

## Artículo especial

# Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial



Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la *European Society of Hypertension* (ESH) sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial

**Autores/Miembros del Grupo de Trabajo:** Bryan Williams\* (coordinador de la ESC) (Reino Unido), Giuseppe Mancina\* (coordinador de la ESH) (Italia), Wilko Spiering (Países Bajos), Enrico Agabiti Rosei (Italia), Michel Azizi (Francia), Michel Burnier (Suiza), Denis L. Clement (Bélgica), Antonio Coca (España), Giovanni de Simone (Italia), Anna Dominiczak (Reino Unido), Thomas Kahan (Suecia), Felix Mahfoud (Alemania), Josep Redon (España), Luis Ruilope (España), Alberto Zanchetti† (Italia), Mary Kerins (Irlanda), Sverre E. Kjeldsen (Noruega), Reinhold Kreutz (Alemania), Stephane Laurent (Francia), Gregory Y.H. Lip (Reino Unido), Richard McManus (Reino Unido), Krzysztof Narkiewicz (Polonia), Frank Ruschitzka (Suiza), Roland E. Schmieder (Alemania), Evgeny Shlyakhto (Rusia), Costas Tsioufis (Grecia), Victor Aboyans (Francia) e Ileana Desormais (Francia)

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.11.022>

\*Autores para correspondencia:

Bryan Williams, Institute of Cardiovascular Science, University College London, Maple House, 1st Floor, Suite A, 149 Tottenham Court Road, Londres W1T 7DN, Reino Unido. Tel.: +44 (0) 20 3108 7907.

Correo electrónico: [bryan.williams@ucl.ac.uk](mailto:bryan.williams@ucl.ac.uk) (B. Williams).

Giuseppe Mancina, University of Milano-Bicocca, Milán, Italia; e Hypertension Center Istituto Universitario Policlinico di Monza, Verano (MB), Piazza dei Daini 4, 20126 Milán, Italia. Tel.: + 39 347 4327142.

Correo electrónico: [giuseppe.mancina@unimib.it](mailto:giuseppe.mancina@unimib.it) (G. Mancina).

†El Profesor Zanchetti falleció hacia el final de la elaboración de esta guía, en marzo de 2018. Contribuyó plenamente al desarrollo de este documento como miembro del Grupo de Trabajo y como coordinador de sección. Sus amigos y colegas le recordaremos con respeto y afecto.

Los dos coordinadores de la guía han contribuido por igual a su desarrollo.

La lista de miembros del Comité de la ESC para las GPC, del Consejo de la ESH y de las sociedades nacionales de la ESC y la ESH que han participado en el proceso de revisión puede consultarse en el apéndice.

### Entidades de la ESC que han participado en la elaboración de este documento:

Asociaciones: *European Association of Cardiovascular Imaging* (EACVI), *European Association of Preventive Cardiology* (EAPC), *European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions* (EAPCI), *European Heart Rhythm Association* (EHRA) y *Heart Failure Association* (HFA).

Consejos: *Council for Cardiology Practice*, *Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions*, *Council on Cardiovascular Primary Care*, *Council on Hypertension* y *Council on Stroke*.

Grupos de Trabajo: Farmacoterapia Cardiovascular, Fisiopatología Coronaria y Microcirculación y e-Cardiología.

**Descargo de responsabilidad.** Esta guía recoge la opinión de la ESC/ESH y se ha elaborado tras el estudio minucioso de los datos y la evidencia disponibles hasta la fecha. La ESC y la ESH no son responsables en caso de que exista alguna contradicción, discrepancia o ambigüedad entre la GPC de la ESC/ESH y cualquier otra recomendación oficial o GPC publicada por autoridades relevantes de la sanidad pública, particularmente en lo que se refiere al buen uso de la atención sanitaria y las estrategias terapéuticas. Se espera que los profesionales de la salud tengan en consideración esta GPC a la hora de tomar decisiones clínicas, así como al implementar estrategias médicas preventivas, diagnósticas o terapéuticas. No obstante, esta guía no anula la responsabilidad individual de cada profesional al tomar las decisiones oportunas relativas a cada paciente, de acuerdo con dicho paciente y, cuando fuera necesario, con su tutor o representante legal. Además, las GPC de la ESC no eximen al profesional médico de su obligación ética y profesional de consultar y considerar atentamente las recomendaciones y GPC actualizadas emitidas por autoridades sanitarias competentes. Es también responsabilidad del profesional verificar la normativa y la legislación sobre fármacos y dispositivos médicos a la hora de prescribirlos.

El contenido de esta Guía de Práctica Clínica de la ESC/ESH se ha publicado para uso personal y educativo solamente. No se autoriza su uso comercial. No se autoriza la traducción o reproducción de ningún fragmento de esta guía sin la autorización escrita de la ESC o la ESH. La autorización se solicitará por escrito a *Oxford University Press*, editorial de *European Heart Journal*, o a los representantes autorizados de la ESC para estas cuestiones ([journals.permissions@oxfordjournals.org](mailto:journals.permissions@oxfordjournals.org)).

Este documento ha sido publicado simultáneamente en *European Heart Journal* (doi: 10.1093/eurheartj/ehy339) y *Journal of Hypertension* (doi:10.1097/HJH.10.1097/HJH.0000000000001940), y en versión abreviada en *Blood Pressure*. Reservados todos los derechos. © European Society of Cardiology y European Society of Hypertension 2018. Los documentos son idénticos a excepción de diferencias mínimas respecto al estilo y la ortografía requeridos por las normas de estilo de cada publicación. Se pueden utilizar ambas referencias a la hora de citar el artículo.

**Revisores del documento:** Guy De Backer (coordinador de revisión de la ESC) (Bélgica), Anthony M. Heagerty (coordinador de revisión de la ESH) (Reino Unido), Stefan Agewall (Noruega), Murielle Bochud (Suiza), Claudio Borghi (Italia), Pierre Boutouyrie (Francia), Jana Brguljan (Eslovenia), Héctor Bueno (España), Enrico G. Caiani (Italia), Bo Carlberg (Suecia), Neil Chapman (Reino Unido), Renata Cífková (República Checa), John G.F. Cleland (Reino Unido), Jean-Philippe Collet (Francia), Ioan Mircea Coman (Rumania), Peter W. de Leeuw (Países Bajos), Victoria Delgado (Países Bajos), Paul Dendale (Bélgica), Hans-Christoph Diener (Alemania), Maria Dorobantu (Rumania), Robert Fagard (Bélgica), Csaba Farsang (Hungría), Marc Ferrini (Francia), Ian M. Graham (Irlanda), Guido Grassi (Italia), Hermann Haller (Alemania), F.D. Richard Hobbs (Reino Unido), Bojan Jelakovic (Croacia), Catriona Jennings (Reino Unido), Hugo A. Katus (Alemania), Abraham A. Kroon (Países Bajos), Christophe Leclercq (Francia), Dragan Lovic (Serbia), Empar Lurbe (España), Athanasios J. Manolis (Grecia), Theresa A. McDonagh (Reino Unido), Franz Messerli (Suiza), Maria Lorenza Muijesan (Italia), Uwe Nixdorff (Alemania), Michael Hecht Olsen (Dinamarca), Gianfranco Parati (Italia), Joep Perk (Suecia), Massimo Franciaco Piepoli (Italia), Jorge Polonia (Portugal), Piotr Ponikowski (Polonia), Dimitrios J. Richter (Grecia), Stefano F. Rimoldi (Suiza), Marco Roffi (Suiza), Naveed Sattar (Reino Unido), Petar M. Seferovic (Serbia), Iain A. Simpson (Reino Unido), Miguel Sousa-Uva (Portugal), Alice V. Stanton (Irlanda), Philippe van de Borne (Bélgica), Panos Vardas (Grecia), Massimo Volpe (Italia), Sven Wassmann (Alemania), Stephan Windecker (Suiza) y José Luis Zamorano (España)

Las declaraciones de conflicto de intereses de los expertos participantes en el desarrollo de esta guía están disponibles en la página web de la ESC: [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines).

Palabras clave:

Hipertensión • Presión arterial • Medición de la presión arterial • Umbrales tratamiento de la presión arterial y objetivos • Daño orgánico causado por hipertensión • Intervenciones en el estilo de vida • Tratamiento farmacológico • Tratamiento combinado • Tratamiento con dispositivos • Hipertensión secundaria

**TABLA DE CONTENIDOS**

1. Preámbulo .....	3	7.2.3. Inicio del tratamiento con fármacos antihipertensivos para los ancianos con hipertensión de grado 1 .....	22
2. Introducción .....	4	7.2.4. Inicio del tratamiento con fármacos antihipertensivos en pacientes con presión arterial normal-alta .....	22
2.1. ¿Qué hay nuevo en la edición de 2018? .....	5	7.2.5. ¿El tratamiento con fármacos antihipertensivos debe iniciarse según los valores de presión arterial o según el riesgo cardiovascular total? .....	22
3. Definición, clasificación y aspectos epidemiológicos de la hipertensión .....	6	7.2.6. Inicio de la medicación hipotensora .....	23
3.1. Definición de hipertensión .....	6	7.3. Objetivos del tratamiento de la presión arterial .....	23
3.2. Clasificación de la presión arterial .....	7	7.3.1. Nuevas evidencias sobre los objetivos del tratamiento de la presión arterial sistólica y diastólica .....	23
3.3. Prevalencia de la hipertensión .....	7	7.3.2. Objetivos de presión arterial para subgrupos específicos de pacientes hipertensos .....	25
3.4. Relación entre la presión arterial y el riesgo de eventos cardiovasculares y renales .....	7	7.4. Tratamiento de la hipertensión .....	26
3.5. Hipertensión y evaluación del riesgo cardiovascular total ....	7	7.4.1. Modificaciones en el estilo de vida .....	26
3.6. Importancia del daño orgánico causado por hipertensión para optimizar la evaluación del riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos .....	10	7.4.2. Restricción de sodio en la dieta .....	26
3.7. Retos en la evaluación del riesgo cardiovascular .....	10	7.4.3. Moderación del consumo de alcohol .....	27
4. Medición de la presión arterial .....	11	7.4.4. Otros cambios en la dieta .....	27
4.1. Medición convencional de la presión arterial en la consulta .....	11	7.4.5. Reducción de peso .....	27
4.2. Medición automática no presenciada de la presión arterial en la consulta .....	11	7.4.6. Ejercicio físico regular .....	27
4.3. Medición de la presión arterial fuera de la consulta .....	11	7.4.7. Abandono del tabaquismo .....	27
4.4. Monitorización domiciliar de la presión arterial .....	12	7.5. Tratamiento farmacológico para la hipertensión .....	28
4.5. Monitorización ambulatoria de la presión arterial .....	12	7.5.1. Fármacos para el tratamiento de la hipertensión .....	28
4.6. Ventajas y desventajas de la monitorización domiciliar y ambulatoria de la presión arterial .....	12	7.5.2. Estrategia para el tratamiento farmacológico de la hipertensión .....	30
4.7. Hipertensión de bata blanca e hipertensión enmascarada .....	12	7.5.3. Algoritmo para el tratamiento farmacológico de la hipertensión .....	34
4.7.1. Hipertensión de bata blanca .....	13	7.6. Uso de dispositivos para el tratamiento de la hipertensión ...	37
4.7.2. Hipertensión enmascarada .....	13	7.6.1. Estimulación de barorreceptores carotídeos (marcapasos y <i>stent</i> ) .....	37
4.8. Cribado para la detección de hipertensión .....	13	7.6.2. Denervación renal .....	37
4.9. Confirmación del diagnóstico de hipertensión .....	14	7.6.3. Creación de fístula arteriovenosa .....	38
4.10. Indicaciones clínicas para la medición de la presión arterial fuera de la consulta .....	14	7.6.4. Otros dispositivos .....	38
4.11. Presión arterial durante el ejercicio y a grandes altitudes ...	14	8. Hipertensión en circunstancias específicas .....	38
4.12. Presión aórtica central .....	15	8.1. Hipertensión resistente .....	38
5. Evaluación clínica y de daño orgánico causado por hipertensión en pacientes hipertensos .....	16	8.1.1. Definición de hipertensión resistente .....	38
5.1. Evaluación clínica .....	16	8.1.2. Hipertensión seudoresistente .....	38
5.2. Anamnesis .....	16	8.1.3. Estrategia diagnóstica en la hipertensión resistente .....	38
5.3. Exploración física y pruebas clínicas complementarias ....	16	8.1.4. Tratamiento de la hipertensión resistente .....	39
5.4. Evaluación del daño orgánico causado por hipertensión ....	16	8.2. Hipertensión secundaria .....	40
5.4.1. Estratificación del riesgo de los pacientes hipertensos mediante la evaluación del daño orgánico causado por hipertensión .....	17	8.2.1. Fármacos y otras sustancias que pueden causar hipertensión secundaria .....	40
5.5. Características del daño orgánico causado por hipertensión .....	18	8.2.2. Causas genéticas de la hipertensión secundaria .....	40
5.5.1. El corazón en la hipertensión .....	18	8.3. Urgencias y emergencias hipertensivas .....	42
5.5.2. Los vasos sanguíneos en la hipertensión .....	18	8.3.1. Tratamiento agudo de las emergencias hipertensivas .....	43
5.5.3. El riñón en la hipertensión .....	19	8.3.2. Pronóstico y seguimiento .....	43
5.5.4. Retinopatía hipertensiva .....	19	8.4. Hipertensión de bata blanca .....	43
5.5.5. El cerebro en la hipertensión .....	19	8.5. Hipertensión enmascarada .....	44
5.6. Regresión del daño orgánico causado por hipertensión y reducción del riesgo cardiovascular con tratamiento antihipertensivo .....	19	8.6. Hipertensión enmascarada no controlada .....	45
5.7. ¿Cuándo remitir al hospital a un paciente hipertenso? .....	20	8.7. Hipertensión en adultos jóvenes (< 50 años) .....	45
6. Genética e hipertensión .....	21	8.7.1. Hipertensión sistólica aislada en jóvenes .....	45
7. Tratamiento de la hipertensión .....	21	8.8. Hipertensión en pacientes mayores (≥ 65 años) .....	45
7.1. Efectos beneficiosos del tratamiento antihipertensivo en la hipertensión .....	21	8.9. Mujeres, embarazo, anticoncepción oral y terapia de sustitución hormonal .....	46
7.2. ¿Cuándo iniciar el tratamiento antihipertensivo? .....	21	8.9.1. Hipertensión y embarazo .....	46
7.2.1. Recomendaciones de las guías previas .....	21	8.9.2. Anticonceptivos orales e hipertensión .....	48
7.2.2. Tratamiento farmacológico para pacientes con hipertensión de grado 1 y riesgo cardiovascular bajo-moderado .....	21	8.9.3. Terapia de sustitución hormonal e hipertensión .....	48
		8.10. Hipertensión en distintos grupos étnicos .....	48
		8.11. Hipertensión y diabetes mellitus .....	49
		8.12. Hipertensión y enfermedad renal crónica .....	50
		8.13. Hipertensión y enfermedad pulmonar obstructiva crónica .....	50
		8.14. Hipertensión y cardiopatía .....	50

8.14.1. Enfermedad coronaria .....	50
8.14.2. Hipertrofia ventricular izquierda e insuficiencia cardiaca .....	51
8.15. Enfermedad cerebrovascular y función cognitiva .....	52
8.15.1. Hemorragia cerebral aguda .....	52
8.15.2. Accidente cerebrovascular isquémico.....	52
8.15.3. Antecedente de accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio .....	52
8.15.4. Deterioro cognitivo y demencia .....	52
8.16. Hipertensión, fibrilación auricular y otras arritmias .....	53
8.16.1. Anticoagulantes orales e hipertensión .....	53
8.17. Hipertensión y enfermedad vascular .....	54
8.17.1. Aterosclerosis carotídea .....	54
8.17.2. Aterosclerosis y aumento de la rigidez arterial .....	54
8.17.3. Arteriopatía de las extremidades inferiores .....	54
8.18. Hipertensión en enfermedad valvular y aórtica .....	54
8.18.1. Coartación de aorta .....	54
8.18.2. Prevención de la dilatación y la disección aórticas en sujetos con alto riesgo .....	54
8.18.3. Hipertensión en la enfermedad aórtica relacionada con válvula aórtica bicúspide .....	54
8.19. Hipertensión y disfunción sexual .....	55
8.20. Hipertensión y tratamiento del cáncer .....	55
8.21. Tratamiento perioperatorio de la hipertensión .....	55
9. Tratamiento concomitante del riesgo cardiovascular .....	56
9.1. Estatinas y fármacos hipolipemiantes .....	56
9.2. Tratamiento antiagregante y anticoagulante .....	56
9.3. Fármacos hipoglucemiantes y presión arterial .....	56
10. Seguimiento de los pacientes .....	57
10.1. Seguimiento de los pacientes hipertensos .....	57
10.2. Seguimiento de sujetos con presión arterial normal-alta e hipertensión de bata blanca.....	57
10.3. Presión arterial elevada en las consultas de seguimiento ...	57
10.4. Mejora del control de la presión arterial en la hipertensión: adherencia al tratamiento farmacológico .....	57
10.5. Búsqueda continuada de daño orgánico causado por hipertensión .....	58
10.6. ¿Se puede reducir o suspender la medicación antihipertensiva? .....	59
11. Lagunas en la evidencia .....	59
12. Mensajes clave.....	60
13. Mensajes clave de la guía sobre qué hacer y qué no .....	61
14. Apéndice .....	62
15. Bibliografía .....	63

