

Evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial en España. Documento de consenso



Alejandro de la Sierra^{a,b}, Manuel Gorostidi^a, Rafael Marín^{a,c}, Josep Redón^a, José R. Banegas^a, Pedro Armario^a, Juan García Puig^d, Julio Zarco^e, José L. Llisterri^e, Carlos Sanchís^f, Benjamín Abarca^g, Vicente Palomo^g, Ramón Gomis^h, Alfonso Otero^c, Fernando Villarⁱ, Jesús Honorato^j, Juan Tamargo^j, José M. Lobos^k, Juan Macías-Núñez^l, Antonio Sarría^m, Pedro Aranda^a y Luis M. Ruilope^{a,b}, en representación de:

^aSociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA).

^bAsociación Española para la Prevención del Riesgo Cardiovascular (PRECAR).

^cSociedad Española de Nefrología (SEN); ^dSociedad Española de Medicina Interna (SEMI).

^eSociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN).

^fSociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC).

^gSociedad Española de Medicina General (SEMG).

^hSociedad Española de Diabetes.

ⁱSociedad Española de Arteriosclerosis (SEA).

^jSociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC).

^kComité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC).

^lSociedad Española de Geriatría y Gerontología (SEGG).

^mInstituto de Salud Carlos III. España.

En 2003 la Sociedad Europea de Hipertensión, junto con la Sociedad Europea de Cardiología, publicó una guía clínica sobre la evaluación y el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA)¹, que se ha actualizado en 2007². Las principales directrices contenidas en dicha guía han sido la base de actuación adoptada en España por la Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión (SEH-LELHA) y plasmada en las guías clínicas publicadas en los años 2002 y 2005³⁻⁵. En 2008, tras la nueva actualización europea, la SEH-LELHA ha creído oportuna la publicación en España del presente documento, cuyos objetivos principales son: *a)* buscar en España el máximo consenso posible entre todas las sociedades que intervienen en aspectos relacionados con los pacientes hipertensos o de riesgo cardiovascular, tanto en el ámbito de la atención primaria, donde se evalúa y trata a la mayoría de ellos, como en la atención especializada y hospitalaria, y *b)* adaptar los principios educativos de la guía europea a la realidad española, de forma que se obtenga un documento con una extensión que lo haga a la vez práctico y científicamente válido.

El presente documento es el fruto del consenso de todas estas sociedades y pretende constituir una ayuda para profesionales de todos los ámbitos con responsabilidades en la evaluación y tratamiento del paciente hipertenso y, por tanto, en la prevención global de la enfermedad cardiovascular.

Definición y clasificación de la hipertensión arterial

Aunque la distribución de la presión arterial (PA) en la población y su relación con el riesgo cardiovascular son continuas, la práctica asistencial y la toma individualizada de decisiones requieren una definición operativa. La HTA se define por la presencia mantenida de cifras de PA sistólica

TABLA 1

Clasificación de la presión arterial en adultos

Categoría	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Óptima	< 120	< 80
Normal	120-129	80-84
Normal-alta	130-139	85-89
HTA grado 1	140-159	90-99
HTA grado 2	160-179	100-109
HTA grado 3	≥ 180	≥ 110
HTA sistólica aislada	≥ 140	< 90

HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial; PAD: PA diastólica; PAS: PA sistólica. El diagnóstico de HTA se establecerá tras la comprobación de los valores de PA en 2 o más medidas tomadas en 2 o más ocasiones separadas varias semanas. Cuando la PAS y PAD se encuentren en distintas categorías, se aplicará la categoría superior. La HTA sistólica aislada se clasifica también en grados (1, 2, o 3) según el valor de la PAS.

(PAS) iguales o superiores a 140 mmHg; PA diastólica (PAD) de 90 mmHg o superior, o ambas. No obstante, cifras inferiores a dichos límites no indican necesariamente que no haya riesgo, y en determinados casos puede ser preciso el tratamiento antihipertensivo en personas con cifras por debajo de 140/90 mmHg. En la tabla 1 se recogen las diferentes categorías de PA. Con respecto a la clasificación publicada en la guía de 2003 de las sociedades europeas y las guías 2002 y 2005 de la SEH-LELHA³⁻⁵, la clasificación de la tabla 1 difiere fundamentalmente en que se han eliminado los términos «ligero», «moderado» y «grave» correspondientes a los grados 1, 2 y 3 de HTA. El objetivo de esta eliminación es evitar confusiones con las denominaciones de las categorías de riesgo añadido que se describen más adelante.

Presión arterial sistólica y diastólica

Todas las complicaciones vasculares asociadas a la HTA, entre ellas la enfermedad coronaria, el ictus, la enfermedad arterial periférica, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad renal crónica, están relacionadas tanto con la PAS como con la PAD⁶. No obstante, a partir de los 55 años la relación es mucho más estrecha con la PAS⁷. A partir de esta edad, el aumento desproporcionado de la PAS, que da lugar a un au-

Correspondencia: Dr. A. de la Sierra. Unidad de Hipertensión. Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínic. Villarreal, 170. 08036 Barcelona. España. Correo electrónico: asierra@clinic.ub.es

Recibido el 27-2-2008; aceptado para su publicación el 28-2-2008.

TABLA 2

Estratificación del riesgo para cuantificar el pronóstico (adaptada de la guía 2007 de las Sociedades Europeas de Hipertensión y de Cardiología²)

Otros FR, LOD y enfermedades previas	Presión arterial (mmHg)				
	Normal: PAS = 120-129 o PAD = 80-84	Normal-alta: PAS = 130-139 o PAD = 85-89	Grado 1: PAS = 140-159 o PAD = 90-99	Grado 2: PAS = 160-179 o PAD = 100-109	Grado 3: PAS ≥ 180 o PAD ≥ 110
Sin otros FR	Riesgo de referencia	Riesgo de referencia	Riesgo añadido bajo	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido elevado
1-2 FR	Riesgo añadido bajo	Riesgo añadido bajo	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido muy elevado
≥ 3 FR, SM, LOD o diabetes	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido elevado	Riesgo añadido elevado	Riesgo añadido elevado	Riesgo añadido muy elevado
Enfermedad CV o renal establecida	Riesgo añadido muy elevado	Riesgo añadido muy elevado	Riesgo añadido muy elevado	Riesgo añadido muy elevado	Riesgo añadido muy elevado

CV: cardiovascular; FR: factores de riesgo; LOD: lesión de órgano diana; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; SM: síndrome metabólico. El SM se define por la presencia de al menos 3 de las siguientes situaciones: obesidad abdominal, definida por un perímetro de cintura ≥ 102 cm en varones o ≥ 88 cm en mujeres; triglicéridos ≥ 150 mg/dl o tratamiento farmacológico; colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad ≤ 40 mg/dl en varones o ≤ 50 mg/dl en mujeres o tratamiento farmacológico; cifras de presión arterial ≥ 130/85 mmHg o tratamiento farmacológico; glucemia en ayunas ≥ 100 mg/dl o tratamiento farmacológico. La línea discontinua representa la definición operacional de hipertensión arterial basada en la combinación de cifras de riesgo absoluto.

mento de la presión del pulso (presión del pulso = PAS – PAD), es un reflejo del estado de rigidez de las grandes arterias y también se asocia a un mayor riesgo cardiovascular, aunque no ha podido definirse una cifra de presión del pulso que sirva de frontera entre la normalidad y la enfermedad⁸.

Prevalencia y grado de control de la hipertensión arterial en España

La HTA es muy frecuente. En España su prevalencia en adultos es de aproximadamente un 35%, llegando al 40% en edades medias y al 68% en mayores de 60 años, por lo que afecta a unos 10 millones de personas adultas^{9,10}. Por otro lado, casi otro 35% presenta una PA normal-alta o normal, situación en la que también hay riesgo cardiovascular y muertes relacionadas, además del riesgo de progresión a grados de PA más elevados^{11,12}.

El grado de conocimiento y de tratamiento farmacológico de la HTA en la población general de España es relativamente elevado, pero el control se sitúa en cifras inferiores al 40% y difiere en función del ámbito asistencial y del tipo de encuesta realizada^{9,10,13-15}.

Estratificación y evaluación del riesgo cardiovascular

La valoración del riesgo individual debe llevarse a cabo mediante una estratificación que valore los principales factores que puedan asociarse a las cifras de PA. La valoración del riesgo mediante modelos multifactoriales predice el riesgo global individual de forma más exacta y permite un tratamiento individualizado de la HTA. La información a los pacientes sobre su riesgo cardiovascular puede tener resultados positivos sobre la modificación de dicho riesgo y, en definitiva, sobre la prevención de la enfermedad cardiovascular.

