE, Grandits A, Flack J, McDonald R, Elmer PJ. Efficacy and tolerance of antihypertensive treatment in men and women with stage 1 diastolic hypertension: results of the Treatment of Mild Hypertension Study. *Arch Intern Med*. 1996;156:377-385. RA
306. Taler SJ. Treatment of pregnant hypertensive patients. In: Izzo JL Jr, Black HR (eds): *Hypertension Primer: The Essentials of High Blood Pressure: Basic Science, Population Science, and Clinical Management*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. pp. 491-493. PR
307. von Dadelszen P, Ornstein MP, Bull SB, Logan AG, Koren G, Magee LA. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet*. 2000;355:87-92. M
308. Buchbinder A, Sibai BM, Caritis S, Macpherson C, Haut J, Lindheimer MD, et al. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186:66-71. RE

309. ACOG Practice Bulletin. Chronic hypertension in pregnancy. ACOG Committee on Practice Bulletins. *Obstet Gynecol.* 2001;98:177-185. PR
310. Sibai BM. Treatment of hypertension in pregnant women. *N Engl J Med.* 1996;335:257-265. PR
311. National High Blood Pressure Education Program. Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents: A working group report from the National High Blood Pressure Education Program. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 1996;98:649-658. PR
312. Calhoun DA. Hypertensive crisis. In: Oparil S, Weber MA (eds): *Hypertension: A Companion to Brenner and Recot's The Kidney.* Philadelphia, PA: WB Saunders Co.; 2000. pp. 715-718. PR
313. Vidt DG. Management of hypertensive urgencies and emergencies. In: Izzo JL Jr, Black HR (eds): *Hypertension Primer: The Essentials of High Blood Pressure.* Dallas, TX: American Heart Association; 1999. pp. 437-440. PR
314. Vidt DG. Emergency room management of hypertensive urgencies and emergencies. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2001;3:158-164. PR
315. Zampaglione B, Pascale C, Marchisio M, Cavallo-Perin P. Hypertensive urgencies and emergencies: prevalence and clinical presentation. *Hypertension.* 1996;27:144-147. X
1250 Hypertension December 2003
316. Bacon CG, Mittleman MA, Kawachi I, Giovannucci E, Glasser DB, Rimm EB. Sexual function in men older than 50 years of age: results from the Health Professionals Follow-Up Study. *Ann Intern Med.* 2003; 139:161-168. F
317. Della Chiesa A, Pfiffner D, Meier B, Hess OM. Sexual activity in hypertensive men. *J Hum Hypertens.* 2003;17:515-521. RA
318. Fogari R, Zoppi A, Poletti L, Marasi G, Mugellini A, Corradi L. Sexual activity in hypertensive men treated with valsartan or carvedilol: a crossover study. *Am J Hypertens.* 2001;14:27-31. RA
319. Kloner RA, Brown M, Prisant LM, Collins M. Effect of sildenafil in patients with erectile dysfunction taking antihypertensive therapy. Sildenafil Study Group. *Am J Hypertens.* 2001;14:70-73. RA
320. Kirby RS. Doxazosin in benign prostatic hyperplasia: effects on blood pressure and urinary flow in normotensive and hypertensive men. *Urology.* 1995;46:182-186. RA
321. Eagle KA, Berger PB, Calkins H, Chaitman BR, Ewy GA, Fleischman KE, et al. ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *Circulation.* 2002;105:1257-1267. PR
322. Mangano DT, Layug EL, Wallace A, Tateo I. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N Engl J Med.* 1996;335:1713-1720. RA
323. Vidt DG. Treatment of hypertensive emergencies and urgencies. In: Izzo JL Jr, Black HR, Goodfriend TL (eds): *Hypertension Primer: The Essentials of High Blood Pressure: Basic Science, Population Science, and Clinical Management.* Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. pp. 452-459. PR
324. Alper A, Calhoun D. Hypertensive emergencies. In: Antman EM (ed): *Cardiovascular Therapeutics: A Companion to Braunwald's Heart Disease.* Philadelphia, PA: WB Saunders Co; 2002. pp. 817-831. PR
325. Bader JD, Bonito AJ, Shugars DA. A systematic review of cardiovascular effects of epinephrine on hypertensive dental patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002;93:647-653. PR
326. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993;328:1230-1235. X
327. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med.* 2000;342:1378-1384. F
328. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA.* 2000;283:1829-1836. X
329. Young T, Peppard P, Palta M, Hla KM, Finn L, Morgan B, et al. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med.* 1997;157:1746-1752. F
330. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure, part I: obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2003;107:1671-1678. PR
331. Dart RA, Gregoire JR, Gutterman DD, Woolf SH. The association of hypertension and secondary cardiovascular disease with sleep-disordered breathing. *Chest.* 2003;123:244-260. M
332. Wolk R, Kara T, Somers VK. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Circulation.* 2003;108:9-12.
333. Morgan BJ. Pathophysiology of sleep apnea. In: Izzo JL Jr, Black H (eds): *Hypertension Primer: The Essentials of High Blood Pressure: Basic Science, Population Science, and Clinical Management.* Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. pp. 156-158. PR
334. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest.* 1995;96:1897-1904.
335. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2002;105:2462-2464. C
336. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Loutsikas A, Lin HM, et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1151-1158. C
337. Punjabi NM, Sorkin JD, Katzel LI, Goldberg AP, Schwartz AR, Smith PL. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:677-682. C
338. Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, Haynes WG, Winnicki M, Accurso V, et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2000;102:2607-2610. C
339. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure: types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation.* 1998;97:2154-2159. F
340. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2003;348: 1233-1241. RA
341. Leung RS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:2147-2165. PR
342. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:19-25. X
343. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation.* 2003;107:2589-2594. F
344. Dyken ME, Somers VK, Yamada T, Ren ZY, Zimmerman MB. Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. *Stroke.* 1996;27:401-407. F
345. Levinson PD, McGarvey ST, Carlisle CC, Eveloff SE, Herbert PN, Millman RP. Adiposity and cardiovascular risk factors in men with obstructive sleep apnea. *Chest.* 1993;103:1336-1342. C
346. Millman RP, Carlisle CC, McGarvey ST, Eveloff SE, Levinson PD. Body fat distribution and sleep apnea severity in women. *Chest.* 1995; 107:362-366. C
347. Newman AB, Nieto FJ, Guidry U, Lind BK, Redline S, Shahar E, et al. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risk factors: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol.* 2001;154:50-59. X
348. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA.* 2000;284:3015-3021. F
349. Phillips BG, Kato M, Narkiewicz K, Choe I, Somers VK. Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000;279:H234-H237. C
350. Chin K, Shimizu K, Nakamura T, Narai N, Masuzaki H, Ogawa Y, et al. Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy. *Circulation.* 1999;100: 706-712. C
351. Kato M, Phillips BG, Sigurdsson G, Narkiewicz K, Pesek CA, Somers VK. Effects of sleep deprivation on neural circulatory control. *Hypertension.* 2000;35:1173-1175. C

352. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet*. 1999;354:1435-1439. C
353. Faccenda JF, Mackay TW, Boon NA, Douglas NJ. Randomized placebo-controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:344-348. RA
354. Somers VK. Management of sleep apnea. In: Izzo JL Jr, Black HR (eds): *Hypertension Primer: The Essentials of High Blood Pressure: Basic Science, Population Science, and Clinical Management*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. pp. 512-516. PR
355. Becker HF, Jerentrup A, Ploch T, Grote L, Penzel T, Sullivan CE, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2003;107:68-73. RA
356. Franklin KA, Nilsson JB, Sahlin C, Naslund U. Sleep apnoea and nocturnal angina. *Lancet*. 1995;345:1085-1087. C
357. Peled N, Abinader EG, Pillar G, Sharif D, Lavie P. Nocturnal ischemic events in patients with obstructive sleep apnea syndrome and ischemic heart disease: effects of continuous positive air pressure treatment. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:1744-1749. C
358. Wang JJ, Mitchell P, Leung H, Rochtchina E, Wong TY, Klein R. Hypertensive retinal vessel wall signs in a general older population: the Blue Mountains Eye Study. *Hypertension*. 2003;42:534-541.
359. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Manolio TA, Hubbard LD, Marino EK, et al. The prevalence and risk factors of retinal microvascular abnormalities in older persons: The Cardiovascular Health Study. *Ophthalmology*. 2003;110:658-666.
360. American Academy of Ophthalmology. *Basic and Clinical Science Course, Section 12, 1999-2000*. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 1999. pp. 68-70.
Chobanian et al JNC 7 - COMPLETE REPORT 1251
361. Textor SC. Hypertension and transplantation. In: Izzo JL Jr, Black HR (eds): *Hypertension Primer: The Essentials of High Blood Pressure: Basic Science, Population Science, and Clinical Management*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. pp. 163-165. PR
362. Canzanello VJ. Management of posttransplant hypertension. In: Izzo JL Jr, Black HR (eds): *Hypertension Primer: The Essentials of High Blood Pressure: Basic Science, Population Science, and Clinical Management*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. pp. 519-522. PR
363. Textor SC. Renal failure related to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Semin Nephrol*. 1997;17:67-76. PR
364. Appel RG, Bleyer AJ, Reavis S, Hansen KJ. Renovascular disease in older patients beginning renal replacement therapy. *Kidney Int*. 1995;48:171-176.