## Abreviaturas

AIT: accidente isquémico transitorio  
 AMPA: automedición de la presión arterial  
 APR: actividad plasmática de la renina  
 ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II  
 ARM: antagonistas del receptor de mineralocorticoides  
 ASC: área de superficie corporal  
 AV: auriculoventricular  
 BCC: bloqueadores de los canales del calcio  
 CAC: cociente albúmina:creatinina  
 cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad  
 CK-MB: isoenzima MB de la creatinincinasa  
 cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad  
 CPA: concentración plasmática de aldosterona  
 CPR: concentración plasmática de renina  
 CV: cardiovascular

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>2</sub>: insuficiencia cardiaca, hipertensión, edad ≥ 75 (doble), diabetes, ictus (doble)-enfermedad vascular, edad 65-74 y sexo (mujer)  
 DHP: dihidropiridina  
 DM1: diabetes mellitus tipo 1  
 DM2: diabetes mellitus tipo 2  
 EAP: enfermedad arterial periférica  
 EC: enfermedad coronaria  
 ECA: ensayo controlado aleatorizado  
 ECG: electrocardiograma  
 ECV: enfermedad cardiovascular  
 ENaC: canal epitelial de sodio  
 EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica  
 ERC: enfermedad renal crónica  
 ESC: Sociedad Europea de Cardiología  
 ESH: *European Society of Hypertension*  
 ETT: ecocardiografía transtorácica  
 FA: fibrilación auricular  
 GIM: grosor intimomedial  
 GRP: grosor relativo de la pared  
 HAS-BLED: hipertensión, función renal/hepática anormal (1 punto cada una), ictus, historia o predisposición al sangrado, INR lábil, ancianos (> 65 años), drogas/alcohol concomitantes (1 punto cada uno)  
 HbA<sub>1c</sub>: glucohemoglobina  
 HTA: hipertensión arterial  
 HVI: hipertrofia ventricular izquierda  
 i.v.: intravenoso  
 IC-FEC: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada  
 IC-FER: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida  
 IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina  
 IM: infarto de miocardio  
 IMC: índice de masa corporal  
 ITB: índice tobillo-brazo  
 LDH: lactato dehidrogenasa  
 MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial  
 NS: no significativo  
 NT-proBNP: fracción N-terminal del propéptido natriurético cerebral  
 PA: presión arterial  
 PAD: presión arterial diastólica  
 PAM: presión arterial media  
 PAS: presión arterial sistólica  
 PWV: velocidad de la onda de pulso  
 RM: resonancia magnética  
 RMC: resonancia magnética cardiaca  
 SCORE: *Systematic Coronary Risk Evaluation* (tablas de estimación del riesgo coronario)  
 SRA: sistema renina-angiotensina  
 TC: tomografía computarizada  
 TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada  
 VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular  
 VI: ventrículo izquierdo

## 1. PREÁMBULO

Las guías de práctica clínica (GPC) tienen como objetivo reunir y evaluar toda la evidencia relevante disponible sobre un tema particular para ayudar a los médicos a seleccionar la mejor estrategia posible de tratamiento para un paciente en particular, que sufre una enfermedad determinada. Las GPC deben ayudar a los profesionales de la salud en la toma de decisiones clínicas en su ejercicio diario. No obstante, la decisión final sobre un paciente concreto la debe tomar el médico responsable de su salud, en consulta con el propio

**Tabla 1**  
Clases de recomendación

Grados de recomendación	Definición	Expresiones propuestas
Clase I	Evidencia y/o acuerdo general en que un determinado procedimiento diagnóstico/tratamiento es beneficioso, útil y efectivo	Se recomienda/está indicado
Clase II	Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia del tratamiento	
Clase IIa	El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia	Se debe considerar
Clase IIb	La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión	Se puede recomendar
Clase III	Evidencia o acuerdo general en que el tratamiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial	No se recomienda

©ESC 2018

paciente o, cuando proceda, con la persona responsable de su cuidado.

En los últimos años, la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la *European Society of Hypertension* (ESH), además de otras sociedades y organizaciones científicas, han publicado un gran número de GPC. Debido al impacto de las GPC, se han establecido criterios de calidad para su elaboración de modo que todas las decisiones se presenten de manera clara y transparente al usuario. Las recomendaciones de la ESC para la elaboración y publicación de GPC están disponibles en la página web de la ESC (<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Las GPC representan la postura oficial de la ESC sobre un tema particular y se actualizan con regularidad.

Los miembros de este Grupo de Trabajo fueron seleccionados por la ESC y la ESH en representación de los profesionales de la salud dedicados a los cuidados médicos de la patología tratada en el presente documento. Los expertos seleccionados realizaron una revisión exhaustiva de la evidencia publicada sobre el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de esta entidad concreta según las normas establecidas por el Comité de la ESC para la Elaboración de GPC y la aprobación de la ESH. Se realizó una evaluación crítica de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos, además de la relación entre el riesgo y el beneficio. Se valoraron el nivel de evidencia y la fuerza de la recomendación de una opción terapéutica particular de acuerdo con escalas predefinidas, tal como se indica en la tabla 1 y la tabla 2.

Los expertos responsables de la redacción y la revisión del documento han declarado por escrito cualquier relación que se pueda considerar conflicto de intereses real o potencial. Estas declaraciones escritas están archivadas y disponibles en las páginas web de la ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>) y la EACTS (<http://www.eacts.org>). Durante el periodo de redacción, las modificaciones en las relaciones que se pudieran considerar conflicto de intereses se notificaron a la ESC/ESH y se actualizaron. El informe del Grupo de Trabajo fue financiado en su totalidad por la ESC/ESH y se desarrolló sin ninguna participación de la industria.

El Comité para la elaboración de GPC de la ESC supervisa y coordina la preparación de nuevas GPC. El Comité es responsable también del proceso de aprobación de las GPC. Expertos externos seleccionados por la ESC y la ESH realizaron una revisión exhaustiva del presente documento, tras lo cual fue aprobado por todos los miembros del Grupo de Trabajo. Por último, el documento final fue aprobado por el Comité de GPC de la ESC y la ESH para su publicación en *European Heart Journal*, *Journal of Hypertension* y *Blood Pressure*. Esta guía se elaboró tras la evaluación exhaustiva del conocimiento científico y médico y la evidencia disponible hasta la fecha de su redacción.

La tarea de elaboración de GPC incluye la creación de herramientas educativas y programas de implementación de las recomendaciones. Para su implementación, se desarrollan ediciones de bolsillo, resúmenes en diapositivas, folletos con mensajes clave, resúmenes en tarjetas para no especialistas y versiones electrónicas para aplicaciones

**Tabla 2**  
Niveles de evidencia

Nivel de evidencia A	Datos procedentes de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metanálisis
Nivel de evidencia B	Datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado o de grandes estudios no aleatorizados
Nivel de evidencia C	Consenso de opinión de expertos y/o pequeños estudios, estudios retrospectivos, registros

©ESC 2018

digitales (*smartphones*, etc.). Estas versiones son resumidas y, por lo tanto, en caso de necesidad, debe consultarse la versión completa que se encuentra disponible gratuitamente en las páginas web de la ESC y la ESH, además de las de *European Heart Journal* y *Journal of Hypertension*. Se recomienda a las sociedades nacionales que forman parte de la ESC suscribir, traducir e implementar las GPC de la ESC. Los programas de implementación son necesarios porque se ha demostrado que los resultados clínicos se ven favorablemente influidos por la aplicación de las recomendaciones clínicas.

Asimismo es necesario realizar encuestas y registros para verificar si la práctica clínica en la vida real se corresponde con las recomendaciones de las guías y de esta forma se completa el ciclo entre la investigación clínica, la elaboración de las guías y su implementación en la práctica clínica. Se recomienda a los profesionales de la salud que tengan en consideración la presente guía de la ESC en la toma de decisiones clínicas en su ejercicio diario, así como en la determinación y la implementación de estrategias preventivas, diagnósticas y terapéuticas; no obstante, la decisión final sobre el cuidado de un paciente concreto, en consulta con dicho paciente y, si fuera necesario, con su representante legal, debe tomarla el médico responsable de su cuidado. Además, es responsabilidad del profesional de la salud comprobar la normativa aplicable a fármacos y dispositivos médicos antes de su prescripción.

## 2. INTRODUCCIÓN

Se han realizado progresos sustanciales en el conocimiento de la epidemiología, la fisiopatología y el riesgo asociado con la hipertensión y existe una gran cantidad de pruebas que demuestran que la reducción de la presión arterial reduce sustancialmente la morbimortalidad prematura<sup>1-10</sup>. Mediante diferentes estrategias terapéuticas probadas y efectivas, así como mediante cambios en el estilo de vida, se puede reducir la presión arterial; sin embargo, el control de la presión arterial es insuficiente en todo el mundo y está muy lejos de ser satisfactorio en Europa. Como consecuencia, la hipertensión arterial (HTA) continúa siendo la mayor causa evitable de enfermedad cardiovascular (ECV) y de mortalidad por cualquier causa tanto en Europa como en el mundo<sup>11-14</sup>.

La GPC de la ESC/ESH 2018 para el diagnóstico y tratamiento de la HTA está diseñada para pacientes adultos (edad ≥ 18 años) con hiper-



tensión. El propósito de la revisión y actualización es evaluar e incorporar nuevas evidencias en las recomendaciones. Los objetivos específicos son elaborar recomendaciones prácticas para mejorar tanto la detección y el tratamiento de la hipertensión como el control de la presión arterial (PA) promoviendo estrategias de tratamiento sencillas y eficaces.

La edición de 2018 se ha desarrollado siguiendo los mismos principios que se aplicaron en las guías sobre hipertensión publicadas conjuntamente por la ESC y la ESH en 2003, 2007 y 2013, entre ellos: *a)* fundamentar las recomendaciones en estudios clínicos realizados con rigor científico, identificados tras una revisión exhaustiva de la literatura; *b)* conceder la máxima prioridad a los datos de estudios controlados aleatorizados (ECA); *c)* considerar los resultados de metanálisis de ECA como evidencia de peso (en contraste con los metanálisis en red, ya que no consideramos que proporcionen el mismo nivel de evidencia debido a que muchas comparaciones no están aleatorizadas); *d)* admitir que los ECA no pueden evaluar muchos aspectos importantes relacionados con el diagnóstico, la estratificación

del riesgo y el tratamiento de la HTA, que se pueden abarcar en estudios observacionales y registros rigurosos con dimensiones adecuadas; *e)* clasificar el nivel de evidencia científica y la fuerza de las recomendaciones de acuerdo con las recomendaciones de la ESC (véase la sección 1); *f)* reconocer que hay divergencia de opiniones sobre algunas recomendaciones clave que se han resuelto por votación, y *g)* reconocer que en algunos casos los datos disponibles son inadecuados o insuficientes pero que, al tratarse de cuestiones importantes para la práctica clínica, no se pueden ignorar. En estos casos, recurrimos a la opinión de expertos e intentamos explicar sus fundamentos.

A cada miembro del Grupo de Trabajo, se le asignaron tareas de redacción específicas, que revisaron los coordinadores de sección y, por último, los 2 coordinadores de la guía seleccionados por la ESC y la ESH. El texto se elaboró durante 24 meses aproximadamente. En este periodo se celebraron reuniones colectivas y se mantuvo una intensa correspondencia entre los miembros del Grupo de Trabajo. Antes de su publicación, expertos europeos seleccionados por la ESC y la ESH y representantes de las sociedades nacionales revisaron el documento.

## 2.1. ¿Qué hay nuevo en la edición de 2018?

Cambios en las recomendaciones	
2013	2018
<b>Diagnóstico</b>	<b>Diagnóstico</b>
Se recomienda tomar la PA en consulta para el cribado y el diagnóstico de HTA	Se recomienda que el diagnóstico de HTA se base en: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Repetidas mediciones de la PA en consulta</li> <li>• Determinar la PA mediante MAPA y/o MAPA cuando sea logística y económicamente viable</li> </ul>
<i>Umbral de tratamiento</i> PA normal-alta (130-139/85-89 mmHg): mientras no se disponga de la evidencia necesaria, no se recomienda iniciar el tratamiento con antihipertensivos para la PA normal-alta	<i>Umbral de tratamiento</i> PA normal-alta (130-139/85-89 mmHg): puede considerarse el tratamiento farmacológico cuando el riesgo CV sea muy alto debido a ECV establecida, especialmente EC
<i>Umbral de tratamiento</i> Tratamiento de la HTA de grado 1 y bajo riesgo: Debería considerarse la instauración de tratamiento farmacológico antihipertensivo para pacientes con HTA de grado 1 y riesgo bajo-moderado cuando la PA se encuentre en ese intervalo en varias consultas o esté elevada según los criterios de PA ambulatoria y permanezca en ese intervalo tras un periodo razonable de intervenciones en el estilo de vida	<i>Umbral de tratamiento</i> Tratamiento de la HTA de grado 1 y bajo riesgo: Para pacientes con HTA de grado 1, riesgo bajo-moderado y sin daño orgánico, se recomienda el tratamiento farmacológico antihipertensivo si el paciente sigue hipertenso tras un periodo razonable de intervenciones en el estilo de vida
<i>Umbral de tratamiento</i> Pacientes mayores Puede considerarse el tratamiento con antihipertensivos para pacientes mayores (al menos menores en el caso de pacientes mayores de menos de 80 años) cuando la PAS esté en 140-159 mmHg y siempre que el tratamiento se tolere bien	<i>Umbral de tratamiento</i> Pacientes mayores Se recomienda el tratamiento con antihipertensivos e intervenciones en el estilo de vida para los pacientes mayores en buena forma física (> 65 pero no > 80 años) cuando la PAS se encuentre en el intervalo de grado 1 (140-159 mmHg) y siempre que el tratamiento se tolere bien
<i>Objetivos del tratamiento de la PA</i>	<i>Objetivos del tratamiento de la PA</i>
Se recomienda un objetivo de PAS < 140 mmHg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El primer objetivo recomendado del tratamiento es reducir la PA de todos los pacientes a &lt; 140/90 mmHg, y si el tratamiento se tolera bien, el objetivo se debe bajar a 130/80 mmHg o menos para la mayoría de los pacientes</li> <li>• Se recomienda la reducción de la PAS a 120-129 mmHg para la mayoría de los pacientes &lt; 65 años</li> </ul>
<i>Objetivos del tratamiento de la PA de los pacientes mayores (65-80 años)</i>	<i>Objetivos del tratamiento de la PA en pacientes mayores (65-80 años)</i>
Se recomienda un objetivo de PAS en 140-150 mmHg para los pacientes mayores (65-80 años)	Para los pacientes mayores (≥ 65 años) se recomienda un objetivo de PAS en 130-139 mmHg
<i>Objetivos del tratamiento de la PA para los pacientes mayores de 80 años</i>	<i>Objetivos del tratamiento de la PA para los pacientes mayores de 80 años</i>
Debe considerarse un objetivo de PAS en 140-150 mmHg para los mayores de 80 años con una PAS inicial ≥ 160 mmHg, siempre que tengan un buen estado físico y mental	Se recomienda un objetivo de PAS en 130-139 mmHg para los mayores de 80 años que toleren el tratamiento
<i>Objetivos de PAD</i>	<i>Objetivos de PAD</i>
Siempre se recomienda un objetivo de PAD < 90 mmHg, excepto para los pacientes con diabetes, para los que se recomiendan valores < 85 mmHg	Debe considerarse un objetivo de PAD < 80 mmHg para todos los pacientes hipertensos, independientemente del nivel de riesgo y las comorbilidades
<i>Inicio del tratamiento farmacológico</i>	<i>Inicio del tratamiento farmacológico</i>
Puede considerarse la instauración de tratamiento antihipertensivo con una combinación de 2 fármacos para pacientes con PA basal muy elevada o con riesgo CV alto	Se recomienda iniciar el tratamiento antihipertensivo con una combinación de 2 fármacos, preferiblemente en un solo comprimido. La excepción son los pacientes mayores frágiles y los pacientes con riesgo bajo y HTA de grado 1 (particularmente si la PAS es < 150 mmHg)

<b>Hipertensión resistente</b>		<b>Hipertensión resistente</b>	
Debe considerarse la administración de antagonistas del receptor de mineralocorticoides, amilorida y el bloqueador alfa 1 doxazosina cuando no haya contraindicaciones		El tratamiento recomendado para la HTA resistente es la adición de dosis bajas de espironolactona al tratamiento base o la intensificación del tratamiento diurético cuando haya intolerancia a la espironolactona, con eplerenona, amilorida, dosis más altas de tiacidas o análogos tiacídicos o un diurético de asa, o la adición de bisoprolol o doxazosina	
<b>Tratamiento de la hipertensión basado en dispositivos</b>		<b>Tratamiento de la hipertensión basado en dispositivos</b>	
En caso de que el tratamiento farmacológico sea ineficaz, se puede considerar el tratamiento con procedimientos invasivos, como la denervación renal o la estimulación de barorreceptores		No se recomienda el uso de terapias basadas en dispositivos para el tratamiento habitual de la HTA, excepto en el contexto de estudios clínicos, hasta que se disponga de evidencia sobre su seguridad y su eficacia	
<b>Grados de recomendación</b>			
Grado I		Grado IIa	Grado IIb
			Grado III

AMPA: automedición de la presión arterial; CV: cardiovascular; EC: enfermedad coronaria; ECV: enfermedad cardiovascular; MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