Se han propuesto diversos modelos para estimar el riesgo cardiovascular. En general lo cuantifican en función de la presencia y gravedad de los principales factores individuales, la edad, el sexo, el consumo de tabaco, las cifras de PA y los valores lipídicos. Están basados en estudios epidemiológicos observacionales con un número amplio de individuos. El más conocido es el proporcionado por el estudio de Framingham y calcula el riesgo de episodios coronarios mortales y no mortales¹⁶. En España hay una adaptación de

dicho modelo realizada tras un estudio poblacional en la provincia de Girona¹⁷. El equivalente europeo es el proyecto SCORE, recomendado por la guía europea de prevención cardiovascular en la práctica clínica, que predice el riesgo de mortalidad de causa cardiovascular en función de un análisis de la población de Europa, tiene validez hasta los 65 años y proporciona unas tablas de bajo riesgo aplicables en España^{18,19}. Aunque dichos modelos tienen una irrefutable utilidad predictiva, las Sociedades Europeas de Hipertensión y de Cardiología^{1,2} proponen un modelo semicuantitativo, que parte del concepto de riesgo de referencia, correspondiente a los sujetos con valores normales de PA (PAS: 120-129; PAD: 80-84 mmHg) sin otros factores de riesgo, para introducir la noción de riesgo añadido conforme se producen elevaciones de la PA o se presentan de forma simultánea otros factores de riesgo asociados, lesión de órgano diana o enfermedad cardiovascular o renal establecida. Si bien el nivel de riesgo obtenido mediante dichas tablas es superior al de las escalas de riesgo de Framingham o SCORE, debido fundamentalmente a la introducción de la valoración del daño orgánico subyacente, el sistema es de mayor sencillez y de gran utilidad para la toma de decisiones terapéuticas individualizadas. En la tabla 2 se muestra el sistema de estratificación, y en la tabla 3, la lista de los elementos que influyen en dicha estratificación.

Medida de la presión arterial

Las dificultades para medir la PA derivan de su variabilidad, relacionada sobre todo con la actividad física y mental; de las limitaciones para la exactitud de la medida indirecta, con el propio observador como mayor fuente de inexactitud, y de la reacción de alerta ante la toma de la PA, que en algunos casos puede ser muy importante (fenómeno de bata blanca)^{20,21}.

Medida de la presión arterial en el entorno clínico

La técnica de referencia para la medida de la PA es la determinación de ésta en consulta mediante un esfigmomanómetro de mercurio. Debe realizarse con el paciente en reposo físico y mental. Las condiciones necesarias para garantizar esta situación, junto con las condiciones técnicas, aparecen resumidas en la tabla 4^{1,2,5,20,21}. Su estricto cumplimiento, es-

TABLA 3

Factores que influyen en el pronóstico y que se utilizan para la estratificación del riesgo

Factores de riesgo cardiovascular	Lesión de órgano diana
Valores de PA sistólica y PA diastólica Valores de presión de pulso (en personas mayores de 60 años) Edad (varones > 55 años o mujeres > 65 años) Tabaquismo Dislipemia (colesterol total > 190 mg/dl o > 5 mmol/l, o cLDL > 115 mg/l o > 3 mmol/l, o cHDL < 40 mg/dl o < 1 mmol/l en varones, o < 46 mg/dl o < 1,2 mmol/l en mujeres o triglicéridos > 150 mg/dl o > 1,7 mmol/l) Glucemia en ayunas 100-125 mg/dl o 5,6-6,9 mmol/l Intolerancia oral a la glucosa Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura (varones < 55 años o mujeres < 65 años) Obesidad abdominal (perímetro de cintura > 102 cm en varones o > 88 cm en mujeres)	Hipertrofia ventricular izquierda en ECG (Sokolow-Lyon > 38 mm o Cornell > 2.440 mm/ms) o en ecocardiograma, IMVI en varones \geq 125 g/m ² o en mujeres \geq 110 g/m ² Engrosamiento de la pared carotídea (grosor íntima-media > 0,9 mm) o placa de ateroma Velocidad de la onda de pulso carótida-femoral > 12 m/s Índice tobillo-brazo < 0,9 Aumento ligero de la creatinina plasmática (varones: 1,3 a 1,5 mg/dl o 115-133 μ mol/l; mujeres: 1,2 a 1,4 mg/dl o 107-124 μ mol/l) Disminución del filtrado glomerular estimado (MDRD < 60 ml/min) o del aclaramiento de creatinina (CG < 60 ml/min) Microalbuminuria (30-300 mg/24 h o cociente albúmina/creatinina \geq 22 mg/g en varones o \geq 31 mg/g en mujeres)
Diabetes mellitus	Enfermedad cardiovascular o renal establecidas
Glucemia en ayunas \geq 126 mg/dl o 7,0 mmol/l en medidas repetidas Glucemia posprandial > 198 mg/dl o 11,0 mmol/l	Enfermedad cardíaca Infarto de miocardio Angina de pecho Revascularización coronaria Insuficiencia cardíaca Enfermedad cerebrovascular Ictus isquémico Hemorragia cerebral Accidente isquémico transitorio Enfermedad renal Nefropatía diabética Insuficiencia renal (creatinina plasmática en varones > 1,5 mg/dl o > 133 μ mol/l, o en mujeres > 1,4 mg/dl o > 124 μ mol/l) o proteinuria > 0,3 g/24 h Arteriopatía periférica Retinopatía hipertensiva (hemorragias, exudados o edema de papila)

CG: fórmula de Cockcroft-Gault; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CV: cardiovascular; ECG: electrocardiograma; IMVI: índice de masa del ventrículo izquierdo; MDRD: fórmula abreviada del estudio Modification of Diet in Renal Disease; PA: presión arterial. Adaptada de la guía 2007 de las Sociedades Europeas de Hipertensión y Cardiología².

pecialmente por lo que se refiere al número de medidas efectuadas y al momento de la medición, evitando las horas siguientes a la toma de la medicación antihipertensiva, permite acercar los resultados a los valores obtenidos con medidas fuera de consulta y, por tanto, incrementar la validez de los resultados.

Automedida de la presión arterial en el domicilio

Las cifras obtenidas con la automedida de la PA (AMPA) se relacionan mejor con la afectación de órganos diana y con la morbimortalidad cardiovascular que la medida en la consulta²². El límite de PA normal se establece en valores inferiores a 135/85 mmHg. El clínico debe mantener un papel activo en los pacientes que realizan AMPA recomendando la adquisición de equipos validados y su calibración anual, y aleccionándoles a realizar correctamente la técnica, lo que se debe verificar en la consulta. En internet puede consultarse una lista actualizada de aparatos recomendados²³. En general se considera que la AMPA puede ser útil tanto para el diagnóstico, al permitir la sospecha del fenómeno de bata blanca y la posible indicación de seguimiento o monitorización ambulatoria de la PA (MAPA), como para el seguimiento, ya que proporciona una valoración más adecuada de los valores de la PA. Además, puede mejorar la adherencia^{24,25}.

Seguimiento ambulatorio de la presión arterial

La MAPA proporciona información de gran importancia. Los estimadores medios (PA media de 24 h, PA diurna o PA

nocturna) se relacionan mejor con el pronóstico cardiovascular que la medida en la clínica y, además, permiten diagnosticar y cuantificar el fenómeno de bata blanca. Se acepta que el límite de normalidad para el promedio de valores durante el período de vigilia debe ser inferior a 135/85 mmHg y, para el período de descanso, inferior a 120/70 mmHg²¹. Cuando se realiza la MAPA, se puede clasificar al paciente, respecto a los valores de PA en consulta, en 4 condiciones excluyentes: normotenso verdadero, hipertenso sostenido, hipertenso aislado en consulta o hipertenso aislado ambulatorio. La HTA aislada en consulta (antes HTA de bata blanca) se refiere a pacientes con valores de PA altos sólo en consulta. Su prevalencia, dependiendo de la definición que se utilice, oscila entre el 15 y el 30%²⁶, y su pronóstico es claramente mejor que el de los casos con HTA sostenida, aunque predice el desarrollo futuro de HTA y tiene un mayor riesgo cardiovascular que la presión normal verdadera en el seguimiento a largo plazo²⁷⁻²⁹. La hipertensión aislada ambulatoria o HTA enmascarada se refiere a la presencia de valores elevados en la MAPA durante la actividad, con valores normales de PA en la consulta. Su prevalencia estimada es del 5-10%¹⁴ y se asocia a una mayor lesión de órgano diana incluso en personas jóvenes³⁰. La importancia de este fenómeno radica en que es la situación de peor pronóstico, ya que habitualmente no se detecta y, por lo tanto, no se trata²⁹. Por lo que respecta a los perfiles circadianos, se han descrito 4 patrones de relación porcentual entre la PA de vigilia y de sueño: descenso normal entre un 10 y un 20% (*dipper*); descenso anormal menor del 10% (no *dipper*); descenso mayor del 20% (*dipper* extremo), o aumento (*riser*). El pa-

TABLA 4

Técnica estándar de medida de la presión arterial (PA)