365. Bonelli FS, McKusick MA, Textor SC, Kos PB, Stanson AW, Johnson CM, et al. Renal artery angioplasty: technical results and clinical outcome in 320 patients. *Mayo Clin Proc*. 1995;70:1041-1052. RE
366. Sos TA. Angioplasty for the treatment of azotemia and renovascular hypertension in atherosclerotic renal artery disease. *Circulation*. 1991;83(Suppl 1):1-162-1-166. F
367. Harden PN, MacLeod MJ, Rodger RS, Baxter GM, Connell JM, Dominiczak AF, et al. Effect of renal-artery stenting on progression of renovascular renal failure. *Lancet*. 1997;349:1133-1136. C
368. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1994;121:289-300. M
369. Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med*. 1999;106:13S-24S. PR
370. Whelton A, White WB, Bello AE, Puma JA, Fort JG. Effects of celecoxib and rofecoxib on blood pressure and edema in patients \geq 65 years of age with systemic hypertension and osteoarthritis. *Am J Cardiol*. 2002;90:959-963. RA
371. White WB, Kent J, Taylor A, Verburg KM, Lefkowitz JB, Whelton A. Effects of celecoxib on ambulatory blood pressure in hypertensive patients on ACE inhibitors. *Hypertension*. 2002;39:929-934. RA
372. Whelton A, Fort JG, Puma JA, Normandin D, Bello AE, Verburg KM. Cyclooxygenase-2-specific inhibitors and cardiorenal function: a randomized, controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients. *Am J Ther*. 2001;8:85-95. RA
373. Sowers JR, White WB, Pitt B, Whelton A, Simon L, van Ingen H, et al. Rofecoxib, but not celecoxib or naproxen, increases mean 24-hour systolic blood pressure in treated hypertensive patients with osteoarthritis and type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:320A. RA
374. Barrier PA, Li JT, Jensen NM. Two words to improve physician-patient communication: 'What else?' *Mayo Clin Proc*. 2003;78:211-214. PR
375. Herzlinger RE. *Market-Driven Health Care: Who Wins, Who Loses in the Transformation of America's Largest Service Industry*. Reading, MA: Addison-Wesley Publishing Co; 1997. pp. 65-75, 231.
376. Phillips LS, Branch WT, Cook CB, Doyle JP, El-Kebbi IM, Gallina DL, et al. Clinical inertia. *Ann Intern Med*. 2001;135:825-834.
377. Balas EA, Weingarten S, Garb CT, Blumenthal D, Boren SA, Brown GD. Improving preventive care by prompting physicians. *Arch Intern Med*. 2000;160:301-308. C
378. Boulware LE, Daumit GL, Frick KD, Minkovitz CS, Lawrence RS, Powe NR. An evidence-based review of patient-centered behavioral interventions for hypertension. *Am J Prev Med*. 2001;21:221-232. PR, M
379. Hill MN, Miller NH. Compliance enhancement: a call for multidisciplinary team approaches. *Circulation*. 1996;93:4-6.
380. Maue SK, Rivo ML, Weiss B, Farelly EW, Brower-Stenger S. Effect of a primary care physician-focused, population-based approach to blood pressure control. *Fam Med*. 2002;34:508-513. F
381. Shih SC, Bost JE, Pawlson LG. Standardized health plan reporting in four areas of preventive health care. *Am J Prev Med*. 2003;24:293-300.
382. Betancourt JR, Carrillo JE, Green AR. Hypertension in multicultural and minority populations: linking communication to compliance. *Curr Hypertens Rep*. 1999;1:482-488.
383. Weir MR, Maibach EW, Bakris GL, Black HR, Chawla P, Messerli FH, et al. Implications of a health lifestyle and medication analysis for improving hypertension control. *Arch Intern Med*. 2000;160:481-490. X
384. Emmons KM, Rollnick S. Motivational interviewing in health care settings: opportunities and limitations. *Am J Prev Med*. 2001;20:68-74.
385. Bandura A. *Social Learning Theory*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall; 1977.
386. Pignone MP, Ammerman A, Fernandez L, Orleans CT, Pender N, Woolf S, et al. Counseling to promote a healthy diet in adults: a summary of the evidence for the U. S. Preventive Services Task Force. *Am J Prev Med*. 2003;24:75-92. PR
1252 Hypertension December 2003