## Nuevas secciones y recomendaciones

- **Cuándo sospechar y cómo detectar las causas de HTA secundaria**
- **Tratamiento de las emergencias hipertensivas**
- **Recomendaciones actualizadas sobre el control de la PA en el ictus agudo**
- **Recomendaciones actualizadas sobre el tratamiento de la HTA para mujeres y durante el embarazo**
- **HTA en distintos grupos étnicos**
- **Efectos de la altitud en la PA**
- **HTA y enfermedad pulmonar obstructiva crónica**
- **HTA, FA y otras arritmias**
- **Uso de la anticoagulación oral en la HTA**
- **HTA y disfunción sexual**
- **HTA y tratamientos oncológicos**
- **Tratamiento perioperatorio de la HTA**
- **Tratamiento hipoglucemiante y PA**
- **Recomendaciones actualizadas sobre la evaluación y el control del riesgo CV: a) uso del método SCORE para evaluar el riesgo de los pacientes sin ECV; b) importancia de la presencia de daño orgánico para la estimación del riesgo CV, y c) uso de estatinas y ácido acetilsalicílico para la prevención de ECV**

## Conceptos nuevos

### Medición de la PA

- **Mayor uso de la medición de la PA fuera de consulta mediante MAPA y AMPA, especialmente esta, como una alternativa para confirmar el diagnóstico de HTA, detectar la HTA de bata blanca y la HTA enmascarada y monitorizar el control de la PA**

### Tratamiento de la PA menos conservador para pacientes mayores y ancianos

- **Umbral y objetivos de tratamiento de la PA más bajos para pacientes mayores**, poniendo más énfasis en la edad biológica que en la cronológica (importancia de la fragilidad, la independencia y la tolerancia al tratamiento)
- Recomendación de **nunca negar o retirar el tratamiento por la edad**, siempre que el tratamiento se tolere

### Estrategia de un solo comprimido para mejorar el control de la PA

- **Se prefiere el uso de una combinación de 2 fármacos** para el tratamiento inicial de la mayoría de los pacientes hipertensos
- **Uso de una estrategia de un solo comprimido** para la mayoría de los pacientes como tratamiento de elección para la HTA
- **Algoritmos de tratamiento simplificados**, con uso preferido de IECA o ARA-II combinados con un BCC y/o una tiacida o un análogo tiacídico como estrategia básica de tratamiento para la mayoría de los pacientes y uso de BB para indicaciones específicas

### Nuevos intervalos de PA para pacientes tratados

- **Nuevos intervalos de PA para pacientes tratados** para identificar mejor los objetivos recomendados y los umbrales de seguridad más bajos según la edad y las comorbilidades específicas de los pacientes

### Detección de la falta de adherencia al tratamiento farmacológico

- Énfasis especial en la **importancia de evaluar la adherencia al tratamiento** como principal causa del mal control de la PA

### Papel fundamental del personal de enfermería y farmacéuticos para el control de la HTA a largo plazo

- **Se pone énfasis en el importante papel de enfermeros y farmacéuticos** para la instrucción, el apoyo y el seguimiento de los pacientes hipertensos como parte de la **estrategia general para mejorar el control de la PA**

AMPA: automedición de la presión arterial; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; BB: bloqueadores beta; BCC: bloqueadores de los canales del calcio; CV: cardiovascular; ECV: enfermedad cardiovascular; FA: fibrilación auricular; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial; PA: presión arterial.

## 3. DEFINICIÓN, CLASIFICACIÓN Y ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA HIPERTENSIÓN

### 3.1. Definición de hipertensión

La relación entre la PA y las complicaciones cardiovasculares y renales es continua, lo que hace que la distinción entre normotensión e hipertensión basada en valores de corte de la PA sea en cierto modo arbitraria<sup>2,4,8</sup>. Sin embargo, en la práctica clínica, los valores de corte

de la PA se emplean por razones pragmáticas para simplificar el diagnóstico y las decisiones sobre el tratamiento. La asociación epidemiológica entre la PA y el riesgo cardiovascular (CV) se observa desde valores de PA muy bajos (PA sistólica [PAS] > 115 mmHg). Sin embargo, la «hipertensión» se define como el nivel de PA en el cual los beneficios del tratamiento (ya sea intervenciones en el estilo de vida o tratamiento farmacológico) superan claramente sus riesgos según los resultados de estudios clínicos. Esta evidencia ha sido revisada (véase la sección 7.2 para más información sobre los umbrales diagnósticos

de la HTA) y constituye la base para que no se hayan modificado la clasificación de la PA y la definición de hipertensión respecto a ediciones anteriores de la guía (tabla 3)<sup>15,16,17</sup>.

La HTA se define como una PAS  $\geq$  140 mmHg o una PA diastólica (PAD)  $\geq$  90 mmHg medidas en consulta. Esta definición se basa en la evidencia de múltiples ECA que indica que el tratamiento de los pacientes con estos valores de PA es beneficioso (véase la sección 7). Se utiliza la misma clasificación para jóvenes, adultos de mediana edad y ancianos, mientras que se adoptan otros criterios basados en percentiles para niños y adolescentes, ya que no se dispone de datos de estudios de intervención en estos grupos de edad. Se puede consultar los detalles sobre la clasificación de la PA en niños y niñas de hasta 16 años en la GPC de la ESH 2016 sobre hipertensión en niños y adolescentes<sup>18</sup>.

### 3.2. Clasificación de la presión arterial

#### Clasificación de la PA

Recomendación	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Se recomienda clasificar la PA como óptima, normal, normal-alta o HTA de grado 1-3, según los valores de PA medidos en consulta	I	C

©ESC/ESH 2018

PA: presión arterial.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

### 3.3. Prevalencia de la hipertensión

Basándonos en la PA medida en consulta, la prevalencia mundial de la HTA se ha estimado en 1.130 millones en 2015<sup>5</sup>, con una prevalencia  $>$  150 millones en Europa central y oriental. En términos generales, la HTA en adultos se sitúa alrededor de un 30-45%<sup>12</sup>, con una prevalencia global estandarizada por edad del 24 y el 20% de los varones y las mujeres en 2015<sup>5</sup>. La alta prevalencia de la HTA es comparable en todo el mundo, independientemente del nivel de renta del país, es decir, en países con ingresos bajos, medios o altos<sup>12</sup>. La HTA es más frecuente a edades avanzadas, y alcanza una prevalencia que supera el 60% de las personas de más de 60 años<sup>12</sup>. A medida que las poblaciones envejecen, adopten un estilo de vida más sedentario y aumenten el peso corporal, la prevalencia de la HTA seguirá aumentando en todo el mundo. Se calcula que el número de personas con HTA aumentará en un 15-20% en 2025, y llegará a 1.500 millones<sup>19</sup>.

**Tabla 3**

Clasificación de la PA medida en consulta<sup>a</sup> y definición de los grados de HTA<sup>b</sup>

Categoría	Sistólica (mmHg)		Diastólica (mmHg)
Óptima	$<$ 120	y	$<$ 80
Normal	120-129	y/o	80-84
Normal-alta	130-139	y/o	85-89
HTA de grado 1	140-159	y/o	90-99
HTA de grado 2	160-179	y/o	100-109
HTA de grado 3	$\geq$ 180	y/o	$\geq$ 110
HTA sistólica aislada <sup>b</sup>	$\geq$ 140	y	$<$ 90

PA: presión arterial; PAS: presión arterial sistólica.

<sup>a</sup>La categoría de PA se define según las cifras de PA medida en consulta con el paciente sentado y el valor más alto de PA, ya sea sistólica o diastólica.

<sup>b</sup>La HTA sistólica aislada se clasifica en grado 1, 2 o 3 según los valores de PAS en los intervalos indicados.

Se emplea la misma clasificación para todas las edades a partir de los 16 años.

### 3.4. Relación entre la presión arterial y el riesgo de eventos cardiovasculares y renales

La PA elevada fue el principal factor asociado con mortalidad prematura en 2015, tras causar casi 10 millones de muertes y más de 200 millones de años de vida ajustados por discapacidad<sup>3</sup>. A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento de la HTA en los últimos 30 años, los años de vida ajustados por discapacidad atribuible a la HTA han aumentado un 40% desde 1990<sup>3</sup>. Los valores de PAS  $\geq$  140 mmHg son la causa principal de mortalidad y discapacidad ( $\sim$ 70%) y el mayor número de muertes por año relacionadas con la PAS se deben a cardiopatía isquémica (4,9 millones), ictus hemorrágico (2,0 millones) e ictus isquémico (1,5 millones)<sup>3</sup>.

Tanto la PA medida en consulta como la PA ambulatoria tienen una relación independiente y continua con la incidencia de algunos eventos cardiovasculares (ictus hemorrágico, ictus isquémico, infarto de miocardio [IM], muerte súbita y enfermedad arterial periférica [EAP]), además de enfermedad renal terminal<sup>4</sup>. La evidencia acumulada relaciona estrechamente la HTA con un aumento del riesgo de aparición de fibrilación auricular [FA]<sup>20</sup> y hay nueva evidencia sobre la relación entre el aumento prematuro de los valores de PA con un aumento de riesgo de deterioro cognitivo y demencia<sup>21,22</sup>.

Esta relación continua entre la PA y el riesgo de complicaciones se ha observado en todos los grupos de edad<sup>23</sup> y todos los grupos étnicos<sup>24,25</sup> y se extiende desde valores de PA altos a otros relativamente bajos. La PAS parece ser un mejor predictor de complicaciones que la PAD a partir de los 50 años<sup>23,26,27</sup>. La PAD elevada se asocia con un aumento del riesgo CV y se observa más frecuentemente en personas más jóvenes (menores de 50 años) que en mayores. La PAD tiende a reducirse en la mediana edad como consecuencia del aumento de la rigidez arterial; en consecuencia, la PAS asume un papel más importante como factor de riesgo a partir de este periodo de la vida<sup>26</sup>. En adultos de mediana edad y en mayores, el aumento de la presión de pulso (la diferencia entre PAS y PAD) tiene un papel pronóstico adverso adicional<sup>28,29</sup>.

### 3.5. Hipertensión y evaluación del riesgo cardiovascular total

La HTA rara vez se produce sola y con frecuencia se agrupa con otros factores de riesgo CV, como la dislipemia y la intolerancia a la glucosa<sup>30,31</sup>. Esta agrupación de riesgo metabólico tiene un efecto multiplicador en el riesgo CV<sup>32</sup>. Así, la cuantificación del riesgo CV total (es decir, la probabilidad de que una persona sufra una complicación CV en un periodo de tiempo determinado) es una parte importante del proceso de estratificación del riesgo de las personas con HTA.

**Tabla 4**  
Factores que influyen en el riesgo CV de los pacientes con HTA

<i>Características demográficas y parámetros de laboratorio</i>
Sexo <sup>a</sup> (varones más que mujeres)
Edad <sup>a</sup>
Fumador (actualmente o en el pasado) <sup>a</sup>
Colesterol total <sup>a</sup> y cHDL
Ácido úrico
Diabetes <sup>a</sup>
Sobrepeso u obesidad
Antecedente familiar de ECV prematura (varones menores de 55 años y mujeres menores de 65)
Antecedente de HTA de aparición temprana en la familia o los padres
Aparición temprana de la menopausia
Estilo de vida sedentario
Factores psicológicos y socioeconómicos
Frecuencia cardíaca (> 80 lpm en reposo)
<i>Daño orgánico asintomático</i>
Rigidez arterial:
• Presión de pulso (en pacientes mayores) $\geq 60$ mmHg
• PWV femoral-carotídea > 10 m/s
HVI electrocardiográfica (índice de Sokolow-Lyon > 35 mm o R en aVL $\geq 11$ mm; producto voltaje-duración de Cornell > 2.440 mm.ms o voltaje de Cornell > 28 mm en varones y > 20 mm en mujeres)
HVI ecocardiográfica –índice de masa del VI: varones, > 50 g/m <sup>2,7</sup> ; mujeres, > 47 g/m <sup>2,7</sup> (estatura en m <sup>2,7</sup> ); se puede usar la indexación por ASC en pacientes de peso normal; masa del VI/ASC g/m <sup>2</sup> > 115 en varones y > 95 en mujeres–
Microalbuminuria (30-300 mg/24 h) o cociente albúmina:creatinina elevado (30-300 mg/g; 3,4-34 mg/mmol) (preferiblemente en muestra de orina recogida por la mañana) <sup>b</sup>
ERC moderada con TFGe > 30-59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (ASC) o ERC grave con TFGe < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> <sup>b</sup>
Índice tobillo-brazo < 0,9
Retinopatía avanzada: hemorragias o exudados, papiledema
<i>Enfermedad cardiovascular o renal establecida</i>
Enfermedad cerebrovascular: ictus isquémico, hemorragia cerebral, AIT
EC: infarto de miocardio, angina, revascularización miocárdica
Insuficiencia cardíaca, incluida la IC-FEC
Enfermedad arterial periférica
Fibrilación auricular
Presencia de placas de ateroma en estudios de imagen

AIT: accidente isquémico transitorio; ASC: área de superficie corporal; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; CV: cardiovascular; EC: enfermedad coronaria; ECG: electrocardiograma; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IC-FEC: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada; PWV: velocidad de la onda de pulso; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada; VI: ventrículo izquierdo.

<sup>a</sup>Factores de riesgo CV incluidos en el sistema SCORE.

<sup>b</sup>La proteinuria y la TFGe disminuida son factores de riesgo independientes. En la tabla 6 se enumeran los modificadores del riesgo CV.



**Tabla 5**

Categorías de riesgo CV a 10 años (SCORE)

Riesgo muy alto	<p><b>Personas con cualquiera de los siguientes:</b></p> <p><b>ECV documentada clínicamente o en pruebas de imagen inequívocas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>La ECV clínica</b> comprende infarto agudo de miocardio, síndrome coronario agudo, revascularización coronaria o de otras arterias, ictus, AIT, aneurisma aórtico y EAP</li> <li>• <b>La ECV documentada en pruebas de imagen</b> comprende la presencia de placa significativa (estenosis <math>\geq</math> 50%) en la angiografía o ecografía; no incluye el aumento del grosor intímo-medial carotídeo</li> <li>• <b>Diabetes mellitus con daño orgánico</b>; p. ej., proteinuria o riesgo importante, como HTA de grado 3 o hipercolesterolemia</li> <li>• <b>ERC grave</b> (TFGe <math>&lt;</math> 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</li> <li>• <b>SCORE de riesgo a 10 años <math>\geq</math> 10%</b></li> </ul>
Riesgo alto	<p><b>Personas con cualquiera de los siguientes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Elevación pronunciada de un solo factor de riesgo</b>, particularmente concentraciones de colesterol <math>&gt;</math> 8 mmol/l (<math>&gt;</math> 310 mg/dl); p. ej., hipercolesterolemia familiar o HTA de grado 3 (PA <math>\geq</math> 180/110 mmHg)</li> <li>• <b>La mayoría de los demás diabéticos</b> (excepto jóvenes con DM1 sin factores de riesgo importantes, que podrían tener un riesgo moderado)</li> </ul> <p><b>HVI hipertensiva</b></p> <p><b>ERC moderada</b> (TFGe de 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</p> <p><b>SCORE de riesgo a 10 años de un 5-10%</b></p>
Riesgo moderado	<p><b>Personas con:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SCORE de riesgo a 10 años <math>\geq</math> 1% y <math>&lt;</math> 5%</b></li> <li>• <b>HTA de grado 2</b></li> <li>• <b>Muchos adultos de mediana edad están en esta categoría</b></li> </ul>
Bajo riesgo	<p><b>Personas con:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SCORE de riesgo a 10 años <math>&lt;</math> 1%</b></li> </ul>

©ESC/ESH 2018

AIT: accidente isquémico transitorio; DM1: diabetes mellitus tipo 1; EAP: enfermedad arterial periférica; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; HTA: hipertensión arterial; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; PA: presión arterial; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

Están disponibles varios sistemas de evaluación del riesgo CV, y la mayoría de ellos calculan el riesgo a 10 años. Desde 2003, la guía europea sobre prevención de las enfermedades CV recomienda el uso del sistema SCORE porque está basado en grandes bases de datos de cohortes europeas representativas (<http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Practice-tools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts>). El sistema SCORE estima el riesgo de sufrir una primera complicación aterosclerótica mortal en 10 años, según la edad, el sexo, los hábitos de consumo de tabaco, la concentración de colesterol total y la PAS. El sistema SCORE permite, además, calibrar los niveles de riesgo CV en numerosos países europeos y ha sido validado externamente<sup>33</sup>. Anteriormente, el sistema SCORE solo se podía aplicar a pacientes de edades entre los 40 y los 65 años, pero recientemente se ha adaptado para pacientes de más de 65<sup>34</sup>. Para más información sobre la evaluación del riesgo CV, se puede consultar la GPC de la ESC 2016 sobre prevención de ECV<sup>35</sup>.

Los factores que influyen en el riesgo CV de los pacientes con HTA se detallan en la tabla 4. A los pacientes hipertensos con ECV documentada, incluida la enfermedad ateromatosa asintomática detectada en pruebas de imagen, diabetes mellitus tipo 1 (DM1) o tipo 2 (DM2), niveles muy altos de factores de riesgo individuales (como la HTA de grado 3) o enfermedad renal crónica (ERC) (fases 3-5), se los considera automáticamente con riesgo CV muy alto ( $\geq$  10% de mortalidad por ECV) o alto (5-10% de mortalidad por ECV) en 10 años (tabla 5). Estos pacientes no requieren una estimación formal del riesgo CV para determinar la necesidad de tratamiento de la HTA y de otros factores de riesgo CV. Para los demás pacientes hipertensos, se recomienda la estimación del riesgo CV en 10 años mediante el sistema SCORE. La estimación del riesgo se debe complementar con la evaluación del daño orgánico mediado por HTA, que podría elevar el nivel de riesgo CV aun en estado asintomático (véase la tabla 4 y las secciones 3.6 y 4).

Por otra parte, hay nueva evidencia de que un aumento del ácido úrico sérico a valores inferiores a los asociados típicamente con la gota se relaciona con un aumento del riesgo CV tanto en la población general como en pacientes hipertensos. Por ello, se recomienda medir las concentraciones de ácido úrico sérico como parte del cribado de los pacientes hipertensos<sup>36</sup>.