Objetivo	Obtener una medida basal de la PA en reposo psíquico y físico
Condiciones del paciente	
Relajación física	Evitar ejercicio físico previo Reposo durante al menos 5 min antes de la medida Evitar actividad muscular isométrica: sedestación, espalda y brazo apoyados, piernas no cruzadas Evitar medir en casos de malestar, vejiga llena, etc.
Relajación mental	Ambiente en consulta tranquilo y confortable Relajación previa a la medida Reducir la ansiedad o la expectación por pruebas diagnósticas Minimizar la actividad mental, no hablar, no preguntar
Circunstancias que deben evitarse	Consumo de cafeína o tabaco en los 15 min previos Administración reciente de fármacos con efecto sobre la PA (incluidos los antihipertensivos) Medir en pacientes sintomáticos o con agitación psíquica/emocional Tiempo prolongado de espera antes de la visita
Aspectos a considerar	Presencia de reacción de alerta, que sólo será detectable por comparación con medidas fuera de la clínica (AMPA o MAPA) La reacción de alerta es variable (menor con la enfermera que ante el médico; mayor frente a personal no conocido que con el habitual; mayor en especialidades invasivas o quirúrgicas o en área de urgencias)
Condiciones del equipo	
Dispositivo de medida	Esfigmomanómetro de mercurio mantenido de forma adecuada Manómetro aneroides, calibrado en los últimos 6 meses Aparato automático validado y calibrado en el último año
Manguito	Adecuado al tamaño del brazo. La cámara debe cubrir el 80% del perímetro Disponer de manguitos de diferentes tamaños: delgado, normal y obeso Velcro o sistema de cierre que sujete con firmeza Estanqueidad en el sistema de aire
Desarrollo de la medida	
Colocación del manguito	Seleccionar el brazo con PA sistólica más elevada Ajustar sin holgura y sin que comprima Retirar prendas gruesas, evitar enrollarlas de forma que compriman Dejar libre la fosa antecubital, para que no toque el fonendoscopio; los tubos pueden colocarse hacia arriba si se prefiere El centro de la cámara (o la marca del manguito) debe coincidir con la arteria braquial El manguito debe quedar a la altura del corazón, no así el aparato, que debe ser bien visible para el explorador
Técnica	Establecer primero la PA sistólica por palpación de la arterial radial Inflar el manguito 20 mmHg por encima de la PA sistólica estimada Desinflar a ritmo de 2-3 mmHg/s Usar la fase I de Korotkoff para la PA sistólica y la V (desaparición) para la PA diastólica; si no es clara (niños, embarazadas), la fase IV (amortiguación) Si los ruidos son débiles, indicar al paciente que eleve el brazo y que abra y cierre la mano 5-10 veces; después insuflar el manguito rápidamente Ajustar a 2 mmHg, no redondear la cifra a 0 o 5 mmHg
Medidas	Dos medidas como mínimo, promediadas; realizar tomas adicionales si hay cambios > 5 mmHg (hasta 4 tomas que deben promediarse juntas) Para diagnóstico: 3 series de medidas en semanas diferentes Medir en ambos brazos la primera vez; series alternativas si hay diferencias En ancianos hacer una toma en ortostatismo tras 1 min en bipedestación En jóvenes hacer una medida en la pierna para excluir coartación

AMPA: automedida de la PA; MAPA: monitorización ambulatoria de la PA.

trón de descenso normal es el que presenta mejor pronóstico; el resto de patrones se asocian con mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares de forma independiente del valor promedio de PA^{31,32}.

La MAPA realizada durante el tratamiento es capaz igualmente de identificar a los pacientes que presentan resistencia clínica aislada o persistencia de cifras elevadas sólo en consulta (entre el 25 y el 35%) y resistencia ambulatoria aislada o presencia de cifras elevadas sólo en la MAPA (entre el 5 y el 10%)¹⁴, y además indica el pronóstico de estos pacientes³³. Por otro lado, permite apreciar los cambios debidos a la duración del efecto antihipertensivo de los fármacos, lo que facilita el ajuste de las dosis y el momento más oportuno para su administración o ajuste cronoterapéutico³⁴.

En resumen, el diagnóstico de la HTA no debería basarse en todos los casos sólo en la medida de la PA en la consulta. La técnica más perfeccionada es la MAPA, que tiene

una excelente correlación pronóstica y permite descartar la HTA aislada de la consulta. El coste de esta exploración limita su uso indiscriminado. Una alternativa aceptable es la AMPA, aunque deben controlarse la calidad del aparato utilizado y la técnica del paciente.

Evaluación clínica del paciente hipertenso

La evaluación inicial de todo paciente hipertenso debe perseguir 5 objetivos: *a)* determinar si la HTA es sostenida; *b)* establecer si el paciente va a beneficiarse del tratamiento; *c)* identificar la existencia de afectación orgánica especialmente silente; *d)* detectar la coexistencia de otros factores de riesgo vascular, y *e)* descartar la existencia de causas curables de HTA.

La anamnesis debe incluir la antigüedad y evolución de la HTA, la presencia de síntomas de HTA secundaria, la toma

de fármacos o drogas con efecto hipertensivo, así como posibles síntomas de afección de órgano diana, especialmente corazón, cerebro, riñón y grandes vasos. La exploración física debe ir igualmente encaminada a descartar posibles causas secundarias y a evaluar la afectación de órgano diana. Además, debe incluir una medida correcta de la PA, el peso y la estatura, con el cálculo del índice de masa corporal y perímetro de la cintura. En los casos de HTA de grado 3, la exploración física debe incluir un examen del fondo de ojo, con el fin de descartar la presencia de retinopatía grave (exudados, hemorragias o edema de papila), que define la HTA acelerada y que precisa tratamiento inmediato.

Las pruebas complementarias básicas que deben realizarse son: electrocardiograma, creatinina en suero, que debe ir acompañada del cálculo del filtrado glomerular estimado -fórmula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) modificada³⁵- o del aclaramiento de creatinina (fórmula de Cockcroft-Gault)³⁶, sodio y potasio séricos, perfil lipídico (colesterol total, triglicéridos y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad), glucemia en ayunas, ácido úrico, recuento celular sanguíneo, examen básico de orina para detectar la presencia de proteínas, leucocitos o hematíes, y microalbuminuria, mediante el cociente albúmina/creatinina en una muestra de orina aislada³⁷.

Si se detecta una glucemia anómala en ayunas (valores entre 100 y 125 mg/dl), puede ser útil la realización de una prueba de sobrecarga oral a la glucosa³⁸. Otras pruebas de utilidad, aunque de limitada disponibilidad, son el ecocardiograma, la ultrasonografía carotídea, el cálculo de la velocidad de la onda de pulso y el índice tobillo/brazo mediante técnica Doppler. Además, en algunos pacientes puede ser aconsejable realizar pruebas específicas de evaluación más profunda del daño orgánico (cardíaco, cerebral, renal o vascular) o de detección de HTA secundaria (vasculorrenal, renal parenquimatosa, hiperaldosteronismo primario o feocromocitoma). La evaluación clínica y el seguimiento del paciente hipertenso se llevan a cabo en el ámbito de la asistencia primaria. No obstante, en algunas circunstancias (tabla 5) puede ser necesaria la evaluación especializada^{39,40}.

Objetivos del tratamiento antihipertensivo

El objetivo del tratamiento antihipertensivo es doble: por un lado, reducir la mortalidad y la morbilidad cardiovasculares asociadas al aumento de la presión, y por otro, evitar la progresión y conseguir la regresión del daño orgánico subclínico. Para la consecución de dicho objetivo es necesario tratar, además de las cifras de la PA, todos y cada uno de los factores de riesgo asociados.

Objetivos de control de la presión arterial

En la tabla 6 se muestran los objetivos terapéuticos de control. En general, en la población hipertensa se recomienda reducir la PA por debajo de 140/90 mmHg. No obstante, debe tenerse en cuenta que el riesgo cardiovascular residual de los individuos con PA normal-alta sigue siendo superior al de aquéllos con cifras óptimas de PA (< 120/80 mmHg)^{6,41}. Por esta razón, cuando sea posible, habrá que intentar alcanzar valores lo más cercanos posibles a estas cifras óptimas de PA. Esto es especialmente importante en las personas jóvenes, con una mayor esperanza de vida, en los que el beneficio a largo plazo del tratamiento también será mayor.

En pacientes con enfermedad cerebrovascular⁴², cardiovascular⁴³ y renal⁴⁴, y también en diabéticos^{45,46}, la reducción más intensa de la PA protege de forma más adecuada de la

TABLA 5

Criterios de derivación o consulta especializada

Necesidad de tratamiento urgente
HTA acelerada-maligna (HTA de grado 3 con retinopatía de grados III o IV)
HTA muy grave (PA \geq 220/120 mmHg)
Emergencias hipertensivas (ictus, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca)
Sospecha de HTA secundaria (si la causa farmacológica no es evidente)
Datos clínicos o de laboratorio de sospecha
Elevación de la creatinina (\geq 2,00 mg/dl) o descenso del FGe < 30 ml/min/1,73 m ² (< 45 ml/min/1,73 m ² si edad < 70 años) ⁴⁰
Albuminuria/proteinuria > 500 mg/g o hematuria no urológica ⁴⁰
HTA de aparición brusca o empeoramiento rápido
HTA refractaria
HTA en individuos jóvenes (< 30 años)
Hipopotasemia
Dificultades terapéuticas
Intolerancias múltiples
Contraindicaciones múltiples
Falta constante de cumplimiento
Otras situaciones
HTA de extrema variabilidad
HTA de reciente diagnóstico para descartar HTA o clínica aislada*
HTA y embarazo

FGe: filtrado glomerular estimado; HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial. *Cuando no se disponga en asistencia primaria de automedida de la PA o monitorización ambulatoria de la PA para su evaluación.

TABLA 6

Objetivos de presión arterial (PA) en función del riesgo de los individuos y de su esperanza de vida sin complicaciones cardiovasculares

Objetivo general del tratamiento antihipertensivo Para todas las personas > 18 años	PA < 140/90 mmHg*
Pacientes de riesgo alto Diabetes mellitus, enfermedad renal crónica o enfermedad cardiovascular clínica	PA < 130/80 mmHg

*En pacientes menores de 55 años es aconsejable reducir la PA hasta valores inferiores, si es posible cercanos a la PA óptima (120/80 mmHg), siempre que el tratamiento sea bien tolerado.

morbimortalidad cardiovascular, por lo que se recomienda reducir la PA por debajo de 130/80 mmHg.