El sistema SCORE solo permite estimar el riesgo de complicaciones CV mortales. El riesgo total de complicaciones CV (mortales y no mortales) es aproximadamente 3 veces mayor que el riesgo de complicaciones mortales para los varones y 4 veces mayor para las mujeres. Este multiplicador desciende a menos de 3 en ancianos, para quienes es más probable que una primera complicación sea mortal<sup>37</sup>.

Existen modificadores generales (tabla 6) y modificadores específicos del riesgo CV para pacientes con HTA. Los modificadores del riesgo CV son particularmente importantes en los niveles de riesgo limítrofes y especialmente para los pacientes con riesgo moderado, en los que un modificador de riesgo puede convertir un riesgo moderado en riesgo alto e influir en las decisiones sobre el tratamiento de los factores de riesgo CV. Además, el sistema SCORE podría requerir modificaciones para la estimación del riesgo CV de los inmigrantes a Europa de primera generación y las escalas de riesgo para estos

**Tabla 6**Modificadores del riesgo que aumentan el riesgo CV estimado mediante el sistema SCORE<sup>35</sup>

Carencias sociales, el origen de numerosas causas de ECV
Obesidad (medida por el IMC) y obesidad central (medida por la circunferencia de cintura)
Inactividad física
Estrés psicosocial, incluido el cansancio vital
Antecedentes familiares de ECV prematura (ocurrida antes de los 55 años en varones y de los 65 años en mujeres)
Trastornos autoinmunitarios y otras alteraciones inflamatorias
Trastornos psiquiátricos mayores
Tratamiento para la infección del virus de la inmunodeficiencia humana
Fibrilación auricular
Hipertrofia ventricular izquierda
Enfermedad renal crónica
Síndrome de apnea obstructiva del sueño

ECV: enfermedad cardiovascular; IMC: índice de masa corporal.

©ESC/ESH 2018

pacientes deben ajustarse con factores de corrección (tabla 7). En la GPC de la ESC 2016 sobre prevención de ECV, puede encontrarse más información sobre modificadores del riesgo CV<sup>35</sup>.

**Tabla 7**  
Factores de corrección del riesgo cardiovascular estimado mediante el sistema SCORE para los inmigrantes a Europa de primera generación<sup>35</sup>

Región de origen	Factor multiplicador
Sur de Asia	1,4
África subsahariana	1,3
Caribe	1,3
Asia occidental	1,2
Norte de África	0,9
Este de Asia	0,7
América del Sur	0,7

©ESC/ESH 2018

### 3.6. Importancia del daño orgánico causado por hipertensión para optimizar la evaluación del riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos

Un aspecto importante y peculiar de la estimación del riesgo CV en pacientes hipertensos es la necesidad de considerar el impacto del daño orgánico inducido por HTA, lo que antes se denominaba «daño de órganos diana». El nuevo término describe con más precisión las alteraciones estructurales o funcionales inducidas por HTA en órganos importantes (corazón, cerebro, retina, riñón y vasos sanguíneos) (tabla 4). Hay que tener en cuenta 3 consideraciones importantes: a) no todos los tipos de daño orgánico inducido por HTA están incluidos en el sistema SCORE (la ERC y la vasculopatía establecida sí están incluidas) y otros tipos de daño orgánico (como el cardíaco, el vascular

y el retiniano) se asocian con un pronóstico adverso (véase la sección 5) y podrían llevar, especialmente si el daño es avanzado, a un riesgo CV alto incluso en ausencia de factores de riesgo clásicos; b) la presencia de daño orgánico inducido por HTA es frecuente y a menudo no se detecta<sup>38</sup>, y c) es frecuente el daño de múltiples órganos en un mismo paciente, lo que aumenta aún más el riesgo CV<sup>39-41</sup>. Por lo tanto, es importante incluir la evaluación del daño orgánico inducido por HTA en pacientes hipertensos, ya que permite identificar a los pacientes con riesgo alto o muy alto que, de otro modo, podrían clasificarse erróneamente como pacientes con riesgo más bajo según el sistema SCORE<sup>42</sup>. Esto ocurre especialmente en presencia de hipertrofia ventricular izquierda (HVI), ERC con albuminuria o proteinuria o rigidez arterial (véase la sección 5)<sup>43</sup>. El impacto de la progresión de la enfermedad asociada con HTA (sin complicaciones, asintomática o establecida), de acuerdo con los diferentes grados de HTA y la presencia de factores de riesgo CV, daño orgánico o comorbilidades en individuos de mediana edad, se ilustra en la figura 1.

### 3.7. Retos en la evaluación del riesgo cardiovascular

La edad tiene una fuerte influencia en el riesgo CV: los ancianos tienen invariablemente un riesgo CV absoluto alto. Por el contrario, el riesgo absoluto de los individuos más jóvenes, y especialmente las mujeres jóvenes, es invariablemente bajo, incluso en individuos con un perfil de riesgo anormal. En este grupo, el riesgo relativo es alto aunque el riesgo absoluto sea bajo. Se ha propuesto usar la escala de «edad de riesgo CV» para informar a los pacientes y tomar decisiones sobre el tratamiento, especialmente para personas jóvenes con riesgo absoluto bajo y riesgo relativo alto<sup>35</sup>. Mediante esta escala, se puede ilustrar cómo un paciente joven (p. ej., de 40 años) con factores de riesgo pero con riesgo absoluto bajo tiene un riesgo CV equivalente al de una persona de más edad (60 años) con factores de riesgo óptimos, por lo que la edad de riesgo CV del paciente más joven es de 60 años. La edad de riesgo CV se puede calcular automáticamente con la escala HeartScore ([www.heartscore.org](http://www.heartscore.org)).

Fases de la HTA	Otros factores de riesgo, daño orgánico o enfermedades	Grados de PA			
		Normal alta PAS 130-139 mmHg PAD 85-89 mmHg	Grado 1 PAS 140-159 mmHg PAD 90-99 mmHg	Grado 2 PAS 160-179 mmHg PAD 100-109 mmHg	Grado 3 PAS ≥ 180 mmHg PAD ≥ 110 mmHg
Fase 1 (sin complicaciones)	Sin otros factores de riesgo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo alto
	1 o 2 factores de riesgo	Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo moderado-alto	Riesgo alto
	≥ 3 factores de riesgo	Riesgo bajo-moderado	Riesgo moderado-alto	Riesgo alto	Riesgo alto
Fase 2 (enfermedad asintomática)	Daño orgánico, ERC de grado 3 o DM sin daño orgánico	Riesgo moderado-alto	Riesgo alto	Riesgo alto	Riesgo alto a muy alto
Fase 3 (enfermedad establecida)	ECV establecida, ERC de grado ≥ 4 o DM con daño orgánico	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto

©ESC/ESH 2018

**Figura 1.** Clasificación de las fases de HTA según las cifras de PA, los factores de riesgo CV, el daño orgánico o las comorbilidades. El riesgo CV se refiere a varones de mediana edad. El riesgo CV no se corresponde necesariamente con el riesgo real a distintas edades. Se recomienda la estimación formal del riesgo CV con el sistema SCORE para tomar decisiones sobre el tratamiento. CV: cardiovascular; DM: diabetes mellitus; ERC: enfermedad renal crónica; HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

Otra cuestión que considerar es que, en los sistemas de evaluación del riesgo CV, las enfermedades concomitantes se registran mediante un código binario (p. ej., diabetes, sí/no) que no refleja el impacto de la gravedad o la duración de las enfermedades concomitantes en el riesgo CV total. Por ejemplo, la diabetes de larga duración se asocia claramente con un riesgo alto, mientras que el riesgo es más incierto en la de reciente presentación<sup>34</sup>.

Una tercera cuestión específica para la HTA es qué valor de PA se debe emplear para la evaluación del riesgo CV de los pacientes que reciben tratamiento antihipertensivo. Si el tratamiento se ha iniciado recientemente, parece apropiado emplear los valores de PA previos al tratamiento. En cambio, si lleva administrándose un periodo largo, el valor actual de la PA subestima el riesgo invariablemente, dado que no refleja la exposición previa mantenida a valores altos de PA y el tratamiento antihipertensivo no revierte completamente los riesgos, aun cuando la PA esté bien controlada. En caso de tratamiento prolongado, deben emplearse los valores de PA previos al tratamiento, sin olvidar que el riesgo CV estimado será más bajo que el riesgo real del paciente. Por último, la cuarta cuestión se refiere a cómo imputar los valores ambulatorios de PA en calculadoras de riesgo que han sido calibrados para valores de PA medidos en consulta. Es preciso recordar estas limitaciones cuando se estime el riesgo CV en la práctica clínica.

#### HTA y evaluación del riesgo cardiovascular

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Se recomienda la evaluación del riesgo cardiovascular con el sistema SCORE para pacientes hipertensos que no tienen riesgo alto o muy alto por ECV, enfermedad renal o diabetes, una elevación pronunciada de un factor de riesgo (p. ej., colesterol) o HVI hipertensiva <sup>33,35</sup>	I	B

ECV: enfermedad cardiovascular; HVI: hipertrofia ventricular izquierda.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

## 4. MEDICIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL

### 4.1. Medición convencional de la presión arterial en la consulta

Los esfigmomanómetros semiautomáticos auscultatorios u oscilométricos son el método preferido para medir la PA en la consulta. Estos dispositivos deben estar validados según protocolos estandarizados<sup>44</sup>. La PA debe medirse inicialmente en la parte superior de ambos brazos y el manguito de presión debe adaptarse al perímetro del brazo. Una diferencia constante y significativa (> 15 mmHg) de la PA entre ambos brazos se asocia con un incremento del riesgo CV<sup>45</sup>, probablemente debido a vasculopatía ateromatosa. Cuando haya una diferencia de presión entre uno y otro brazo, establecida preferiblemente con mediciones simultáneas, debe utilizarse el brazo con los valores de presión más altos en todas las mediciones siguientes.

Para los pacientes mayores, diabéticos o con otras causas de hipotensión ortostática, se recomienda medir la PA tras 1 y 3 min de bipedestación. La hipotensión ortostática se define como una reducción de la PAS  $\geq$  20 mmHg o de la PAD  $\geq$  10 mmHg a los 3 min de bipedestación y se asocia con un incremento del riesgo de mortalidad y complicaciones CV<sup>46</sup>. La frecuencia cardiaca también debe registrarse en el momento de medir la PA, ya que los valores de frecuencia cardiaca en reposo son predictores independientes de morbimortalidad CV<sup>47</sup>, aunque no están incluidos en ningún algoritmo de riesgo CV. La tabla 8 resume el procedimiento recomendado para la medición sistemática de la PA en la consulta. Hay que subrayar que la medición de la PA en la consulta a menudo se realiza incorrectamente, sin atender a las condiciones estandarizadas que se recomiendan para la medición válida de la PA. La medición inadecuada de la PA en la consulta puede

**Tabla 8**

Medición de la PA en consulta

Los pacientes deben permanecer sentados cómodamente en un lugar tranquilo durante 5 min antes de comenzar la medición de la PA
Se deben registrar 3 mediciones separadas 1-2 min, y solo deben repetirse cuando entre las primeras 2 mediciones haya una diferencia > 10 mmHg. La PA es el promedio de las últimas 2 mediciones
Pueden ser necesarias mediciones adicionales en pacientes con cifras de PA inestables debido a arritmias, como los pacientes con FA, en los que se debe emplear el método de auscultación manual, ya que la mayoría de los dispositivos automáticos no están validados para medir la PA de los pacientes con FA*
Utilice un manguito de presión estándar (12-13 cm de ancho y 35 cm de largo) para la mayoría de los pacientes, pero tenga disponibles manguitos para brazos más gruesos (circunferencia de brazo > 32 cm) y más delgados
Coloque el puño al nivel del corazón, con la espalda y el brazo apoyados para evitar incrementos de PA dependientes de la contracción muscular y el ejercicio isométrico
Si se emplea el método auscultatorio, se debe utilizar los ruidos de Korotkoff de fases I y V (reducción/desaparición repentina) para identificar la PA sistólica y diastólica respectivamente
Mida la PA en ambos brazos en la primera consulta para detectar posibles diferencias. Tome como referencia el brazo con el valor más alto
En la primera consulta, mida la PA de todos los pacientes tras 1 y 3 min de bipedestación desde sentado para excluir la hipotensión ortostática. Considere medir la PA en decúbito y bipedestación en consultas posteriores para personas mayores, pacientes diabéticos o con otras enfermedades en las que la hipotensión ortostática es frecuente
Mida la frecuencia cardiaca por palpación del pulso para descartar arritmias

FA: fibrilación auricular; PA: presión arterial.

\*La mayoría de los dispositivos automáticos no están validados para medir la PA de los pacientes con FA porque registran el latido individual con mayor amplitud de pulso, en lugar del promedio de varios ciclos cardiacos. Esto lleva a sobrestimar la PA.

llevar a una incorrecta clasificación de los pacientes, a una sobrestimación de los valores reales de PA y a la administración de tratamiento innecesario.

### 4.2. Medición automática no presenciada de la presión arterial en la consulta

El registro automático de múltiples lecturas de PA en la consulta mejora la reproducibilidad de la medición y, si el paciente se encuentra sentado en una sala aislada, el «efecto de bata blanca» (véase la sección 4.7.1) puede reducirse sustancialmente<sup>48</sup> o eliminarse<sup>49</sup>. Con este método, los valores de PA son más bajos que los obtenidos con la medición convencional en consulta y similares, o incluso más bajos, que los valores de la monitorización ambulatoria de la PA (MAPA) diurna o los registrados con automedición de la PA (AMPA)<sup>50</sup>. En el reciente estudio SPRINT<sup>51</sup>, el uso de la medición automática de la PA en consulta generó controversia debido a la relación cuantitativa con la medición convencional de la PA en consulta (que ha sido la base de todos los datos de estudios clínicos y epidemiológicos realizados con anterioridad); su viabilidad en la práctica clínica también ha sido cuestionada. Por el momento, la relación entre los valores de PA medida de manera convencional en consulta y los obtenidos con medición automática no atendida es incierta, pero la evidencia disponible indica que los valores de PAS obtenidos de manera convencional pueden ser como mínimo 5-15 mmHg más altos que los obtenidos con medición automática en consulta<sup>52</sup>. Además, la evidencia sobre el valor pronóstico de la medición automática no atendida es escasa y no puede garantizar, como mínimo, la misma capacidad para predecir complicaciones que la medición convencional de la PA en consulta<sup>53</sup>.

### 4.3. Medición de la presión arterial fuera de la consulta

La medición de la PA fuera de la consulta mediante AMPA o MAPA (habitualmente durante 24 h) proporciona un número mayor de

mediciones de la PA que la medición convencional en consulta y se realiza en condiciones más representativas de la vida diaria. Varios documentos de posición y GPC publicados recientemente proporcionan información exhaustiva sobre los métodos de MAPA<sup>54</sup> y AMPA<sup>55</sup>, que se resumen brevemente a continuación<sup>54,56</sup>.

#### 4.4. Monitorización domiciliaria de la presión arterial

La AMPA es la media de todas las lecturas de PA realizadas con un monitor semiautomático validado durante al menos 3 días, y preferiblemente durante 6-7 días consecutivos antes de cada consulta. Las lecturas se realizan por la mañana y por la noche, en una habitación tranquila después de 5 min de reposo, con el paciente sentado y con la espalda y el brazo apoyados. Deben realizarse 2 mediciones en cada sesión, con 1-2 min de espera entre mediciones<sup>57</sup>.

Comparada con la PA medida en consulta, los valores de AMPA suelen ser más bajos y el umbral diagnóstico para la HTA es  $\geq 135/85$  mmHg (equivalente a una PA medida en consulta  $\geq 140/90$  mmHg) (tabla 9) cuando se tiene en cuenta la media de los valores de PA en domicilio durante 3-6 días. Comparada con la PA medida en consulta, la AMPA proporciona datos más reproducibles y guarda mayor relación con el daño orgánico inducido por HTA, especialmente la HVI<sup>58</sup>. Recientes metanálisis de los escasos estudios prospectivos realizados indican que la AMPA predice mejor la morbimortalidad CV que la PA medida en consulta<sup>59</sup>. Hay evidencia de que la automedición de la PA puede tener un efecto positivo en la adherencia al tratamiento y el control de la PA<sup>60,61</sup>, especialmente si se combina con educación y asesoramiento al paciente<sup>62</sup>. La telemonitorización y las aplicaciones para teléfonos inteligentes pueden ofrecer ventajas adicionales<sup>63,64</sup>, como ayuda para recordar la medición de la PA y para almacenar, revisar y transmitir los datos mediante un diario digital. No se recomienda el uso de aplicaciones como método aislado de medición de la PA.

#### 4.5. Monitorización ambulatoria de la presión arterial

La MAPA proporciona la media de las lecturas de PA durante un periodo determinado, que normalmente es de 24 h. El dispositivo se suele programar para que registre la PA a intervalos de 15-30 min y calcule la media de la PA diurna, nocturna y de 24 h. Además, se puede registrar un diario de las actividades del paciente y de las horas de sueño. Como mínimo, el 70% de las lecturas deben ser satisfactorias para que se considere válida la sesión de MAPA. Los valores de la MAPA suelen ser más bajos que la PA medida en consulta y el umbral diagnóstico para la HTA es  $\geq 130/80$  mmHg durante 24 h,  $\geq 135/85$  mmHg de media de la PA diurna y  $\geq 120/70$  de media de la PA nocturna (todas equivalentes a valores de presión medida en consulta  $\geq 140/90$  mmHg) (tabla 9).

La MAPA es un mejor predictor de daño orgánico inducido por HTA que la PA medida en consulta<sup>65</sup>. Además, se ha demostrado que la media de los valores de PA ambulatoria de 24 h tienen una relación más estrecha con las complicaciones mórbidas o mortales<sup>66-68</sup> y es un pre-

dictor del riesgo de eventos CV, como complicaciones coronarias mórbidas o mortales e ictus, más sensible que la PA medida en consulta<sup>68-72</sup>.

Normalmente, la PA disminuye durante el sueño. Aunque el grado de caída nocturna tiene una distribución normal en un contexto poblacional, se ha propuesto un valor de corte arbitrario para definir a los pacientes como *dippers* si la PA nocturna cae más del 10% de la media de los valores diurnos; no obstante, esta diferencia varía de un día a otro y, por lo tanto, su reproducibilidad es escasa<sup>73</sup>. Entre las razones reconocidas para la ausencia de caída nocturna de la PA, están las alteraciones del sueño, la apnea obstructiva del sueño, la obesidad, la elevada ingesta de sal de individuos sensibles, la hipotensión ortostática, la disfunción autonómica, la ERC, la neuropatía diabética y la edad avanzada<sup>54</sup>. Los estudios clínicos que incluyeron los valores de PA diurna y nocturna en el mismo modelo estadístico mostraron que la PA nocturna es un predictor de complicaciones más fuerte que la PA diurna<sup>54</sup>. El cociente PA nocturna/diurna es también un importante predictor de complicaciones, y los pacientes con una caída de la PA nocturna reducida ( $< 10\%$  de la media diurna o un cociente  $> 0,9$ ) tienen un riesgo CV aumentado<sup>54</sup>. Asimismo, para los sujetos sin caída de la PA nocturna o con una media de PA nocturna más alta que la diurna, el riesgo aumenta significativamente<sup>74</sup>. Paradójicamente, también hay evidencia de un aumento del riesgo en los pacientes con grandes caídas de la PA nocturna<sup>75</sup>, aunque la escasa prevalencia y la poca reproducibilidad de este fenómeno dificultan la interpretación de los datos.

Algunos índices adicionales derivados de los registros de MAPA tienen algún valor pronóstico, entre ellos la variabilidad de la PA de 24 h<sup>76</sup>, el pico matinal<sup>77</sup> y el índice ambulatorio de rigidez arterial<sup>78</sup>. Sin embargo, su valor pronóstico añadido todavía no está claro, por lo que deben considerarse herramientas de investigación sin indicación para la práctica clínica cotidiana.

#### 4.6. Ventajas y desventajas de la monitorización domiciliaria y ambulatoria de la presión arterial

La mayor ventaja de la MAPA y la AMPA es que permiten diagnosticar la HTA de bata blanca y la HTA enmascarada (véase la sección 4.7). Las ventajas y desventajas relativas de ambos métodos de medición de la PA se muestran en la tabla 10. Una ventaja particularmente reseñable de la AMPA es su bajo coste y su mayor disponibilidad que la MAPA. Otra ventaja es que proporciona mediciones múltiples durante varios días o incluso periodos más largos, lo cual es clínicamente relevante debido a que la variabilidad diaria de la PA puede tener un valor pronóstico independiente<sup>79</sup>. Al contrario que la MAPA, los dispositivos de AMPA no realizan lecturas de la PA durante las actividades diarias ni durante el sueño, aunque recientes avances tecnológicos podrían permitir lecturas nocturnas mediante AMPA. Otra consideración que hay que valorar es el impacto potencial del deterioro cognitivo en la fiabilidad de las lecturas de AMPA y de los casos raros de comportamiento obsesivo, en cuyas circunstancias sería aconsejable el uso de MAPA si fuera necesaria la medición de la PA fuera de la consulta. En términos generales, ambos métodos deben considerarse complementarios y no como una única alternativa.

A pesar de los avances de los últimos 50 años en la medición de la PA fuera de consulta, algunas cuestiones fundamentales siguen sin respuesta; entre ellas, la más importante es si el uso de AMPA o MAPA para guiar el tratamiento resulta en una mayor reducción de la morbimortalidad que el tratamiento guiado por la medición convencional de la PA en consulta, que es la estrategia diagnóstica empleada en todos los estudios clínicos.

#### 4.7. Hipertensión de bata blanca e hipertensión enmascarada

La HTA de bata blanca es la entidad no tratada en la que la PA está aumentada en la consulta, pero es normal cuando se mide con MAPA, AMPA o ambas<sup>80</sup>. Por el contrario, la HTA enmascarada se refiere a los

**Tabla 9**

Definiciones de HTA según cifras de PA en consulta, ambulatoria y domiciliaria

Categoría	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
PA en consulta*	$\geq 140$	y/o	$\geq 90$
<b>PA ambulatoria</b>			
Diurna (o en vigilia), media	$\geq 135$	y/o	$\geq 85$
Nocturna (o del sueño), media	$\geq 120$	y/o	$\geq 70$
Promedio de 24 h	$\geq 130$	y/o	$\geq 80$
Promedio de PA domiciliaria	$\geq 135$	y/o	$\geq 80$

PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

\*Se refiere a la medición convencional de la PA en consulta y no a la medición no presenciada.



pacientes no tratados que tienen una PA normal en la consulta y elevada con AMPA o MAPA<sup>81</sup>. El término «normotensión verdadera» se usa cuando la PA medida en consulta y fuera de ella es normal, mientras que «HTA persistente» se emplea cuando ambas son anormales. En la HTA de bata blanca, la diferencia entre los valores de PA más altos en consulta y más bajos fuera de consulta se denomina «efecto de bata blanca», que podría reflejar una respuesta vasopresora ante una situación de alerta provocada por la medición de la PA por personal médico o enfermería<sup>82</sup>, aunque también podrían estar presentes otros factores<sup>83</sup>.

Aunque los términos HTA de bata blanca e HTA enmascarada se definieron originalmente para individuos sin tratamiento antihipertensivo, actualmente se usan también para describir las discrepancias entre la PA en consulta y fuera de ella de pacientes en tratamiento para la hipertensión, y se diferencian los términos HTA enmascarada no controlada (PA controlada en consulta pero PA ambulatoria o domiciliaria alta) e HTA de bata blanca no controlada (PA en consulta alta, pero PA ambulatoria o domiciliaria controlada), comparadas con HTA persistente no controlada<sup>84</sup>.

El efecto de bata blanca se usa para describir la diferencia entre valores de PA en consulta altos (tratada o no) y valores de PA domiciliaria o ambulatoria más bajos de pacientes tratados y no tratados.

#### 4.7.1. Hipertensión de bata blanca

Aunque la prevalencia varía entre estudios, la HTA de bata blanca está presente en un 30–40% de los individuos con valores de PA en consulta aumentados (> 50% de los muy ancianos). Es más frecuente según aumenta la edad, en las mujeres y los no fumadores. Su prevalencia es menor en los pacientes con daño orgánico inducido por HTA cuando la PA en consulta se basa en mediciones repetidas o cuando la medición no la realiza un médico. Se observa un efecto de bata blanca significativo en todos los grados de hipertensión (incluida la hipertensión resistente), aunque su prevalencia es mayor en la hipertensión de grado 1.

El daño orgánico inducido por HTA es menos prevalente en la HTA de bata blanca que en la persistente, y estudios recientes muestran que el riesgo de eventos CV asociados con la HTA de bata blanca es menor que en la HTA persistente<sup>68,85,86</sup>. Por el contrario, comparados con sujetos normotensos verdaderos, los pacientes con HTA de bata blanca tienen una actividad adrenérgica aumentada<sup>87</sup>, una mayor prevalencia de factores metabólicos de riesgo, daño cardíaco y vascular asintomático más frecuente y un mayor riesgo a largo plazo de aparición de diabetes y progresión a HTA persistente e HVI<sup>82</sup>. Además, aunque por definición los valores de PA fuera de consulta en la HTA de bata blanca son normales, tienden a ser más altos que los de los verdaderamente normotensos, lo cual explicaría que estudios recientes hayan observado un aumento del riesgo CV a largo plazo con la HTA

de bata blanca tras el ajuste demográfico y por factores metabólicos de riesgo<sup>85,86,88–90</sup>. La HTA de bata blanca también se ha asociado con un mayor riesgo CV en la HTA sistólica aislada y en pacientes de edad avanzada<sup>91</sup> y parece que tiene implicaciones clínicas<sup>68</sup>. Se debe confirmar el diagnóstico con mediciones repetidas de la PA en consulta y evaluar detenidamente los factores de riesgo y la presencia de daño orgánico inducido por HTA. Se recomienda el uso de MAPA y AMPA para confirmar la HTA de bata blanca, ya que el riesgo CV parece ser más bajo (y cercano al de la normotensión mantenida) en los pacientes con valores normales en la MAPA y la AMPA<sup>82</sup>. Consulte la sección 8.4 para las indicaciones de tratamiento.

#### 4.7.2. Hipertensión enmascarada

La HTA enmascarada se encuentra en aproximadamente un 15% de los pacientes con PA normal medida en consulta<sup>17</sup>. La prevalencia es mayor en jóvenes, varones, fumadores y personas con grandes actividad física, consumo de alcohol, ansiedad y estrés laboral<sup>54</sup>. La obesidad, la diabetes mellitus, la ERC, los antecedentes familiares de HTA y PA normal-alta en consulta también se asocian con un aumento de la prevalencia de la HTA enmascarada<sup>17</sup>. Asimismo, la HTA enmascarada se asocia con dislipemia y disglucemia, daño orgánico inducido por HTA<sup>92</sup>, activación adrenérgica y aumento de riesgo de diabetes e HTA persistente<sup>81,93</sup>. En metanálisis y estudios recientes<sup>68</sup>, se ha observado que el riesgo CV es sustancialmente mayor en la HTA enmascarada que en la normotensión y similar o mayor que con la HTA persistente<sup>68,93–96</sup>. La HTA enmascarada también se ha relacionado con un aumento del riesgo de complicaciones cardiovasculares y renales en pacientes diabéticos, especialmente cuando la elevación de la PA ocurre durante la noche<sup>95,97</sup>.

#### 4.8. Cribado para la detección de hipertensión

La HTA es una entidad predominantemente asintomática que se puede detectar mediante programas estructurados de cribado de la población o con la medición oportunista de la PA. Cuando se ha puesto en marcha este tipo de programas, se ha detectado un número alarmante de personas con HTA (> 50%) que no eran conscientes de ello<sup>12,98</sup>. Esta elevada tasa de HTA no detectada ocurrió con independencia del nivel de renta de los países estudiados en todo el mundo.

Todos los adultos deben tener la PA reflejada en su historia médica y conocerla, y después deben realizarse cribados a intervalos regulares, cuya frecuencia dependerá de los valores de PA. Para personas sanas con una PA óptima medida en consulta (< 120/80 mmHg), debe medirse la PA como mínimo cada 5 años o más a menudo si se presenta la oportunidad. Para pacientes con PA normal (120–129/80–84 mmHg), debe medirse al menos cada 3 años. Los pacientes con PA en la franja normal-alta (130–139/85–89 mmHg) deben medirse

**Tabla 10**

Comparación de la monitorización ambulatoria de la PA y la automedición de la PA

MAPA	AMPA
<p><b>Ventajas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Puede identificar la HTA de bata blanca y la HTA enmascarada</li> <li>• Mayor potencia pronóstica</li> <li>• Mediciones nocturnas</li> <li>• Medición en situaciones cotidianas</li> <li>• Fenotipos de PA pronósticos adicionales</li> <li>• Abundante información en una sola sesión, incluida la variabilidad de la PA en periodos cortos</li> </ul> <p><b>Desventajas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Método costoso y poco disponible</li> <li>• Puede ser incómodo para el paciente</li> </ul>	<p><b>Ventajas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Puede identificar la HTA de bata blanca y la HTA enmascarada</li> <li>• Método económico y ampliamente disponible</li> <li>• Medición en el domicilio, que puede ser más relajada que en la consulta</li> <li>• Paciente comprometido con la medición de la PA</li> <li>• Fácil de repetir y usar en largos periodos para evaluar la variabilidad de la PA de día en día</li> </ul> <p><b>Desventajas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Solo se puede medir la PA estática</li> <li>• Posibles errores de medición</li> <li>• No registra la PA nocturna*</li> </ul>

AMPA: automedición de la presión arterial; HTA: hipertensión arterial; MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial; PA: presión arterial.

\*Se están desarrollando técnicas que permiten la medición de la PA nocturna con dispositivos de automedición de la PA.



la PA anualmente, ya que las tasas de progresión de PA normal-alta a HTA son altas. Esto también es aplicable a personas en las que se detecta HTA enmascarada.

#### 4.9. Confirmación del diagnóstico de hipertensión

La PA puede ser muy variable, por lo que el diagnóstico de hipertensión no debe basarse en una sola sesión de lecturas en el consultorio, excepto cuando la PA haya aumentado significativamente (p. ej., HTA de grado 3) o cuando haya evidencia clara de daño orgánico inducido por HTA (p. ej., retinopatía hipertensiva con exudados y hemorragias, HVI o daño vascular o renal). En el resto de los casos (es decir, la mayoría de los pacientes), la repetición de las mediciones en consulta es la estrategia tradicional utilizada para confirmar la elevación persistente de la PA y para la clasificación de la hipertensión en la práctica clínica y en estudios de investigación. El número de consultas y el intervalo entre ellas dependen del grado de HTA y tienen relación inversa con este. Por lo tanto, los pacientes con pronunciada elevación de la PA (p. ej., grado 2 o más) requieren menos consultas e intervalos más cortos entre consultas (unos días o semanas), dependiendo del grado de elevación de la PA y de si hay evidencia de enfermedad CV o daño orgánico inducido por HTA. Por el contrario, para pacientes con una elevación de la PA de grado 1, el lapso para repetición de las mediciones puede extenderse varios meses, especialmente cuando el paciente tenga riesgo bajo y no haya evidencia de daño orgánico inducido por HTA. Durante este periodo se suele realizar la evaluación del riesgo CV y pruebas sistemáticas de cribado (véase la sección 3).

Esta guía también respalda el uso de MAPA o AMPA como una estrategia alternativa a las mediciones repetidas en el consultorio para confirmar el diagnóstico de HTA, siempre que sea logística y económicamente viable (figura 2)<sup>99</sup>. Esta estrategia puede proporcionar importante información clínica adicional como, por ejemplo, la detección de HTA de bata blanca (véase la sección 4.7.1), que se debe sospechar especialmente en personas con HTA de grado 1 según las mediciones de la PA en consulta y sin evidencia de daño orgánico inducido por HTA ni enfermedad CV (tabla 11)<sup>100</sup>. La detección de la HTA enmascarada es particularmente compleja (véase la sección 4.7.2), y es más probable en personas con PA alta-normal, en quienes debe considerarse la PA medida fuera de la consulta para excluir la HTA enmascarada (tabla 8). La medición de la PA fuera de la

consulta también está indicada en situaciones específicas (véase la sección 4.10 y la tabla 11).

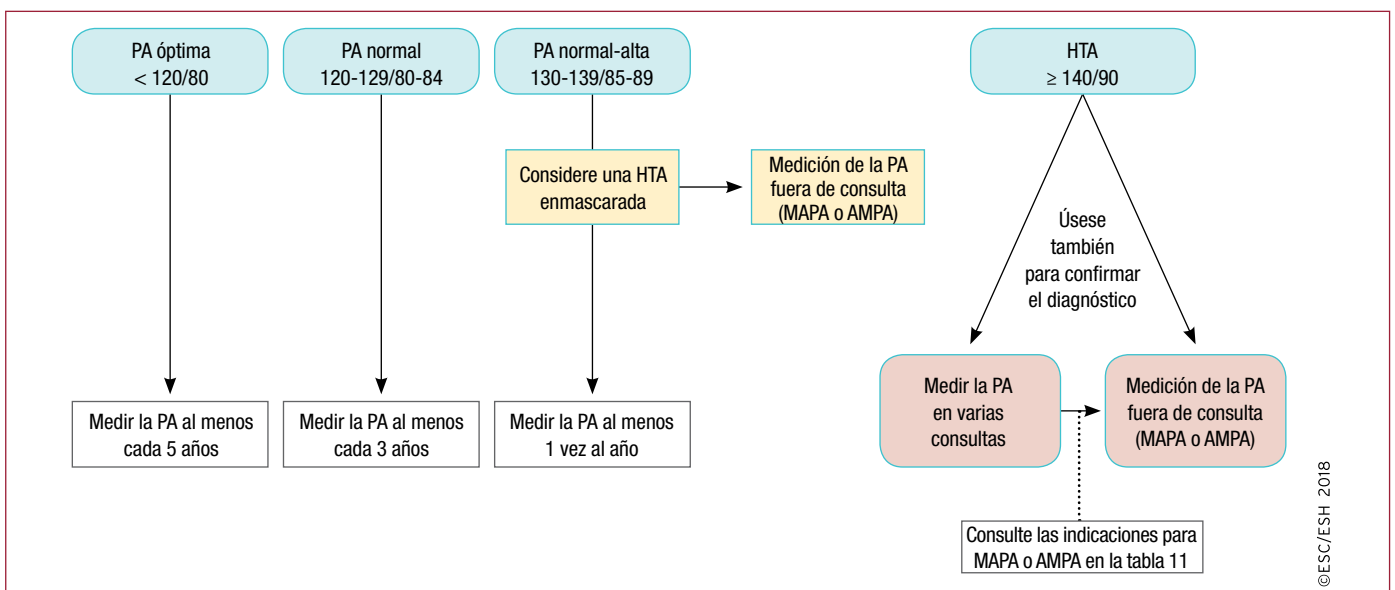
#### 4.10. Indicaciones clínicas para la medición de la presión arterial fuera de la consulta

La medición de la PA fuera de la consulta, especialmente la AMPA pero también la MAPA, se usa cada vez con más frecuencia para confirmar el diagnóstico de hipertensión y, como ya se ha mencionado, proporciona importante información adicional. Las indicaciones clínicas para la medición de la PA fuera de la consulta se resumen en la tabla 11. Asimismo, cada vez más pacientes usan la AMPA, lo cual aumenta el compromiso del paciente y mejora la adherencia al tratamiento y el control de la PA<sup>61,101,102</sup>. Cabe esperar que, con el aumento de la disponibilidad y la reducción del coste de estos dispositivos, su uso se generalice.