Beneficio del tratamiento

En ensayos frente a placebo, el tratamiento antihipertensivo disminuye la morbimortalidad cardiovascular tanto en pacientes jóvenes con HTA sistólica y diastólica⁴⁷, como en pacientes de edad avanzada con HTA sistólica aislada⁴⁸. El beneficio es evidente tanto en varones como en mujeres y se ha demostrado con las principales clases terapéuticas de antihipertensivos⁴⁹.

Por lo que respecta a las diferencias entre fármacos antihipertensivos, en los ensayos en que se han comparado éstos entre sí no se han objetivado diferencias importantes entre las distintas formas de tratamiento. Los estudios que han apuntado mayores beneficios con alguno de los grupos farmacológicos se han caracterizado por presentar diferencias en el control de la PA que podrían ser las principales responsables de los distintos grados de protección cardiovascular⁵⁰.

Por lo que se refiere al efecto de los diferentes tipos de tratamiento sobre la lesión de órgano diana y la progresión de la enfermedad, se ha demostrado un efecto más acusado de los inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensi-

TABLA 7

Decisiones terapéuticas para cada categoría de presión arterial y de riesgo (adaptación, con modificaciones, de la guía de 2007 de las Sociedades Europeas de Hipertensión y de Cardiología²)

Otros FR, LOD y enfermedades previas	Presión arterial (mmHg)				
	Normal: PAS = 120-129 o PAD = 80-84	Normal-alta: PAS = 130-139 o PAD = 85-89	Grado 1: PAS = 140-159 o PAD = 90-99	Grado 2: PAS = 160-179 o PAD = 100-109	Grado 3: PAS \geq 180 o PAD \geq 110
Sin otros FR	No intervenir sobre la PA	No intervenir sobre la PA	Cambios en el estilo de vida durante varios meses; después, tratamiento farmacológico si la PA permanece elevada	Cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico	Cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato
1-2 FR	Cambios en el estilo de vida	Cambios en el estilo de vida	Cambios en el estilo de vida durante varias semanas; después, tratamiento farmacológico si la PA permanece elevada	Cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico	Cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato
\geq 3 FR, SM o LOD	Cambios en el estilo de vida	Cambios en el estilo de vida y considerar el tratamiento farmacológico	Cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico	Cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico	Cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato
Diabetes	Cambios en el estilo de vida	Cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico	Cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato	Cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato	Cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato
Enfermedad CV o renal establecida	Cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato	Cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato	Cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato	Cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato	Cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato

CV: cardiovascular; FR: factores de riesgo; LOD: lesión de órgano diana; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; SM: síndrome metabólico.

na (IECA), los antagonistas del calcio y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) sobre la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda⁵¹; un mayor efecto de los antagonistas del calcio para frenar la progresión de la arteriosclerosis carotídea⁵², y un mayor efecto beneficioso de los IECA y sobre todo de los ARA-II sobre la progresión de la enfermedad renal, la disfunción endotelial, el grado de inflamación vascular y la aparición de diabetes o de fibrilación auricular de nuevo diagnóstico⁵³.

¿Cuándo debe iniciarse el tratamiento con fármacos?

La decisión de iniciar un tratamiento antihipertensivo se basa en el grado de elevación de la PA y en el riesgo cardiovascular total. En la tabla 7 se indica qué decisión debe tomarse en cada grupo de pacientes en función de estos parámetros.

En general todos los pacientes con HTA de grado 3 (PAS \geq 180 mmHg, PAD \geq 110 mmHg o ambas) o los pacientes con enfermedad cardiovascular o renal clínicamente evidente deben iniciar el tratamiento antihipertensivo de forma inmediata^{1,2}. El tratamiento farmacológico antihipertensivo debe iniciarse de forma razonablemente rápida en todos los individuos con HTA de grado 2 (PAS \geq 160 mmHg, PAD \geq 100 mmHg o ambas), en los sujetos con HTA de grado 1 (PAS \geq 140 mmHg, PAD \geq 90 mmHg o ambas) considerados de riesgo elevado (\geq 3 factores de riesgo cardiovascular añadidos, síndrome metabólico, lesión de órgano diana o diabetes) y en los pacientes con cifras en la categoría nor-

mal-alta (PAS entre 130 y 139 mmHg, PAD entre 85 y 89 mmHg o ambas) que además sean diabéticos o tengan enfermedad renal crónica. Las personas con HTA de grado 1 de riesgo moderado (con uno o 2 factores de riesgo cardiovascular añadidos) deberían recibir tratamiento farmacológico antihipertensivo si tras varias semanas (6 podría ser un límite aceptable) con modificaciones del estilo de vida no consiguen normalizar sus cifras de PA. Igualmente, en los pacientes con HTA de grado 1 de riesgo bajo (sin otros factores de riesgo añadidos) el tratamiento farmacológico antihipertensivo debería considerarse si después de varios meses (6 podría ser un límite aceptable) con modificaciones del estilo de vida no se consigue normalizar sus cifras de PA. El resto de individuos con PA normal-alta, o aquéllos con PA normal que presenten factores de riesgo añadidos, deben recibir consejos sobre medidas de estilo de vida con el fin de contrarrestar dichos factores y evitar o retrasar la progresión de las cifras de PA hacia categorías más elevadas. No obstante, en los pacientes con PA normal-alta que presenten síndrome metabólico o lesión silente de órgano diana podría considerarse asimismo la posibilidad de iniciar un tratamiento antihipertensivo si las modificaciones del estilo de vida no consiguen corregir las alteraciones presentes².

Tratamiento no farmacológico

Las medidas no farmacológicas van dirigidas a cambiar el estilo de vida y deben instaurarse no sólo en todos los pa-

TABLA 8

Cambios en el estilo de vida y efecto sobre la presión arterial (PA)

Cambio	Recomendación	Reducción estimada de la PA sistólica
Reducción del peso	Mantener el peso ideal (IMC: 20-25)	Entre 5 y 20 mmHg por una reducción de 10 kg de peso
Restricción del consumo de sal Moderación en el consumo de alcohol	Reducir la ingesta a cifras por debajo de 100 mmol/día (6 g de sal) Limitar el consumo por debajo de 210 g/semanales (30 g/día) en varones y 140 g/semanales (20 g/día) en mujeres	2-8 mmHg 2-4 mmHg
Adopción de la dieta DASH*	Dieta rica en frutas, verduras y productos lácteos desnatados con reducción de la grasa total y especialmente la saturada	8-14 mmHg
Ejercicio físico	Práctica habitual (al menos 5 días a la semana) de ejercicio aeróbico (p. ej., caminar deprisa durante al menos 30 min)	4-9 mmHg

DASH: Dietary Approaches to Stop Hypertension; IMC: índice de masa corporal. *Los efectos de la dieta DASH sólo se han probado en EE.UU., al compararla con la dieta típica norteamericana. La dieta DASH es similar, aunque no idéntica, a la dieta mediterránea, que ha demostrado una protección frente a la enfermedad cardiovascular. Tabla adaptada de Chobanian et al⁶⁴.

cientos hipertensos, sino también en aquéllos con PA normal-alta, bien como tratamiento de inicio, bien complementando el tratamiento farmacológico antihipertensivo. El propósito de dichas medidas es reducir la PA y prevenir el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. En la tabla 8 se indica el efecto antihipertensivo de las principales medidas no farmacológicas⁵⁴.

Tratamiento farmacológico

Hay 3 conceptos fundamentales sobre el tratamiento farmacológico de la HTA: a) el beneficio del tratamiento se deriva principalmente del descenso de la PA; b) hay 5 grupos principales de fármacos antihipertensivos para el inicio y la continuación del tratamiento, y c) la mayoría de los pacientes necesitarán más de un fármaco para el control adecuado de la PA^{2,49,55}. En la tabla 9 se exponen los principios básicos del tratamiento farmacológico de la HTA.

El tratamiento farmacológico antihipertensivo ha de contemplarse como parte fundamental del manejo integral del paciente hipertenso, cuyo objetivo final es reducir el riesgo cardiovascular. Hay 5 clases principales de fármacos con los que se ha demostrado que reducir la PA conlleva una clara mejoría del pronóstico cardiovascular: diuréticos, bloqueadores beta, antagonistas del calcio, IECA y ARA-II. También se dispone de otros grupos farmacológicos con capacidad para reducir la PA, como los bloqueadores alfa, los agentes de acción central, los vasodilatadores arteriales directos y los antagonistas de la aldosterona, si bien las evidencias acerca de su efecto sobre la morbimortalidad cardiovascular son más limitadas. Sin embargo, muchos de estos fármacos se han utilizado como tratamientos añadidos en distintos ensayos clínicos, en los que se ha documentado el efecto beneficioso del tratamiento antihipertensivo. Además, se prevé la disponibilidad de un nuevo grupo: los inhibidores de la renina⁵⁶. En la tabla 10 se indican los fármacos antihipertensivos comercializados en España para su uso por vía oral⁵⁷, las dosis recomendadas y los intervalos de administración.

Aunque todos los fármacos citados suelen inducir una respuesta antihipertensiva, la capacidad de la monoterapia para controlar adecuadamente la HTA no alcanza a más de un 30% de la población hipertensa, con la excepción de los casos no complicados con HTA grado 1⁵⁸. Debido a este hecho, el relieve que se pone en la decisión acerca del fármaco antihipertensivo de primera elección tiene, con frecuencia, una trascendencia escasa.