#### 4.11. Presión arterial durante el ejercicio y a grandes altitudes

La PA aumenta durante el ejercicio dinámico y estático y el aumento es más pronunciado en la PAS que en la PAD<sup>103</sup>, aunque solamente la PAS se puede medir de manera fiable con métodos no invasivos. Actualmente no hay consenso sobre la respuesta normal de la PA durante el ejercicio. El aumento de la PAS durante el ejercicio se relaciona con la PA previa al ejercicio, la edad, la rigidez arterial y la obesidad abdominal, es algo mayor en mujeres que en varones y en sujetos sin buena forma física. Algunos datos indican que un aumento excesivo de la PA durante el ejercicio predice la aparición de HTA, independientemente de la PA en reposo<sup>104</sup>. Sin embargo, no se recomienda la prueba de esfuerzo para la evaluación sistemática de la HTA por sus limitaciones, entre ellas la falta de estandarización de la metodología y de las definiciones. Hay que subrayar que, excepto en los casos de valores de PA muy altos (HTA de grado 3), no se debe desaconsejar el ejercicio físico, especialmente el aeróbico, a los pacientes o atletas con HTA tratada o sin tratar, ya que se considera beneficioso como parte de los cambios del estilo de vida para reducir la PA (véase la sección 7.4.1).

Hay evidencia de que la PA aumenta con la exposición a grandes altitudes, especialmente por encima de los 3.000 m y posiblemente por encima de 2.000 m<sup>105</sup>. Esta respuesta se debe a una serie de factores,



**Figura 2.** Cribado y diagnóstico de la HTA. Una vez diagnosticada una categoría específica de PA en el cribado, se debe confirmar con mediciones repetidas de PA en varias consultas o midiendo la PA fuera de consulta para confirmar el diagnóstico de HTA. AMPA: automedición de la presión arterial; HTA: hipertensión arterial; MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial; PA: presión arterial.

**Tabla 11**

Indicaciones clínicas para la medición de la presión arterial ambulatoria o domiciliaria

Entidades en las que la HTA de bata blanca es más común: <ul style="list-style-type: none"> <li>• HTA de grado 1 según la PA medida en consulta</li> <li>• Elevación pronunciada de la PA medida en consulta con ausencia de daño orgánico</li> </ul>
Entidades en las que la HTA enmascarada es más común: <ul style="list-style-type: none"> <li>• PA en consulta normal-alta</li> <li>• PA en consulta normal en individuos con daño orgánico o riesgo CV total alto</li> </ul>
Hipotensión postural o posprandial en pacientes tratados y no tratados
Evaluación de la HTA resistente
Evaluación del control de la PA, especialmente en pacientes con alto riesgo tratados
Respuesta exagerada de la PA al ejercicio
Cuando haya una variación considerable de la PA medida en consulta
Evaluar los síntomas indicativos de hipotensión durante el tratamiento
Indicaciones específicas para la monitorización ambulatoria antes que la domiciliaria: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluación de los valores de PA nocturna y <i>dipping</i> (sospecha de HTA nocturna, como en la apnea del sueño, ERC, diabetes, HTA endocrina o disfunción autonómica)</li> </ul>

AMPA: automedición de la presión arterial; CV: cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; HTA: hipertensión arterial; MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial; PA: presión arterial.

entre los que se encuentra la activación del sistema simpático. Los pacientes con HTA de grado 2 y riesgo CV aumentado deben revisar los valores de PA antes y durante la exposición a grandes altitudes (> 2.500 m). Los pacientes con HTA de grado 1 pueden alcanzar grandes altitudes (> 4.000 m) con tratamiento médico adecuado; los pacientes con HTA grave (grado 3) deben evitar la exposición a muy grandes altitudes<sup>105</sup>.

#### 4.12. Presión aórtica central

Varias técnicas permiten inferir la PA aórtica (o PA central) de las mediciones de la PA periférica aplicando algoritmos específicos<sup>106,107</sup>.

Algunos estudios y metanálisis han mostrado que, en pacientes hipertensos, la PA central predice complicaciones CV y que existe un efecto diferencial de los fármacos antihipertensivos en la PA central, comparada con la PA braquial<sup>108</sup>. El valor pronóstico adicional de la PA central comparada con la PA medida en consulta de la manera convencional no está claro<sup>109</sup>. Una excepción es la HTA sistólica aislada en jóvenes, cuya PA periférica puede estar desproporcionadamente más alta respecto a la PA central normal. Esto ocurre en un pequeño porcentaje de personas jóvenes, predominantemente varones con HTA sistólica aislada, pero no está claro que tengan menos riesgo que el indicado por su PA braquial medida en consulta<sup>110,111</sup>.

#### Medición de la presión arterial

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Se recomienda implementar programas de cribado de la HTA. Se debe medir y registrar en la historia médica la PA de todas las personas de 18 o más años, que deben ser conscientes de su nivel de PA <sup>12,98</sup>	I	B
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Está indicado medir la PA al menos cada 5 años si la PA sigue siendo óptima</li> <li>• Está indicado medir la PA al menos cada 3 años si la PA es normal</li> <li>• Si la PA es normal-alta, se recomienda la medición de la PA al menos 1 vez al año</li> <li>• Para los pacientes mayores de 50 años, debe considerarse medir la PA con más frecuencia para cada categoría de PA, ya que con el envejecimiento los incrementos de la PA son más pronunciados</li> </ul>	I	C
Se recomienda medir la PA en ambos brazos al menos en la primera consulta, debido a que una diferencia de PA > 15 mmHg indica enfermedad ateromatosa y se asocia con un aumento del riesgo CV <sup>45</sup>	I	A
Si se registra una diferencia entre los dos brazos, se recomienda usar el que haya dado los valores más altos de PA en todas las siguientes consultas	I	C
El diagnóstico de HTA debe basarse en: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Repetidas mediciones de la PA en distintas visitas, excepto en los casos de HTA grave (p. ej., grado 3 y sobre todo pacientes con alto riesgo). En cada consulta se deben tomar 3 mediciones de PA separadas 1-2 min; se repetirán las mediciones cuando entre las primeras 2 haya una diferencia &gt; 10 mmHg. La PA es el promedio de las últimas 2 mediciones</li> <li>o</li> <li>• Mediciones de la PA fuera de consulta mediante MAPA o AMPA, siempre que sean logística y económicamente viables</li> </ul>	I	C
La medición de la PA fuera de consulta (MAPA o AMPA) está especialmente recomendada para varias indicaciones clínicas, como identificar la HTA de bata blanca y enmascarada, cuantificar los efectos del tratamiento e identificar posibles causas de los efectos secundarios (p. ej., hipotensión sintomática) <sup>17,54,62,68,72</sup>	I	A
Se recomienda palpar el pulso en reposo de todos los pacientes hipertensos para determinar la frecuencia cardiaca e identificar arritmias como la FA <sup>20,47</sup>	I	C
Puede considerarse el uso de otras mediciones e índices de PA (presión de pulso, variación de la PA, PA en ejercicio y PA central), aunque actualmente no se emplean en la práctica clínica habitual. Estas técnicas pueden proporcionar información adicional útil en algunas circunstancias y son valiosos instrumentos de investigación	Ib	C

AMPA: automedición de la presión arterial; CV: cardiovascular; FA: fibrilación auricular; HTA: hipertensión arterial; MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial; PA: presión arterial; PAS: presión arterial sistólica.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

## 5. EVALUACIÓN CLÍNICA Y DE DAÑO ORGÁNICO CAUSADO POR HIPERTENSIÓN EN PACIENTES HIPERTENSOS

### 5.1. Evaluación clínica

El objetivo de la evaluación clínica es establecer el diagnóstico y el grado de HTA, buscar causas secundarias de esta, identificar factores que podrían contribuir a su presentación (estilo de vida, medicación concomitante o antecedentes familiares), identificar factores de riesgo CV (como el estilo de vida y los antecedentes familiares), identificar enfermedades concomitantes y establecer si hay evidencia de daño orgánico inducido por HTA, ECV, cerebrovascular o renal.

### 5.2. Anamnesis

Una anamnesis completa (tabla 12) debe recoger los siguientes aspectos:

- La fecha del primer diagnóstico de HTA e informes sobre exploraciones médicas anteriores, hospitalizaciones, etc.
- Los valores de PA presentes y pasados.
- La medicación antihipertensiva presente y pasada.
- Otras medicaciones.
- Los antecedentes familiares de HTA, ECV, ictus o enfermedad renal.
- Una evaluación del estilo de vida que incluya el nivel de ejercicio, cambios en el peso corporal, registro dietético, de hábito tabáquico, de consumo de alcohol, de consumo recreativo de drogas y del sueño, y el posible impacto de algún tratamiento en la función sexual.
- Registro de todo factor de riesgo CV concomitante.
- Información y síntomas de comorbilidades pasadas y presentes.
- Registro específico de posibles causas secundarias de la HTA (véase la sección 8.2).
- Registro de los embarazos pasados y la toma de anticonceptivos orales en curso.
- Registro de la menopausia y terapia de sustitución hormonal.
- Consumo de regaliz.
- Uso de fármacos que puedan tener un efecto vasopresor.

### 5.3. Exploración física y pruebas clínicas complementarias

La exploración física proporciona importante información sobre las posibles causas de HTA secundaria, signos de comorbilidades y daño orgánico inducido por HTA. Debe medirse la PA y la frecuencia cardíaca en consulta como se explica en la sección 4. Normalmente, es necesario medir la PA en consulta repetidas veces para confirmar el diagnóstico de HTA, excepto cuando se use AMPA o MAPA para este propósito (véase la sección 4).

La tabla 13 resume los requisitos de una exploración clínica completa, la cual debe adaptarse al grado de HTA y las circunstancias clínicas. Las pruebas clínicas habituales se encuentran en la tabla 14.

### 5.4. Evaluación del daño orgánico causado por hipertensión

El daño orgánico inducido por HTA se refiere a las alteraciones estructurales o funcionales en las arterias, el corazón, los vasos sanguíneos, el cerebro, la retina y los riñones que están causadas por una PA elevada, y es un marcador de ECV preclínica o asintomática<sup>112</sup>. El daño orgánico se encuentra frecuentemente en la HTA grave o de larga duración, pero también puede aparecer en grados de HTA más bajos. El mayor uso de pruebas de imagen ha permitido detectar con más frecuencia la presencia de daño orgánico en pacientes asintomáticos<sup>43</sup>. El daño orgánico aumenta el riesgo CV, especialmente cuando

**Tabla 12**

Información clave que debe recoger la historia médica personal y familiar

<i>Factores de riesgo</i>
Historia personal y familiar de HTA, ECV, ictus o enfermedad renal
Historia personal y familiar de factores de riesgo asociados (p. ej., hipercolesterolemia familiar)
Hábito tabáquico
Dieta e ingesta de sal
Consumo de alcohol
Falta de ejercicio físico o estilo de vida sedentario
Antecedente de disfunción eréctil
Antecedente de alteraciones del sueño, ronquido, apnea del sueño (informada también por la pareja)
Antecedente de HTA durante el embarazo o preeclampsia
<i>Antecedentes y síntomas de daño orgánico, ECV, ictus y enfermedad renal</i>
Cerebro y ojos: cefalea, vértigo, síncope, alteraciones de la vista, AIT, déficit sensitivo o motor, ictus, revascularización carotídea, deterioro cognitivo y demencia (en ancianos)
Corazón: dolor torácico, disnea, edema, infarto de miocardio, revascularización coronaria, síncope, antecedente de palpitaciones, arritmias (especialmente FA) e insuficiencia cardíaca
Riñones: sed, poliuria, nicturia, hematuria e infecciones del tracto urinario
Arterias periféricas: extremidades frías, claudicación intermitente, distancia que se camina sin dolor, dolor en reposo y revascularización periférica
Antecedentes personales o familiares de ERC (p. ej., enfermedad renal poliquística)
<i>Antecedentes de una posible HTA secundaria</i>
Aparición temprana de HTA de grado 2 o 3 (< 40 años) o repentina aparición de HTA o empeoramiento rápido de la PA en pacientes mayores
Antecedente de enfermedad renal o del tracto urinario
Consumo de drogas y sustancias recreativas o tratamientos concomitantes: corticoides, vasoconstrictores nasales, quimioterapia, yohimbina y regaliz
Episodios repetidos de sudoración, cefalea, ansiedad o palpitaciones, que indican feocromocitoma
Antecedente de hipopotasemia espontánea o inducida por diuréticos, episodios de debilidad muscular y tétanos (hiperaldosteronismo)
Síntomas que indican enfermedad tiroidea o hiperparatiroidismo
Embarazo actual o previo y uso de anticonceptivos orales
Antecedente de apnea del sueño
<i>Tratamiento farmacológico antihipertensivo</i>
Medicación antihipertensiva presente y pasada, así como la eficacia y la intolerancia a medicaciones previas
Adherencia al tratamiento

AIT: accidente isquémico transitorio; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; FA: fibrilación auricular; HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial.

hay afección multiorgánica<sup>16,113,114</sup>. Algunos tipos de daño orgánico pueden revertirse con tratamiento antihipertensivo, especialmente cuando se instaura pronto, pero en la HTA de larga duración, el daño orgánico puede ser irreversible pese a un buen control de la PA<sup>115,116</sup>. No obstante, el tratamiento antihipertensivo sigue siendo importante, ya que puede retrasar la progresión del daño orgánico y reducir el riesgo CV de estos pacientes<sup>116</sup>. Aunque en algunos países la provisión de recursos técnicos y económicos sea insuficiente y limite la búsqueda de daño orgánico, se recomienda el cribado básico de todos los pacientes hipertensos y examinar más exhaustivamente cuando la presencia de daño orgánico inducido por HTA influya en las decisiones sobre el tratamiento. Las pruebas empleadas para establecer el diagnóstico de daño orgánico inducido por HTA se encuentran en la tabla 15.

**Tabla 13**

## Exploración física

<i>Constitución física</i>
Peso y talla medidos con escalas calibradas y cálculo del IMC
Circunferencia de cintura
<i>Signos de daño orgánico</i>
Examen neurológico y estado cognitivo
Examen fundoscópico para la retinopatía hipertensiva
Palpación y auscultación del corazón y de las arterias carótidas
Palpación de arterias periféricas
Comparación de la PA entre ambos brazos (al menos en una ocasión)
<i>HTA secundaria</i>
Examen de la piel: estigmas cutáneos de neurofibromatosis, como manchas «café con leche» (feocromocitoma)
Palpación renal en busca de signos de agrandamiento renal en la enfermedad renal poliquística
Auscultación cardíaca y de las arterias renales en busca de soplos y ruidos que indiquen coartación aórtica o hipertensión renovascular
Comparación del pulso radial y femoral para detectar un retraso radiofemoral en la coartación aórtica
Signos de enfermedad de Cushing o acromegalia
Signos de enfermedad tiroidea

HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; PA: presión arterial.

#### 5.4.1. Estratificación del riesgo de los pacientes hipertensos mediante la evaluación del daño orgánico causado por hipertensión

Como se ha tratado en la sección 3, los pacientes hipertensos con evidencia de ECV, diabetes, ERC, HTA de grado 3 o concentraciones de colesterol marcadamente elevadas (p. ej., hipercolesterolemia familiar) tienen un riesgo CV alto o muy alto (riesgo de una complicación mortal  $\geq 10\%$ ). Por ello, no es probable que la presencia de daño orgánico inducido por HTA influya en el tratamiento, ya que estos pacien-

**Tabla 14**

## Pruebas sistemáticas para la evaluación de pacientes hipertensos

<i>Pruebas sistemáticas de laboratorio</i>
Hemoglobina o hematocrito
Glucosa plasmática en ayunas y glucohemoglobina
Lípidos sanguíneos: colesterol total, cLDL y cHDL
Triglicéridos sanguíneos
Potasio y sodio sanguíneos
Ácido úrico sanguíneo
Creatinina sanguínea y TFGe
Análisis sanguíneos de la función hepática
Análisis de orina: examen microscópico; proteína en orina por tiras reactivas o, preferiblemente, cociente albúmina:creatinina
ECG de 12 derivaciones

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ECG: electrocardiograma; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

tes ya deberían ser objeto de intervenciones en el estilo de vida y tratamiento con fármacos antihipertensivos, estatinas y, en algunos casos, antiagregantes plaquetarios para reducir el riesgo (véase la sección 9)<sup>35</sup>.

La mayor ventaja de detectar el daño orgánico es que puede reclasificar el riesgo de un paciente de bajo a moderado o de moderado a alto<sup>17</sup> según el sistema SCORE, aunque el impacto específico de dicha reclasificación todavía no está claramente definido<sup>14</sup>. El sistema SCORE tiene en cuenta el grado de HTA, ya que la PAS se incluye en la estimación del riesgo. Además, la ERC y la presencia de vasculopatía documentada en pruebas de imagen se definen como factores de riesgo alto o muy alto (tabla 5). Condicionar la estimación del riesgo a la presencia de daño orgánico es más importante en pacientes de mediana edad con HTA, que en su mayoría tienen un riesgo moderado pero tendrían riesgo alto si se detectara daño orgánico. Asimismo, el efecto del daño orgánico como factor condicionante de riesgo es

**Tabla 15**

## Evaluación del daño orgánico causado por HTA

<i>Pruebas básicas de cribado de daño orgánico</i>	<i>Indicación e interpretación</i>
ECG de 12 derivaciones	Cribado de la HVI y otras posibles alteraciones cardíacas y documentación de la frecuencia y el ritmo cardíacos
Cociente albúmina:creatinina en orina	Detección de elevaciones de la excreción de albúmina que indican posible enfermedad renal
Creatinina sérica y TFGe	Detección de posible enfermedad renal
Fundoscopia	Detección de retinopatía hipertensiva, sobre todo en pacientes con HTA de grado 2 o 3
<i>Cribado más específico de daño orgánico causado por HTA</i>	
Ecocardiografía	Evaluación de la función y la estructura cardíaca cuando esta información influya en las decisiones sobre el tratamiento
Ecografía carotídea	Detección de la presencia de placa o estenosis carotídea, sobre todo en pacientes con enfermedad cerebrovascular o vascular
Ecografía abdominal y estudio con Doppler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluar el tamaño y la estructura renal (p. ej., tejido cicatricial) y descartar la obstrucción del tracto renal como causa subyacente de ERC y HTA</li> <li>• Evaluar la aorta abdominal en búsqueda de dilatación aneurismática y enfermedad vascular</li> <li>• Examinar las glándulas adrenales en busca de evidencia de adenoma o feocromocitoma (preferiblemente con TC o RM para un examen minucioso); véase la sección 8.2 sobre el cribado de la HTA secundaria</li> <li>• Doppler de arterias renales para el cribado de enfermedad renovascular, especialmente en presencia de tamaño renal asimétrico</li> </ul>
PWV	Índice de rigidez aórtica y aterosclerosis subyacente
ITB	Cribado de enfermedad arterial de las extremidades inferiores
Pruebas de la función cognitiva	Evaluar la función cognitiva de los pacientes con síntomas compatibles con trastorno cognitivo
Pruebas de imagen cerebral	Evaluar la presencia de lesión cerebral isquémica o hemorrágica, sobre todo en pacientes con antecedente de enfermedad cerebrovascular o deterioro cognitivo

ECG: electrocardiograma; ERC: enfermedad renal crónica; HTA: hipertensión arterial; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; ITB: índice tobillo-brazo; PWV: velocidad de la onda de pulso; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

importante en pacientes jóvenes hipertensos, a los que el sistema SCORE clasifica invariablemente como pacientes con bajo riesgo. Además, la detección de daño orgánico en pacientes jóvenes con HTA de grado 1 proporciona evidencia inequívoca de daño orgánico inducido por HTA e indica claramente la necesidad de terapia para la reducción de la PA de los pacientes que podrían mostrarse reacios al tratamiento. Por la misma razón, la presencia de daño orgánico inducido por HTA en pacientes con valores de PA alta-normal proporciona argumentos para considerar el tratamiento farmacológico de reducción de la PA.

Otra consideración importante es si la presencia de daño orgánico causado por HTA (p. ej., HVI o ERC) debe influir en la selección del tratamiento farmacológico de la HTA. Esto se consideraba importante en la edición anterior de la guía<sup>17</sup>, pero ahora se le ha restado importancia. Para pacientes con más probabilidades de daño orgánico (es decir, con HTA de grado 1 alto o grado 2-3), actualmente se recomienda el tratamiento inicial con una combinación de 2 fármacos, normalmente un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o un antagonista del receptor de la angiotensina II (ARA-II) y un bloqueador de los canales del calcio (BCC) o un diurético tiazídico, el cual se considera el tratamiento óptimo para todas las manifestaciones de daño orgánico causado por HTA (véase la sección 7).

## 5.5. Características del daño orgánico causado por hipertensión

### 5.5.1. El corazón en la hipertensión

En los pacientes hipertensos, el aumento crónico de la carga de trabajo del VI puede producir HVI, relajación disminuida del VI, dilatación de la aurícula izquierda, un aumento del riesgo de arritmias, especialmente FA, y un aumento del riesgo de insuficiencia cardiaca con FEVI conservada (IC-FEC) o reducida (IC-FER).

#### 5.5.1.1. Electrocardiograma

El ECG de 12 derivaciones debe formar parte de la evaluación habitual de todos los pacientes hipertensos. El ECG no es un método particularmente sensible para detectar la HVI, y su sensibilidad varía según el peso corporal. La HVI detectada por ECG proporciona información pronóstica independiente, incluso tras el ajuste por otros factores de riesgo y la masa del VI<sup>118</sup>. Además de la HVI, la presencia de patrones de sobrecarga o *strain* ventricular en el ECG se asocia con un aumento del riesgo<sup>119</sup>. La prevalencia de HVI en el ECG aumenta con la gravedad de la HTA<sup>120</sup>. Los criterios empleados generalmente para definir la HVI detectada por ECG se muestran en la tabla 16.

El ECG no puede descartar una HVI debido a su baja sensibilidad, por lo que, cuando se precise información detallada sobre la estructura y la función cardíacas para tomar decisiones sobre el tratamiento, se recomienda usar la ecocardiografía. Sin embargo, cuando la HVI se diagnostica mediante ECG, este método puede emplearse para detec-

**Tabla 16**

Criterios y valores de corte más empleados para definir la HVI electrocardiográfica

Criterios de voltaje electrocardiográfico	Criterios de HVI
$S_{V1} + R_{V5}$ (criterio de Sokolow-Lyon)	> 35 mm
Onda R en VL	≥ 11 mm
$S_{V3} + R_{aVL}$ (voltaje de Cornell) <sup>a</sup>	> 28 mm (varones)
Duración por el voltaje de Cornell <sup>b</sup>	> 20 mm (mujeres)
	> 2.440 mm.ms

ECG: electrocardiograma; HVI: hipertrofia ventricular izquierda.

<sup>a</sup>Suma del voltaje de la derivación precordial y de las extremidades.

<sup>b</sup>Producto del voltaje de Cornell por la duración del QRS (mm.ms).

tar cambios en la HVI durante el seguimiento de pacientes tratados y no tratados<sup>121,122</sup>.

### 5.5.1.2. Ecocardiografía transtorácica en la hipertensión

La HVI diagnosticada mediante ecocardiografía es un predictor importante de mortalidad en pacientes hipertensos y en la población general<sup>123,124</sup>, y su regresión por el efecto del tratamiento antihipertensivo predice un diagnóstico más favorable<sup>125</sup>. La ecocardiografía transtorácica (ETT) bidimensional también proporciona información sobre la geometría del VI, el volumen de la aurícula izquierda, las dimensiones de la raíz aórtica, la función sistólica y diastólica del VI, la función de bombeo y la impedancia<sup>123,126,127</sup>. No está claro si el uso de otros parámetros distintos del aumento de la masa del VI y la dilatación de la aurícula izquierda pueden ayudar a estratificar el riesgo CV<sup>123,126,128</sup>. Los valores de corte recomendados para la definición de la HVI por ecocardiografía se encuentran en la tabla 17.

La ETT tridimensional es un método más preciso para el análisis cuantitativo<sup>129</sup>, específicamente para cuantificar la masa<sup>130</sup>, los volúmenes y la FEVI y tiene una mayor reproducibilidad que la ETT bidimensional, pero menos validación para el pronóstico<sup>131</sup>. En un artículo de consenso publicado por Perrone-Filardi et al. se puede consultar más información sobre el uso de la ecocardiografía para evaluar el corazón en la HTA<sup>43</sup>. La resonancia magnética (RM) cardíaca (RMC) es la técnica de elección para la cuantificación anatómica y funcional del corazón<sup>132-134</sup>.

En los pacientes hipertensos, la geometría anormal del VI se asocia frecuentemente con disfunción diastólica<sup>127,135</sup>, que se puede evaluar adicionalmente con estudios de flujo transmitral y Doppler tisular<sup>136</sup>. La dimensión de la aurícula izquierda también suele estar aumentada en los hipertensos, se asocia con complicaciones CV<sup>128,137</sup>, FA incidental<sup>138</sup> y disfunción diastólica<sup>139,140</sup>. Durante el estudio diagnóstico también debe realizarse una proyección supraesternal para identificar una posible coartación aórtica<sup>141</sup>.

### 5.5.2. Los vasos sanguíneos en la hipertensión

#### 5.5.2.1. Arterias carótidas

El grosor intimomedial (GIM) o la presencia de placas determinados por ecografía intravascular predice el riesgo CV<sup>42,142</sup>. Esto es válido para el valor del GIM tanto en las bifurcaciones carótidas (que refleja fundamentalmente la presencia de aterosclerosis) como en las carótidas comunes (que refleja fundamentalmente una hipertrofia causada por HTA). Un GIM carotídeo > 0,9 mm se considera anormal<sup>143</sup>, pero el límite superior de lo normal varía con la edad. Se puede iden-

**Tabla 17**

Definiciones ecocardiográficas de la HVI, geometría concéntrica, tamaño de la cámara del VI y dilatación de la aurícula izquierda

Parámetro	Medida	Umbral de anormalidad
HVI	Masa del VI/talla <sup>2,7</sup> (g/m <sup>2,7</sup> )	> 50 (varones)
		> 47 (mujeres)
HVI*	Masa del VI/ASC (g/m <sup>2</sup> )	> 115 (varones)
		> 95 (mujeres)
Geometría concéntrica del VI	Grosor relativo de la pared	≥ 0,43
Tamaño de la cámara del VI	Diámetro telediastólico del VI/talla (cm/m)	> 3,4 (varones)
		> 3,3 (mujeres)
Tamaño de la aurícula izquierda (elíptico)	Volumen de la aurícula izquierda/talla <sup>2</sup> (ml/m <sup>2</sup> )	> 18,5 (varones)
		> 16,5 (mujeres)

ASC: área de superficie corporal; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; VI: ventrículo izquierdo.

\*Puede emplearse la normalización del ASC en pacientes con peso normal.



tificar la presencia de placa por un GIM  $\geq 1,5$  mm o un aumento focal del grosor de 0,5 mm o del 50% del GIM carotídeo circundante<sup>144</sup>. La presencia de placas carotídeas estenóticas tiene un potente valor predictivo de ictus e IM, independientemente de los factores de riesgo CV tradicionales<sup>42,142</sup>, y tiene más precisión pronóstica de IM que el GIM<sup>145</sup>. La presencia de placas carotídeas reclasifica automáticamente el riesgo de los pacientes de intermedio a alto<sup>146,147</sup>; no obstante, no se recomienda el uso sistemático de pruebas de imagen carotídea, excepto cuando haya una indicación clínica (soplo carotídeo, antecedentes de AIT o enfermedad cerebrovascular, o como parte del diagnóstico de pacientes con evidencia de enfermedad vascular).

### 5.5.2.2. Velocidad de la onda de pulso

La rigidez de las grandes arterias es el más importante determinante fisiopatológico de la HTA sistólica aislada<sup>148</sup> y del aumento de la presión de pulso dependiente de la edad. La velocidad de la onda de pulso (PWV) carotídeo-femoral es la prueba estándar para determinar la rigidez de las grandes arterias<sup>149</sup>. Existen valores de referencia de PWV en poblaciones sanas y pacientes con riesgo CV aumentado<sup>150</sup>. Un umbral de PWV  $> 10$  m/s se considera una estimación conservadora para las alteraciones significativas de la función aórtica de los pacientes de mediana edad hipertensos<sup>149</sup>. Varios estudios apuntan que la PWV tiene un valor adicional al de los factores de riesgo tradicionales incluidos en los métodos SCORE y de Framingham<sup>151</sup>. Sin embargo, su determinación no resulta práctica y no se recomienda para la práctica clínica habitual.

### 5.5.2.3. Índice tobillo-brazo

El índice tobillo-brazo (ITB) se puede medir con un dispositivo automático o con una unidad de Doppler de onda continua y un esfigmomanómetro. Un ITB bajo ( $< 0,9$ ) indica EAP de las extremidades inferiores y, en general, aterosclerosis avanzada<sup>152</sup>, tiene valor predictivo de complicaciones CV<sup>153</sup> y se asocia con una tasa de mortalidad CV y eventos coronarios graves a 10 años 2 veces mayor que las tasas totales de cada categoría de Framingham<sup>153</sup>. Además, la EAP asintomática detectada por un ITB bajo se asocia en los varones con una incidencia de complicaciones CV mórbidas y mortales a 10 años cercana al 20%<sup>153,154</sup>. No se recomienda la determinación sistemática del ITB de los pacientes hipertensos, pero debe considerarse para los pacientes con síntomas o signos de EAP o con riesgo intermedio, pues una prueba positiva podría reclasificar su riesgo a alto.

### 5.5.3. El riñón en la hipertensión

La HTA es la segunda causa más importante de ERC después de la diabetes. La HTA puede ser también la primera manifestación de enfermedad renal primaria asintomática. Las alteraciones de la función renal suelen detectarse por un aumento de la creatinina sérica, aunque no es un marcador sensible de afección renal, ya que es necesaria una reducción significativa de la función renal antes de que aumente la concentración sérica de creatinina. Además, el tratamiento antihipertensivo para la reducción de la PA suele producir un aumento agudo de la creatinina sérica (del 20-30%), especialmente cuando se emplean bloqueadores del sistema renina-angiotensina (SRA), el cual tiene una base funcional y normalmente no refleja un daño renal manifiesto, aunque sus consecuencias clínicas a largo plazo no están claras<sup>155,156</sup>. El diagnóstico de daño renal inducido por HTA se basa en el hallazgo de una función renal reducida o en la detección de albuminuria. La ERC se clasifica según la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) mediante la fórmula CKD-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) de 2009<sup>157</sup>.

El cociente albúmina:creatinina (CAC) se mide en una muestra de orina (recogida preferiblemente a primera hora de la mañana) y es el método preferido para cuantificar la excreción urinaria de albúmina.

Una reducción progresiva de la TFGe y un aumento de la albuminuria indican una pérdida progresiva de la función renal, y ambos son predictores independientes y acumulativos de aumento del riesgo CV y progresión de la enfermedad renal<sup>158</sup>.

Se debe registrar la creatinina sérica, la TFGe y el CAC de todo paciente hipertenso, y en caso de diagnóstico de ERC, repetir las determinaciones al menos 1 vez al año<sup>159</sup>. La albuminuria no se puede descartar con la negatividad de una sola prueba de orina, mientras que un CAC normal permite descartarla<sup>160</sup>.

### 5.5.4. Retinopatía hipertensiva

La importancia pronóstica de la retinopatía hipertensiva identificada mediante fundoscopia está bien documentada<sup>161</sup>. La detección de hemorragias retinianas, microaneurismas, exudados duros o algodonosos y papiledema es altamente reproducible e indica retinopatía hipertensiva grave, la cual tiene un alto valor predictivo de mortalidad<sup>161,162</sup>. Por el contrario, la evidencia de estrechamiento arteriolar de naturaleza focal o general y cruce arteriovenoso, típicos de fases más tempranas de la retinopatía hipertensiva, tienen menos valor predictivo<sup>163</sup> y poca reproducibilidad interobservadores e intraobservador, incluso con observadores experimentados<sup>164</sup>. Debe realizarse fundoscopia a los pacientes con HTA de grado 2 o 3 o con diabetes, pues en ellos es más probable la retinopatía avanzada. La fundoscopia puede considerarse también para otros pacientes hipertensos. La creciente aparición de nuevas técnicas para visualizar el fondo de ojo (como aplicaciones para teléfonos inteligentes), debería aumentar las fundoscopias sistemáticas<sup>165</sup>.

### 5.5.5. El cerebro en la hipertensión

La HTA aumenta la prevalencia de daño cerebral, del que el accidente isquémico transitorio (AIT) y el ictus son las manifestaciones clínicas agudas más graves. En la fase asintomática, el daño cerebral se puede detectar mediante RM como hiperintensidades de sustancia blanca, microinfartos silentes, que en su gran mayoría son pequeños y profundos (infartos lacunares), microsangrados y atrofia cerebral<sup>166,167</sup>. Las hiperintensidades de sustancia blanca y los infartos silentes se asocian con mayor riesgo de ictus y deterioro cognitivo debido a demencia vascular y degenerativa<sup>166-169</sup>. La disponibilidad y el coste de la RM cerebral no permiten su uso generalizado para la evaluación de pacientes hipertensos, pero es preciso buscar hiperintensidades de sustancia blanca e infartos silentes en todos los pacientes hipertensos con alteraciones neurológicas, deterioro cognitivo y, particularmente, pérdida de memoria<sup>168,169</sup>. El antecedente familiar de hemorragia cerebral en adultos de mediana edad y la aparición temprana de demencia indican la necesidad de una RM. El deterioro cognitivo de los ancianos se debe al menos en parte a la HTA y se debe considerar la realización de pruebas cognitivas durante la evaluación clínica de pacientes hipertensos con antecedentes que indiquen deterioro cognitivo prematuro. El test más utilizado en estudios clínicos es el *Mini-Mental State Examination*, que está siendo sustituido por pruebas más sofisticadas y más adecuadas para las consultas clínicas habituales<sup>170</sup>.