La pauta de un determinado tratamiento antihipertensivo será individualizada y se basará tanto en las condiciones favorecedoras como en las contraindicaciones de los distintos

TABLA 9

Principios del tratamiento farmacológico

1. El tratamiento antihipertensivo forma parte del manejo integral del riesgo cardiovascular
2. Los grupos de fármacos indicados para iniciar y continuar el tratamiento son los diuréticos, los bloqueadores beta, los antagonistas del calcio, los IECA y los ARA-II. Los bloqueadores beta, sobre todo en combinación con diuréticos, deben evitarse en pacientes con síndrome metabólico u otras situaciones de riesgo de desarrollar diabetes
3. El tratamiento comenzará con una dosis baja del fármaco o fármacos elegidos/os y se planificará una reducción gradual de la PA
4. La respuesta se comprobará en el plazo de 4-6 semanas. Este plazo será menor en casos de HTA en estadio 3 y en pacientes de riesgo cardiovascular alto o muy alto que pueden beneficiarse de un control precoz
5. La consecución del control de la PA con la monoterapia no suele superar el 30%, por lo que la mayoría de los pacientes necesitarán una asociación de fármacos
6. Se utilizarán fármacos de acción prolongada que sean eficaces durante 24 h y que permitan la dosis única diaria. En casos de difícil control se valorará dividir el tratamiento en 2 tomas diarias
7. La elección de un determinado tipo de fármaco será individualizada para cada paciente y se basará en las indicaciones especiales y contraindicaciones de los distintos grupos farmacológicos
8. Se valorará el coste del tratamiento, pero las consideraciones económicas no deberán prevalecer en la efectividad, la tolerabilidad y la protección del paciente
9. En muchas ocasiones serán necesarios otro tipo de fármacos útiles en la reducción del riesgo cardiovascular, fundamentalmente agentes antiagregantes e hipolipemiantes
10. El tratamiento se mantendrá de forma indefinida en la gran mayoría de los casos. La buena relación entre médico y paciente, la educación sanitaria y un esquema terapéutico sencillo favorecen el cumplimiento

ARA-II: antagonista de los receptores de la angiotensina II; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidor de la enzima conversiva de la angiotensina; PA: presión arterial.

grupos de fármacos. Estas indicaciones especiales y contraindicaciones se exponen en la tabla 11^{2,4,5}.

Como se ha comentado, el tratamiento antihipertensivo constituye una parte fundamental de la prevención integral del riesgo cardiovascular, pero con frecuencia será necesaria la asociación de otros tratamientos encaminados a reducir el riesgo cardiovascular añadido de cada paciente. Entre dichos tratamientos, tienen especial importancia la antiagregación plaquetaria y el tratamiento con estatinas (tabla 12)^{2,5,59-64}.

El tratamiento de la HTA, ya sea únicamente no farmacológico o farmacológico, tiene carácter indefinido, por lo que resulta esencial una buena comunicación entre el personal sanitario y el paciente. Antes de comenzar el tratamiento se debe informar al paciente sobre la naturaleza de su proceso y sobre los objetivos del tratamiento antihipertensivo.

TABLA 10

Fármacos antihipertensivos comercializados en España para uso por vía oral⁵⁷: intervalo de dosis e intervalo de tiempo entre dosis

Fármaco ^a	Intervalo de dosis (mg/día)	Intervalo entre dosis (h)	Fármaco ^a	Intervalo de dosis (mg/día)	Intervalo entre dosis (h)
Diuréticos			No dihidropiridínicos		
Tiacidas y derivados			Diltiacem	120-360	8-24
Clortalidona	12,5-50	24-48	Verapamilo	120-480	12-24
Hidroclorotiacida	12,5-50	24	ECA		
Indapamida	1,25-2,5	24	Benacepril	10-40	24
Xipamida	10-20	24	Captopril	25-150	8-12
Diuréticos de asa			Cilazapril	1-5	12-24
Bumetanida	1-2	8-12	Enalapril	5-40	12-24
Furosemida	40-240	8-12	Espirapril	3-6	24
Piretanida	6-12	24	Fosinopril	10-40	12-24
Torasemida	2,5-20	12-24	Imidapril	2,5-10	24
Diuréticos distales			Lisinopril	5-40	24
Amilorida ^b	2,5-5	24	Perindopril	2-8	24
Eplerenona ^c	25-50	24	Quinapril	5-80	24
Espironolactona ^d	25-100	12-24	Ramipril	1,25-10	24
Triamterene ^b	25-50	12-24	Trandolapril	0,5-4	24
Bloqueadores beta			ARA-II		
Bloqueadores beta			Candesartán	8-32	24
Atenolol	25-100	12-24	Eprosartán	600-1.200	24
Bisoprolol	2,5-20	24	Irbesartán	75-300	24
Carteolol	2,5-10	24	Losartán	25-100	24
Celiprolol	200-400	24	Olmesartán	10-40	24
Metoprolol	50-200	24	Telmisartán	40-80	24
Nadolol	80-240	24	Valsartán	80-320	24
Oxprenolol	160-480	12-24	Otros		
Propranolol	40-320	8-12	Bloqueadores alfa		
Bloqueadores alfa-beta			Doxazosina	1-16	12-24
Carvedilol	12,5-50	12	Prazosina	1-20	12
Labetalol	200-1.200	8-12	Terazosina	1-20	12-24
Con acción vasodilatadora			Fármacos de acción central		
Nebivolol	2,5-5	24	Alfametildopa	500-3.000	8-12
Antagonistas del calcio			Clonidina	0,3-2,4	12
Dihidropiridínicos			Moxonidina	0,2-0,6	24
Amlodipino	2,5-10	24	Vasodilatadores arteriales		
Barnidipino	10-20	24	Hidralacina	50-200	8-12
Felodipino	2,5-20	24	Minoxidil	2,5-40	12-24
Isradipino	2,5-5	24			
Lacidipino	2-6	24			
Lercanidipino	5-20	24			
Manidipino	10-20	24			
Nicardipino	60-120	8-12			
Nifedipino	30-120	12-24			
Nisoldipino	10-40	12-24			
Nitrendipino	10-40	12-24			

ARA-II: antagonista de los receptores de la angiotensina de tipo II; IECA: inhibidor de la enzima conversiva de la angiotensina. ^aLos fármacos se exponen por orden alfabético dentro de cada grupo. ^bLa amilorida y el triamterene se usan en asociaciones a dosis fijas con otros diuréticos. ^cLa eplerenona está indicada únicamente en la insuficiencia cardíaca. ^dDosis más altas de espironolactona pueden ser útiles en el manejo del hiperaldosteronismo primario.

Para mejorar la calidad y la efectividad en el tratamiento y el control de la HTA es preciso adoptar una visión sistemática y poblacional, que debe construirse a partir de 2 principios: un sistema asistencial preparado y proactivo, y pacientes protagonistas y activos en el tratamiento de su enfermedad. La evidencia señala que factores como la gestión clínica efectiva, la relación continua con los pacientes, la información y el apoyo continuo para los autocuidados, la valoración periódica de la evolución de la enfermedad, establecer planes compartidos de cuidados y el seguimiento activo se asocian con buenos resultados en el tratamiento y el control de la HTA⁶⁵.

Tratamiento farmacológico combinado

En la mayoría de los hipertensos será necesario un tratamiento de combinación. En muchos pacientes de riesgo cardiovascular alto o muy alto (con diabetes de larga evolución, enfermedad renal u otra enfermedad vascular establecida) incluso puede llegar a ser necesario el empleo de más

de 2 fármacos. El tratamiento farmacológico combinado produce reducciones de la PA superiores a las obtenidas con cualquiera de los grupos de fármacos utilizados en monoterapia. Además, las asociaciones alargan la duración del efecto antihipertensivo y permiten utilizar dosis más reducidas, lo que minimiza la incidencia de efectos secundarios y mejora el cumplimiento terapéutico^{2,54}. La asociación de 2 fármacos a dosis bajas puede considerarse la preferente incluso para el inicio del tratamiento en casos de elevación marcada de la PA, en pacientes con riesgo cardiovascular alto o muy alto o cuando los objetivos de control se sitúen en cifras de PA inferiores a 130/80 mmHg^{2,54}.

En la tabla 13 se exponen las asociaciones consideradas adecuadas o inadecuadas de 2 fármacos antihipertensivos.

Tratamiento en situaciones especiales

Una serie de situaciones asociadas a la HTA merecen una consideración especial debido a su elevada prevalencia o a su riesgo cardiovascular añadido.

TABLA 11

Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial (HTA). Elección de fármacos según la enfermedad asociada

Grupo farmacológico	Indicación	Contraindicación evidente	Contraindicación posible
Diuréticos	HTA sistólica aislada del anciano Insuficiencia cardíaca Insuficiencia renal avanzada (diuréticos de asa)	Gota	Síndrome metabólico Intolerancia a la glucosa Embarazo
Bloqueadores beta	Cardiopatía isquémica Insuficiencia cardíaca ^a Taquiarritmias Embarazo	Asma bronquial moderada-grave Bloqueo AV de grados 2-3	Síndrome metabólico Arteriopatía periférica Intolerancia a la glucosa Deportistas y pacientes con actividad física importante OCFA moderada-grave
Antagonistas del calcio	HTA sistólica aislada del anciano ^b Angina de pecho Arteriopatía periférica Aterosclerosis carotídea Taquiarritmias ^c Embarazo	Bloqueo AV de grados 2-3 ^c	Insuficiencia cardíaca ^c
IECA	Insuficiencia cardíaca Tras infarto de miocardio Hipertrofia VI Enfermedad renal crónica diabética y no diabética, incluidos estadios iniciales con microalbuminuria ^d Diabetes Síndrome metabólico Fibrilación auricular recurrente Aterosclerosis carotídea	Embarazo/lactancia Edema angioneurótico Hiperpotasemia Estenosis bilateral de la arteria renal	
ARA-II	Insuficiencia cardíaca Tras infarto de miocardio Hipertrofia VI Enfermedad renal crónica diabética y no diabética, incluidos estadios iniciales con microalbuminuria ^d Diabetes Síndrome metabólico Fibrilación auricular recurrente Intolerancia a IECA por tos	Embarazo/lactancia Hiperpotasemia Estenosis bilateral de la arteria renal	

ARA-II: antagonista de los receptores de la angiotensina II; AV: aurículoventricular; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; OCFA: obstrucción crónica al flujo aéreo; VI: ventrículo izquierdo. ^aCarvedilol, bisoprolol, metoprolol y nebivolol: iniciar el tratamiento con dosis mínimas y aumentarlas lentamente, con estrecho control clínico. ^bAntagonistas del calcio dihidropiridínicos. ^cAntagonistas del calcio no dihidropiridínicos. ^dEn casos con insuficiencia renal, controlar la creatinina sérica y el potasio a los 7-14 días de iniciado el tratamiento para descartar deterioro de la función renal e hiperpotasemia.

Edad avanzada

Las recomendaciones sobre el tratamiento de la HTA y sobre los objetivos de control son las mismas que las establecidas para pacientes más jóvenes^{2,49}. Los 5 grupos principales de fármacos antihipertensivos son eficaces en el paciente anciano, por lo que el criterio edad en sí no indica una elección preferente². En los estudios clásicos sobre el beneficio de tratar la HTA sistólica aislada se utilizaron diuréticos⁶⁶ y antagonistas del calcio dihidropiridínicos⁶⁷, pero en análisis recientes también se ha demostrado este hecho con ARA-II^{68,69}. El tratamiento farmacológico se iniciará con una dosis baja del fármaco elegido para minimizar la aparición de efectos secundarios, especialmente la hipotensión ortostática. Sin embargo, en muchos casos será necesario completar la dosis e incluso recurrir a un tratamiento combinado.

La indicación de un fármaco antihipertensivo en pacientes mayores de 80 años con HTA de grados 1 y 2, objeto de debate durante muchos años, está hoy claramente establecida^{70,71}.

Diabetes mellitus

La diabetes mellitus se considera una situación de alto riesgo cardiovascular. Además, la nefropatía diabética es un grave problema sanitario al constituir, junto a la nefropatía

vascular, la primera causa de necesidad de diálisis y trasplante renal. El pronóstico del paciente diabético depende de múltiples factores, además del control glucémico, entre los que destacan las cifras de PA, especialmente nocturnas⁷²⁻⁷⁴. Los objetivos básicos son reducir la PA a cifras inferiores a 130/80 mmHg, el control metabólico estricto (valores de hemoglobina glucosilada < 7% y de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad < 100 mg/dl) y la antiagregación plaquetaria incluso como prevención cardiovascular primaria⁷⁵. El tratamiento antihipertensivo se basará en un fármaco bloqueador del sistema renina-angiotensina, especialmente por su efecto renoprotector, aunque en la mayoría de los pacientes será necesario utilizar 2 o más fármacos asociados^{2,49,72,76}.

Síndrome metabólico

Los pacientes con síndrome metabólico presentan una prevalencia elevada de lesión de órgano diana y un aumento del riesgo cardiometabólico (desarrollo de enfermedad cardiovascular y de diabetes). El tratamiento antihipertensivo en pacientes con síndrome metabólico debe basarse en fármacos que no aumenten la posibilidad de desarrollar diabetes. Los bloqueadores del sistema renina-angiotensina deben contemplarse como fármacos de primera línea, y en la medida de lo posible debe evitarse el tratamiento combina-

TABLA 12

Indicaciones de otros fármacos eficaces para reducir el riesgo cardiovascular en el paciente hipertenso con riesgo cardiovascular añadido alto o muy alto^a: antiagregantes plaquetarios, sobre todo ácido acetilsalicílico a dosis bajas (100 mg/día), e hipolipemiantes, fundamentalmente estatinas^b

Aplicabilidad
Prevenición cardiovascular secundaria
Diabetes, sobre todo de más de 10 años de evolución
Casos con lesión de órgano diana, sobre todo pacientes con enfermedad renal (creatinina \geq 1,2 mg/dl en mujeres o \geq 1,3 mg/dl en varones)
Casos con acumulación de 3 o más factores de riesgo
Objetivo
Antiagregación plaquetaria
Colesterol total < 175 mg/dl y cLDL < 100 mg/dl (probablemente < 70 mg/dl en casos de enfermedad coronaria)
Precauciones
El uso de antiagregantes plaquetarios debe precederse de un control adecuado de la HTA
Está demostrada la seguridad de dosis altas de estatinas en prevención secundaria. En prevención primaria está probada la eficacia de dosis inferiores, aunque no se consiguen los objetivos de control estricto

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; HTA: hipertensión arterial.
^aRiesgo de mortalidad cardiovascular en 10 años \geq 5% según el modelo SCORE¹⁸ o riesgo de morbimortalidad cardiovascular en 10 años \geq 20% según el modelo semicuantitativo de las guías de 2003 y 2007 de las Sociedades Europeas de Hipertensión y Cardiología¹⁻² adoptado en el presente documento. ^bAplicables hasta los 80 años de edad.

do con bloqueadores beta y diuréticos, debido al riesgo de incrementar la aparición de diabetes⁷⁷. No hay evidencia del efecto protector de los fármacos en pacientes con síndrome metabólico y PA normal-alta en ausencia de diabetes, aunque el tratamiento con ARA-II reduce la incidencia de HTA⁷⁸.

Cardiopatía isquémica

El objetivo de control en pacientes con cardiopatía isquémica será una PA inferior a 130/80 mmHg. Se iniciará tratamiento farmacológico incluso con valores normales-altos de PA². Los bloqueadores beta son los fármacos de elección para los pacientes con HTA y enfermedad coronaria⁷⁹. Los antagonistas del calcio son una alternativa en caso de contraindicación o intolerancia a los bloqueadores beta, y pueden ser útiles como tratamiento añadido en casos de HTA no controlada⁸⁰⁻⁸². Además, el uso de IECA o ARA-II ofrece un beneficio adicional tras un infarto, especialmente si hay disfunción ventricular⁸³⁻⁸⁵. Hay estudios que avalan la indicación de los IECA en todos los pacientes con cardiopatía isquémica^{43,86}, aunque en un ensayo con pacientes con función ventricular preservada no se demostró un efecto independiente derivado del descenso de la PA⁸⁷. El tratamiento integral debe incluir una dosis baja de ácido acetilsalicílico u otro antiagregante, salvo contraindicación, y el uso de estatinas con el objetivo de conseguir unas cifras de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad inferiores a 100 mg/dl o incluso menores de 70-80 mg/dl^{59,60,88}.

Insuficiencia cardíaca

El objetivo de control en la insuficiencia cardíaca será una PA por debajo de 130/80 mmHg. Los diuréticos y los IECA deben situarse en el primer escalón terapéutico⁸⁹. Además, la asociación de un bloqueador beta, con un estrecho control clínico al inicio del tratamiento, reduce la morbimortalidad^{79,90}. También se ha comprobado que la espironolactona, añadida al tratamiento con IECA, diuréticos y digoxina, reduce la mortalidad de la insuficiencia cardíaca grave⁹¹.

TABLA 13

Combinación de 2 fármacos antihipertensivos: asociaciones adecuadas (AA) y asociaciones inadecuadas (AI)

	DIU	BB	AC	IECA	ARA-II
DIU		AA/AI ^a	AA	AA	AA
BB	AA/AI ^a		AA ^b	AI/AA ^c	AI/AA ^c
AC	AA	AA ^b		AA	AA
IECA	AA	AI/AA ^c	AA		AI ^d
ARA-II	AA	AI/AA ^c	AA	AI ^d	

AC: antagonista del calcio; ARA-II: antagonista de los receptores de la angiotensina II; BB: bloqueador beta; DIU: diurético; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina. ^aLa asociación de BB y DIU es sinérgica y se ha utilizado ampliamente, pero conviene evitarla en situaciones de riesgo de desarrollar diabetes, como el síndrome metabólico y la intolerancia a la glucosa. ^bBB y AC dihidropiridínicos. La asociación de BB y AC no dihidropiridínicos (verapamilo y diltiazem) está contraindicada. ^cLa asociación de BB e IECA o ARA-II no es sinérgica desde el punto de vista antihipertensivo, pero en muchos casos de insuficiencia cardíaca o de prevención secundaria de cardiopatía isquémica puede estar indicada. ^dLa asociación de IECA y ARA-II ha demostrado utilidad únicamente en nefropatías proteinúricas e insuficiencia cardíaca.

Esta asociación puede dar lugar a un aumento de la morbimortalidad por hiperpotasemia, por lo que resulta obligado un control estricto en este sentido⁹². Los ARA-II constituyen una alternativa a los IECA e incluso la asociación de ambos puede mejorar la morbimortalidad cardiovascular⁹³⁻⁹⁸.

Enfermedad cerebrovascular

La prevención primaria de la enfermedad cerebrovascular constituye una de las principales expresiones de eficacia del tratamiento antihipertensivo. El ictus afecta especialmente al hipertenso de edad avanzada y depende de forma muy notable de las cifras de PA y de su control⁹⁹. En estudios clásicos se ha observado que los diuréticos tiazídicos y los antagonistas del calcio dihidropiridínicos poseen una capacidad preventiva especial⁴⁹. En ensayos recientes se ha demostrado que la asociación de un IECA con diurético es eficaz en la prevención secundaria del accidente cerebrovascular⁴²; que el tratamiento con ARA-II es superior al bloqueador beta en la prevención primaria del ictus en pacientes con HTA e hipertrofia ventricular izquierda¹⁰⁰, y que el tratamiento con ARA-II mejora el pronóstico cardiovascular del paciente con enfermedad cerebrovascular con respecto a otros fármacos antihipertensivos en general y, en concreto, a los antagonistas del calcio^{101,102}.

Enfermedad renal

La enfermedad renal crónica es un factor de riesgo cardiovascular determinante desde sus estadios iniciales¹⁰³⁻¹⁰⁶. Por otra parte, la detección precoz de la enfermedad renal en el paciente hipertenso, diabético o con enfermedad cardiovascular constituye una prioridad sanitaria⁴⁰. El control estricto de la PA en cifras inferiores a 130/80 mmHg y el uso de fármacos bloqueadores del sistema renina-angiotensina constituyen las bases del tratamiento de la enfermedad renal crónica^{104,105,107,108}. El beneficio de estos fármacos está relacionado particularmente con una excreción urinaria de albúmina o proteínas aumentada y la eventual influencia favorable sobre esta alteración. La asociación de IECA y ARA-II o dosis supraterapéuticas de uno de ellos podría proporcionar un beneficio añadido¹⁰⁹⁻¹¹¹. El control adecuado de la PA entraña notables dificultades, siendo necesarios 2 o más fármacos en la mayoría de los pacientes¹¹². El manejo integral de estos pacientes también incluye la antiagregación plaquetaria y un objetivo de control lipídico similar al de la enfermedad coronaria¹¹³.

Hipertensión refractaria

Se define como la incapacidad de alcanzar el objetivo de control de la PA, a pesar de llevarse a cabo un plan terapéutico que incluya modificaciones del estilo de vida y un tratamiento con al menos 3 fármacos a dosis adecuadas, uno de ellos un diurético. Su prevalencia se sitúa entre el 10 y el 15%², y entre sus principales causas se encuentra la falta de cumplimiento tanto del tratamiento farmacológico como de los cambios de estilo de vida, en especial por el consumo de alcohol¹¹⁴. La presencia del síndrome de apnea del sueño¹¹⁵, la ingesta de otros fármacos que eleven la PA, la HTA secundaria no diagnosticada o el exceso de volumen por insuficiencia renal, dosis inadecuadas de diuréticos, la ingesta excesiva de sodio o el hiperaldosteronismo son otras posibles causas. El diagnóstico requiere la confirmación por MAPA y es recomendable plantearse la derivación a una unidad de referencia. Una vez descartadas dichas causas, muchos pacientes necesitarán de la administración de un cuarto o quinto fármaco. Aunque los ensayos clínicos al respecto son escasos, varias observaciones indican que la adición de espironolactona a dosis bajas es capaz de conseguir el control de una proporción significativa, aunque la administración de dicho fármaco requiere del control de la función renal y del potasio sérico¹¹⁶.

Consideraciones finales

El propósito de este documento es esencialmente formativo y el objetivo intermedio es servir de ayuda al médico en la toma de decisiones en su práctica clínica diaria. El objetivo final es contribuir a la mejora del control de la HTA en nuestro país como medio para disminuir la morbimortalidad por enfermedades cardiovasculares. En este objetivo último son necesarias intervenciones en todos los ámbitos, desde el de los profesionales de la salud hasta el gubernamental. La razón es que la HTA es el factor de riesgo modificable de muerte y de enfermedad discapacitante más importante¹¹⁷.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension- European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003;21:1011-53.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2007;25:1105-87.
- Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial. Guía sobre el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión arterial en España 2002. *Hipertensión*. 2002;19 Supl 3:1-74.
- Marín R, Armario P, Banegas JR, Campo C, De la Sierra A, Gorostidi M. Guía Española de Hipertensión Arterial 2005. *Hipertensión*. 2005;22 Supl 2:1-84.
- Marín R, De la Sierra A, Armario P, Campo C, Banegas JR, Gorostidi M. Guía sobre el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión arterial en España 2005. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:24-34.
- Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903-13.
- Pastor R, Banegas JR, Damián J, Appel LJ, Guallar E. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure: an evaluation of their joint effect on mortality. *Ann Intern Med*. 2003;139:731-9.
- De la Sierra A. Valor de la presión de pulso como marcador de riesgo cardiovascular. *Med Clin (Barc)*. 2006;126:384-8.
- Banegas JR, Rodríguez Artalejo F, Cruz JJ, Guallar P, Rey J. Blood pressure in Spain: distribution, awareness, control, and benefits of a reduction in average pressure. *Hypertension*. 1998;32:998-1002.
- Banegas JR, Rodríguez Artalejo F, Ruilope LM, Graciani A, Luque M, Cruz JJ, et al. Hypertension magnitude and management in the elderly population of Spain. *J Hypertens*. 2002;20:2157-64.
- Banegas JR, Rodríguez Artalejo F, Cruz JJ, De Andrés B, Rey J. Mortalidad relacionada con la presión arterial y la hipertensión en España. *Med Clin (Barc)*. 1999;112:489-94.
- Villar F, Banegas JR, Donado JM, Rodríguez Artalejo F. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. Informe SEA 2007. Madrid: SEA; 2007.
- Banegas JR, Segura J, Ruilope LM, Luque M, García-Robles R, Campo C, et al. Blood pressure control and physician management of hypertension in hospital hypertension units in Spain. *Hypertension*. 2004;43:1338-44.
- Banegas JR, Segura J, Sobrino J, Rodríguez Artalejo F, De la Sierra A, De la Cruz JJ, et al, for the Spanish Society of Hypertension Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry Investigators. Effectiveness of blood pressure control outside the medical setting. *Hypertension*. 2007;49:62-8.
- Llisterri JL, Rodríguez GC, Alonso F, Banegas JR, González-Segura D, Lou S, et al. Control de la presión arterial en la población hipertensa española atendida en atención primaria. Estudio PRESCAP 2006. *Med Clin (Barc)*. 2008;130:681-7.
- D'Agostino RBS, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA*. 2001;286:180-7.
- Marrugat J, Subirana I, Comin E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study. *J Epidemiol Community Health*. 2007;61:40-7.
- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24:987-1003.
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al, on behalf of the Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J*. 2007;28:2375-414.
- Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals. Part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professionals and Public Education of The American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2005;45:142-61.
- O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mancia G, Mengden T, et al, on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. Practice guidelines of the European Society of Hypertension. Clinical, ambulatory and self blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2005;23:697-701.
- Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Kato J, Kikuchi N, et al. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure: a population-based observation in Ohasama, Japan. *J Hypertens*. 1998;16:971-7.
- British Hypertension Society [consultado 17/09/2007]. Disponible en: www.bhsoc.org/blood_pressure_list.stm
- O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion JM, Mancia G, et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2003;21:821-48.
- Martínez MA, Sancho T, García P, Moreno P, Rubio JM, Palau FJ, et al. Home blood pressure in poorly controlled hypertension: relationship with ambulatory blood pressure and organ damage. *Blood Press Monit*. 2006;11:207-13.
- Vinyoles E, Felip A, Pujol E, De la Sierra A, Durán R, Hernández del Rey R, et al, on behalf of the Spanish Society of Hypertension ABPM Registry. Clinical characteristics of isolated clinic hypertension. *J Hypertens*. 2008;26:438-45.
- Khattar RS, Senior R, Lahiri A. Cardiovascular outcome in white-coat versus sustained mild hypertension: a 10-year follow-up study. *Circulation*. 1998;98:1892-7.
- Verdecchia P, Reboldi GP, Angeli F, Schillaci G, Schwartz JE, Pickering TG, et al. Short- and long-term incidence of stroke in white-coat hypertension. *Hypertension*. 2005;45:203-8.
- Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, et al. Prognosis of «masked» hypertension and «white-coat» hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring 10-year follow-up from the Ohasama study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:508-15.
- Lurbe E, Torro I, Álvarez V, Nawrot T, Paya R, Redon J, et al. Prevalence, persistence, and clinical significance of masked hypertension in youth. *Hypertension*. 2005;45:493-8.
- Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, et al. Prognosis significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24 h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens*. 2002;20:2183-9.
- Gorostidi M, Sobrino J, Segura J, Sierra C, De la Sierra A, Hernández del Rey R, et al, on behalf of the Spanish Society of Hypertension ABPM Registry Investigators. Ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients with high cardiovascular risk: a cross-sectional analysis of a 20 000-patient database in Spain. *J Hypertens*. 2007;25:977-84.
- Redon J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, Pascual JM, Ruilope LM. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension*. 1998;31:712-8.

34. Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Calvo C. Chronotherapy improves blood pressure control and reverts the nondipper pattern in patients with resistant hypertension. *Hypertension*. 2008;51:69-76.
35. Hallan S, Asberg A, Lindberg M, Johnsen H. Validation of the Modification of Diet in Renal Disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay. *Am J Kidney Dis*. 2004;44:84-93.
36. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16:31-41.
37. Brosius FC, Hostetter TH, Kelepouris E, Mitsnefes MM, Moe SM, Moore MA, et al. Detection of chronic kidney disease in patients with or at increased risk of cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Kidney and Cardiovascular Disease Council; the Councils on High Blood Pressure Research, Cardiovascular Disease in the Young, and Epidemiology and Prevention; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: Developed in Collaboration With the National Kidney Foundation. *Circulation*. 2006;114:1083-7.
38. The DECODE Study Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med*. 2001;161:397-405.
39. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McInnes GT, Potter JF, et al. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004-BHS IV. *J Human Hypertens*. 2004;18:139-85.
40. Egocheaga MI, Lobos JM, Álvarez-Guisasola F, Alcázar R, Orte L, González-Parrá E, et al. Documento de consenso sobre la enfermedad renal crónica. Sociedad Española de Nefrología (SEN) y Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC) [consultado 20/02/2008]. Disponible en: www.senefro.org
41. Vasan 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;345:1291-7.
42. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358:1033-41.
43. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342:145-53.
44. Peterson JC, Adler A, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, et al. Blood pressure control, proteinuria and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med*. 1995;123:754-62.
45. Turnbull F, Neal B, Algert C, Chalmers J, Chapman N, Cutler J, et al, for the Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med*. 2005;165:1410-9.
46. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:829-40.
47. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebich NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet*. 1990;335:827-38.
48. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Hond ED, Boissel JP, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet*. 2000;355:865-72.
49. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effect of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2000;355:1955-64.
50. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003;362:1527-35.
51. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med*. 2003;115:41-6.
52. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palu C, et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomised, double-blind, long-term trial. *Circulation*. 2002;106:2422-7.
53. Sierra C, De la Sierra A. Antihypertensive, cardiovascular, and pleiotropic effects of angiotensin-receptor blockers. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2005;14:435-41.
54. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al, the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. JNC 7 - Complete version. *Hypertension*. 2003;42:1206-52.
55. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens*. 2003;21:1055-76.
56. Staessen JA, Li Y, Richart T. Oral renin inhibitors. *Lancet*. 2006;368:1449-56.
57. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de medicamentos 2007. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2007. p. 811-1007.
58. Dickerson JE, Hingorani AD, Ashby MJ, Palmer CR, Brown MJ. Optimisation of antihypertensive treatment by crossover rotation of four major classes. *Lancet*. 1999;353:2008-13.
59. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2003;24:1601-10.
60. Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC), Brotons C, Royo-Bordonada MA, Álvarez-Sala L, Armario P, Artigao R, Conthe P, et al. Adaptación española de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular. *Aten Primaria*. 2004;34:427-32.
61. U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: recommendation and rationale. *Ann Intern Med*. 2002;136:157-60.
62. Lauer MS. Aspirin for primary prevention of coronary events. *N Engl J Med*. 2002;346:1468-74.
63. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al, for the ASCOT investigators. The prevention of coronary events and stroke with atorvastatin in hypertensive subjects with average or below average cholesterol levels. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: Lipid Lowering Arm (ASCOT:LLA). *Lancet*. 2003;361:1149-58.
64. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al; CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:685-96.
65. Yáñez-Cadena D, Sarría-Santamera A, García-Lizana F. ¿Podemos mejorar el tratamiento y el control de las enfermedades crónicas? *Aten Primaria*. 2006;37:221-30.
66. SHEP Collaborative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA*. 1991;265:3255-64.
67. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabadzisz GG, Birkenhager WH, et al, for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet*. 1997;350:757-64.
68. Kjeldsen SE, Dahlöf B, Devereux RB, Julius S, Aurup P, Edelman J, et al. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention For Endpoint reduction (LIFE) substudy. *JAMA*. 2002;288:1491-8.
69. Papademetriou V, Farsang C, Elmfeldt D, Hofman A, Lithell H, Olofsson B, et al. Stroke prevention with the angiotensin II type 1-receptor blocker candesartan in elderly patients with isolated systolic hypertension: the Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1175-80.
70. Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J, Dumitrascu DL, Gil-Extremera B, Nachev C, et al, on behalf of the Hipertensión in the Very Elderly Trial (HYVET) Working Group. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens*. 2003;21:2409-17.
71. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrescu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;Mar 31 [Epub ahead of print].
72. American Diabetes Association. Executive summary: standards of medical care in diabetes 2008. *Diabetes Care*. 2008;31(Suppl 1):5-11.
73. Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Álvarez V, et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2002;347:797-805.
74. Astrup AS, Nielsen FS, Rossing P, Ali S, Kastrup J, Smidt UM, et al. Predictors of mortality in patients with type 2 diabetes with or without diabetic nephropathy: a follow-up study. *J Hypertens*. 2007;25:2479-85.
75. Gæde P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348:383-93.
76. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, et al, Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2004;351:1941-51.
77. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*. 2007;369:201-7.
78. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, Weber MA, Michelson EL, Kaciroti N, et al, for the Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) Study Investigators. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med*. 2006;354:1685-97.
79. López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, et al. The Task Force on beta-blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J*. 2004;25:1341-62.

80. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al, for the INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290:2805-16.
81. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, Van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, et al, on behalf of the ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system) investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomized controlled trial. *Lancet*. 2004;364:849-57.
82. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, et al, for the CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. The CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292:2217-26.
83. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, et al, on behalf of the SAVE investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med*. 1992;327:669-77.
84. 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;342:821-8.
85. Pfeffer MA, McMurray JJV, Velázquez EJ, Rouleau JL, Køber L, Maggioni AP, et al, for the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003;349:1893-906.
86. Fox KM. Efficacy on perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003;362:782-8.
87. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004;351:2058-68.
88. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1425-35.
89. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). *Eur Heart J*. 2005;26:1115-40.
90. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005;26:215-25.
91. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Pérez A, et al, for The Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med*. 1999;341:709-17.
92. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the randomized aldactone evaluation study. *N Engl J Med*. 2004;351:543-51.
93. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martínez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*. 2000;355:1582-7.
94. Cohn JN, Tognoni G, for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345:1667-75.
95. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, et al, for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: The CHARM-Overall programme. *Lancet*. 2003;362:759-66.
96. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al, for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: The CHARM-Added trial. *Lancet*. 2003;362:767-71.
97. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al, for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: The CHARM-Alternative trial. *Lancet*. 2003;362:772-6.
98. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al, for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: The CHARM Preserved Trial. *Lancet*. 2003;362:777-81.
99. Redón J, Cea-Calvo L, Lozano JV, Martí-Canales JC, Llisterri JL, Aznar J, et al; PREV-ICTUS Study. Differences in blood pressure control and stroke mortality across Spain: the Prevención de Riesgo de Ictus (PREV-ICTUS) study. *Hypertension*. 2007;49:799-805.
100. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, De Faire U, et al, for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359:995-1003.
101. Trenkwalder P, Elmfeldt D, Hofman A, Lithell H, Olofsson B, Papademetriou V, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) – major cardiovascular events and stroke in subgroups of patients. *Blood Press*. 2005;14:31-7.
102. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, et al, MOSES Study Group. Morbidity and mortality after stroke. Eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke*. 2005;36:1218-26.
103. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. A statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2003;108:2154-69.
104. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351:1296-305.
105. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, et al, for the National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. *Am J Kidney Dis*. 2000;36:646-61.
106. Ruilope L, Kjeldsen SE, De la Sierra A, Mancia G, Ruggenenti P, Stergiou GS (with the collaboration of Bakris GL & Giles TD). The kidney and cardiovascular risk – Implications for management: a consensus statement from the European Society of Hypertension. *Blood Press*. 2007;16:72-9.
107. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, De Jong PE, et al, for the AIPRD Study Group. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition. *Ann Intern Med*. 2003;139:244-52.
108. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2004;43 Suppl 1:1-290.
109. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2003;361:117-24.
110. Schmieder RE, Klingbeil AU, Fleischmann EH, Veelken R, Delles C. Additional antiproteinuric effect of ultrahigh dose candesartan: a double-blind, randomized, prospective study. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:3038-45.
111. Hollenberg NK, Parving HH, Viberti G, Remuzzi G, Ritter S, Zelenkofske S, et al. Albuminuria response to very high-dose valsartan in type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens*. 2007;25:1921-6.
112. Marín R, Fernández-Vega F, Gorostidi M, Ruilope LM, Díez J, Praga M, et al, on behalf of the COPARENAL (COntrol de la hiPertensión Arterial en pacientes con insuficiencia RENAL) study investigators. Blood pressure control in patients with chronic renal insufficiency in Spain: a cross-sectional study. *J Hypertens*. 2006;24:395-402.
113. Marín R, Goicoechea M, Gorostidi M, Cases A, Díez J, Escolar G, et al, en representación del Comité de Expertos de la Guía de la Sociedad Española de Nefrología (SEN). Riñón y enfermedad vascular. Guía de la Sociedad Española de Nefrología sobre riñón y enfermedad vascular. Versión abreviada. *Nefrología*. 2006;26:31-44.
114. Aguilera MT, De la Sierra A, Coca A, Estruch R, Fernández-Solá J, Urbano-Márquez A. Effect of alcohol abstinence on blood pressure: assessment by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 1999;33:653-7.
115. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens*. 2001;19:2271-7.
116. Lane DA, Shah S, Beevers DG. Low-dose spironolactone in the management of resistant hypertension: a surveillance study. *J Hypertens*. 2007;25:891-4.
117. López AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*. 2006;367:1747-57.