### 5.6. Regresión del daño orgánico causado por hipertensión y reducción del riesgo cardiovascular con tratamiento antihipertensivo

Como ya se ha mencionado, la evaluación del daño orgánico causado por HTA puede ser útil para la estratificación del riesgo de los pacientes hipertensos. En análisis *post hoc*, la regresión de algunas manifestaciones (pero no todas) de daño orgánico asintomático por efecto del tratamiento reductor de la PA se asocia con la reducción del riesgo CV, lo cual proporciona información adicional sobre la eficacia del tratamiento en pacientes individuales<sup>16,104,171</sup>. Esto está claro para la regresión de la HVI por efecto del tratamiento determinada mediante

**Tabla 18**

Sensibilidad para detectar cambios inducidos por el tratamiento, reproducibilidad e independencia del operador, tiempo hasta los cambios y valor pronóstico de los cambios producidos en los marcadores de daño orgánico causado por HTA

Marcador de daño orgánico	Sensibilidad a los cambios	Reproducibilidad e independencia del operador	Tiempo hasta los cambios	Valor pronóstico de los cambios
HVI por ECG	Baja	Alta	Moderado (> 6 meses)	Sí
HVI por ecocardiografía	Moderada	Moderada	Moderado (> 6 meses)	Sí
HVI por RMC	Alta	Alta	Moderado (> 6 meses)	Sin datos
TFGe	Moderada	Alta	Muy lento (años)	Sí
Excreción urinaria de proteína	Alta	Moderada	Rápido (semanas o meses)	Moderado
GIM carotídeo	Muy baja	Baja	Lento (> 12 meses)	No
PWV	Alta	Baja	Rápido (semanas o meses)	Pocos datos
Índice tobillo-brazo	Baja	Moderada	Lento (> 12 meses)	Moderado

ECG: electrocardiograma; GIM: grosor intimomedial; HTA: hipertensión arterial; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; PWV: velocidad de la onda de pulso; RMC: resonancia magnética cardíaca; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

electrocardiografía o ecocardiografía<sup>125,172,173</sup>. Asimismo se ha observado una reducción de la incidencia de complicaciones CV y una progresión más lenta de la enfermedad renal con la reducción mediada por tratamiento farmacológico de la excreción urinaria de proteínas en pacientes diabéticos y no diabéticos, especialmente para la microalbuminuria<sup>174</sup>, aunque los resultados obtenidos son discrepantes<sup>175-179</sup>. También hay evidencia de que los cambios en la TFGe inducidos por el tratamiento son predictores de complicaciones CV<sup>180</sup> y de la progresión a la fase terminal de la enfermedad renal<sup>181,182</sup>. Dos meta-análisis<sup>183,184</sup> no lograron demostrar el valor predictivo de complicaciones CV de la reducción del GIM carotídeo inducido por el tratamiento. La evidencia sobre el valor predictivo de los cambios inducidos por el tratamiento en otras determinaciones de daño orgánico (PWV e ITB) es muy escasa o no la hay. En algunos casos, aun cuando se controle la PA, la regresión del daño orgánico causado por HTA no es posible, especialmente cuando el daño es avanzado, ya que algunos cambios son irreversibles.

La información disponible sobre la sensibilidad y los tiempos del daño orgánico causado por HTA durante el tratamiento antihipertensivo se resumen en la tabla 18. No se ha validado en estudios de seguimiento si se debe realizar, ni cuándo y con qué frecuencia, la evaluación del daño orgánico causado por HTA. El daño orgánico también puede producirse en el curso del tratamiento antihipertensivo<sup>185</sup> y puede acompañarse de un aumento del riesgo<sup>186-188</sup>.

## 5.7. ¿Cuándo remitir al hospital a un paciente hipertenso?

La HTA es una enfermedad muy frecuente y se trata en atención primaria a la mayoría de los pacientes con HTA en la mayoría de los sistemas de salud. No obstante, hay circunstancias en las que son necesarios la evaluación y el tratamiento hospitalarios, teniendo en cuenta que la atención ambulatoria (dentro y fuera del consultorio) de los pacientes hipertensos depende de la organización sanitaria de cada país:

- Pacientes con sospecha de HTA secundaria (véase la sección 8.2).
- Pacientes jóvenes (< 40 años) con hipertensión de grado  $\geq 2$  en los que es preciso descartar la HTA secundaria.
- Pacientes con HTA refractaria a tratamiento (véase la sección 8.1).
- Cuando una evaluación minuciosa del daño orgánico causado por HTA puede influir en las decisiones sobre el tratamiento.
- Pacientes con aparición repentina de HTA cuya PA previa era normal.
- Otras situaciones clínicas en las que el médico de referencia considera necesaria una evaluación especializada.

## Evaluación clínica y de daño orgánico causado por HTA

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
<b>Corazón</b>		
Se recomienda el ECG de 12 derivaciones para todo paciente hipertenso <sup>120</sup>	I	B
Ecocardiografía:	I	B
• Se recomienda para todo paciente hipertenso con alteraciones en el ECG o signos/síntomas de disfunción del VI <sup>42,134</sup>	IIb	B
• Puede considerarse cuando la detección de HVI influya en las decisiones sobre el tratamiento <sup>42,134</sup>		
<b>Vasos sanguíneos</b>		
Examen por ecografía de las arterias carótidas:	I	B
• Puede considerarse para la detección de placas ateroscleróticas asintomáticas o estenosis carotídea en pacientes con enfermedad vascular documentada <sup>42</sup>	IIb	B
Puede considerarse la estimación de la PWV para determinar la rigidez arterial <sup>109,189</sup>	IIb	B
Puede considerarse la estimación del ITB para la detección de enfermedad arterial de las extremidades inferiores avanzada <sup>153,190</sup>	IIb	B
<b>Riñones</b>		
Se recomienda la determinación de la creatinina sérica y la TFGe de todo paciente hipertenso <sup>180</sup>	I	B
Se recomienda la estimación del cociente albúmina:creatinina de todo paciente hipertenso <sup>43,180</sup>	I	B
Debe considerarse la ecografía renal y el estudio Doppler para los pacientes con función renal disminuida, albuminuria o sospecha de HTA secundaria	IIa	C
<b>Fundoscopía</b>		
Se recomienda para los pacientes con HTA de grado 2 o 3 y para todos los hipertensos con diabetes	I	C
Puede considerarse para otros pacientes hipertensos	IIb	C
<b>Cerebro</b>		
Para todo paciente hipertenso con síntomas neurológicos o deterioro cognitivo, debe considerarse la RM o la TC para detectar infartos cerebrales, microsangrados y lesiones de sustancia blanca <sup>168,169</sup>	IIa	B

AIT: accidente isquémico transitorio; ECG: electrocardiograma; HTA: hipertensión arterial; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; ITB: índice tobillo-brazo; PWV: velocidad de la onda de pulso; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada; VI: ventrículo izquierdo.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

Hay otras circunstancias menos frecuentes en las que se debe referir a los pacientes con HTA a un centro hospitalario para atención urgente, lo que normalmente requiere hospitalización (véase la sección 8.3).

## 6. GENÉTICA E HIPERTENSIÓN

Un antecedente familiar es una característica frecuente de los pacientes hipertensos, que se considera hereditaria entre el 35-50% en la mayoría de los estudios<sup>191,192</sup>. Sin embargo, la HTA es una entidad muy heterogénea y de etiología multifactorial. En varios estudios y sus metanálisis en los que se aplicó la técnica de asociación del genoma completo, se identificaron 120 *loci* asociados con la regulación de la PA, pero en conjunto solo explican alrededor del 3,5% de los rasgos de varianza<sup>193</sup>. Se han descrito algunas formas raras y monogénicas de HTA, como el aldosteronismo tratable con glucocorticoides, el síndrome de Liddle y otras, en las que una mutación genética explica totalmente la patogenia de la HTA y dicta la mejor opción de tratamiento<sup>194-196</sup>. Existen también formas hereditarias de feocromocitoma y paraganglioma, que son causas de HTA poco frecuentes<sup>197-200</sup>. Aparte de los servicios especializados en el diagnóstico de los pacientes con causas de HTA secundaria infrecuentes, las pruebas genéticas no son útiles en la práctica clínica habitual.

### Pruebas genéticas e hipertensión

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Debe considerarse la realización de pruebas genéticas en centros especializados para pacientes con sospecha de causas monogénicas de hipertensión infrecuentes o con feocromocitoma <sup>198</sup>	IIa	B
No se recomienda la realización sistemática de pruebas genéticas a los pacientes hipertensos	III	C

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

©ESC/ESH 2018

## 7. TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN

### 7.1. Efectos beneficiosos del tratamiento antihipertensivo en la hipertensión

Existen 2 estrategias ampliamente establecidas para reducir la PA: las intervenciones en el estilo de vida y el tratamiento farmacológico. Actualmente están surgiendo nuevas terapias basadas en dispositivos, pero todavía no se ha demostrado su eficacia como opción de tratamiento. No hay duda de que las intervenciones en el estilo de vida pueden reducir la PA y, en algunos casos, el riesgo CV (véase la sección 7.4.1), pero la mayoría de los pacientes hipertensos requieren además tratamiento farmacológico. Este se basa en evidencia firme, avalada por los resultados del mayor número de ECA de medicina clínica que se hayan realizado hasta la fecha. Los metanálisis de ECA que incluyeron a varios cientos de miles de pacientes han demostrado que una reducción de 10 mmHg de la PAS o 5 mmHg de la PAD se asocia con significativas reducciones de las complicaciones CV graves (~20%), mortalidad por todas las causas (10-15%), ictus (~35%), complicaciones coronarias (~20%) e insuficiencia cardiaca (~40%)<sup>2,8</sup>. Estas reducciones relativas del riesgo son constantes, independientemente de los valores basales de PA en la franja de HTA, el nivel de riesgo CV, las comorbilidades (p. ej., diabetes y ERC), la edad, el sexo y el grupo étnico<sup>2,201</sup>.

Las reducciones relativas de eventos calculadas en 2 recientes metanálisis son similares a las obtenidas en los metanálisis originales de 1994 sobre los efectos de la reducción de la PA en los resultados<sup>202</sup>. Por lo tanto, los beneficios del tratamiento antihipertensivo no han disminuido con el uso generalizado del tratamiento concomitante

con fármacos hipolipemiantes y antiagregantes en la medicina contemporánea.

Otro objetivo importante del tratamiento antihipertensivo es reducir el desarrollo de ERC; sin embargo, el lento deterioro de la función renal en la mayoría de los pacientes hipertensos dificulta la demostración de los beneficios potenciales de la reducción de la PA. Por lo tanto, el efecto protector de la reducción de la PA para la función renal es menos obvio y se ha restringido a los pacientes con diabetes o ERC, cuya enfermedad progresa más rápidamente<sup>203</sup>. Algunos ECA, pero no todos, han mostrado un efecto protector de la reducción de la PA contra la progresión de la ERC hacia la etapa terminal en la nefropatía diabética y no diabética<sup>2</sup>.

Las recomendaciones que siguen están basadas en la evidencia disponible de ECA; sin embargo, los ECA basados en resultados clínicos tienen limitaciones, de las cuales las más importantes son que los datos derivan sobre todo de pacientes ancianos o con alto riesgo, reclutados para aumentar la potencia estadística, y que el seguimiento es relativamente corto y rara vez supera los 5 años. Por ello, las recomendaciones de los tratamientos vitalicios para pacientes más jóvenes o con menos riesgo se basan necesariamente y en gran medida en la extrapolación de datos. Actualmente, las grandes bases de datos de registros de sistemas nacionales de salud y compañías de seguros médicos y el seguimiento prolongado de estudios clínicos se han convertido en una fuente importante de información de los efectos a largo plazo del tratamiento crónico<sup>204</sup>, que se suma a la evidencia proporcionada por estudios observacionales de varias décadas de duración<sup>205-207</sup>. Esta evidencia indica que el beneficio del tratamiento continuo se mantiene durante décadas<sup>206</sup>.

### 7.2. ¿Cuándo iniciar el tratamiento antihipertensivo?

#### 7.2.1. Recomendaciones de las ediciones anteriores

Todas las guías coinciden en que los pacientes con HTA de grado 2 o 3 deben recibir tratamiento antihipertensivo combinado con intervenciones en el estilo de vida<sup>208</sup>. Asimismo las guías recomiendan el tratamiento farmacológico para la reducción de la PA de los pacientes con HTA de grado 1 y riesgo CV alto o daño orgánico causado por HTA. Hay menos evidencia sobre el tratamiento reductor de la PA para pacientes con HTA de grado 1 y riesgo CV bajo o moderado o para pacientes mayores (> 60 años) con HTA de grado 1 y sobre la necesidad de dicho tratamiento para pacientes con valores de PA normal-alta<sup>17,209,210</sup>. Esto se debe a que los pacientes con riesgo bajo y PA normal-alta o con HTA de grado 1 están poco representados en los ECA y, en cuanto a pacientes mayores, los ECA han reclutado invariablemente a pacientes con HTA de grado 2 o superior. Actualmente están disponibles nuevos análisis y datos de ECA sobre estas importantes áreas, que a continuación se tratan.

#### 7.2.2. Tratamiento farmacológico para pacientes con hipertensión de grado 1 y riesgo cardiovascular bajo-moderado

En recientes metanálisis se han observado reducciones significativas de las complicaciones CV y la mortalidad por los efectos del tratamiento farmacológico en pacientes con HTA de grado 1<sup>8,201,211</sup>. Sin embargo, el primero de estos metanálisis incluyó un número sustancial de pacientes con HTA de grado 1 pese al tratamiento farmacológico y, por lo tanto, era probable que sus valores iniciales de PA hubieran sido superiores a los de HTA de grado 1. Además, un número importante de pacientes tenían diabetes y, por lo tanto, un riesgo CV alto<sup>211</sup>. El segundo metanálisis, limitado a ECA que incluyeron a pacientes con HTA de grado 1 y riesgo bajo-moderado (5 ECA con 8.974 pacientes), demostró una reducción significativa de todas las complicaciones CV graves mediada por el tratamiento farmacológico reductor de la PA (reducción del 34% del combinado de ictus y EC y del

19% de la mortalidad por todas las causas con una reducción de la PAS de  $\sim 7$  mmHg<sup>8</sup>. Un tercer metanálisis demostró que la reducción de la PA se asocia con la reducción del riesgo de muerte y ECV en pacientes con PA basal  $\geq 140/90$  mmHg, pero no con valores basales más bajos<sup>201</sup>. Estos hallazgos se corroboraron en los resultados de un análisis por subgrupos del estudio HOPE-3, que mostró una reducción significativa del 27% de las complicaciones CV graves en pacientes con riesgo CV intermedio y valores basales de PA en la gama de la HTA de grado 1 ( $> 143,5$  mmHg; media, 154 mmHg) cuando la PAS se redujo por el tratamiento farmacológico una media de 6 mmHg<sup>212</sup>.

Con base en la nueva evidencia, este Grupo de Trabajo recomienda que las intervenciones en el estilo de vida se acompañen de tratamiento farmacológico para la reducción de la PA de los pacientes con HTA de grado 1 y riesgo CV bajo o moderado.

### 7.2.3. Inicio del tratamiento con fármacos antihipertensivos para los ancianos con hipertensión de grado 1

La discusión sobre el tratamiento del paciente «anciano» o «mayor» se ha complicado por las distintas definiciones para este grupo de edad empleadas en los estudios clínicos. Por ejemplo, el paciente mayor se definía como mayor de 60 años en los primeros estudios; después se emplearon cortes de 65, 70 y, finalmente, 75<sup>211</sup> y 80 años<sup>213</sup> en estudios más recientes. La edad cronológica no suele representar adecuadamente la edad biológica, sobre todo si se tiene en cuenta que la fragilidad y la independencia probablemente influyen en la tolerancia a la medicación reductora de la PA. En esta guía, el paciente mayor se define como el de 65 o más años y el anciano, como el de 80 o más. En la edición anterior<sup>17</sup> se ponía de manifiesto que la evidencia disponible sobre la reducción del riesgo de complicaciones CV mediante la reducción de la PA en pacientes mayores procedía de pacientes con PAS basal  $\geq 160$  mmHg y hay evidencia firme de que estos pacientes deben recibir medicación reductora de la PA<sup>210,214</sup>.

Sin duda, algunos estudios han mostrado los beneficios clínicos de reducir la PA de los pacientes mayores con PAS en la franja baja, pero la mayoría de ellos recibían tratamiento antihipertensivo de base, por lo que no se puede considerarlos pacientes con HTA de grado 1 real. Esto mismo ocurrió con el recientemente publicado estudio SPRINT, que incluyó una cohorte de pacientes mayores de 75 años; el tratamiento más intenso de reducción de la PA se asoció con una reducción de los riesgos de complicaciones CV graves y mortalidad<sup>51,215</sup>. Sin embargo, en estudios más recientes que han mostrado el efecto protector de la medicación hipotensora en pacientes con PA basal sin tratar en la banda de la HTA de grado 1, la población de pacientes mayores estaba bien representada. Estos hallazgos se han confirmado con los resultados del reciente estudio HOPE-3, que muestran los efectos beneficiosos de la reducción de la PA en los resultados clínicos CV de los pacientes con HTA de grado 1 (PAS  $> 143$  y PA media [PAM] de 154 mmHg) y media de edad de  $\sim 66$  años, de los que solo el 22% estaba ya bajo tratamiento antihipertensivo<sup>212</sup>.

La evidencia disponible respalda la recomendación de ofrecer tratamiento hipotensor a los pacientes ancianos (mayores de 65 años, incluso los de más de 80) con PAS  $\geq 160$  mmHg. También está justificado que ahora se recomiende el tratamiento hipotensor para los pacientes mayores (de más de 65 años pero no mayores de 80) con HTA de grado 1 (PAS 140–159 mmHg)<sup>201</sup>. La edad no debe ser el único criterio para suspender la medicación hipotensora, ya que está bien establecido que la suspensión del tratamiento conlleva un pronunciado aumento del riesgo CV. Esto se hizo evidente en un reciente análisis por subgrupos del estudio HYVET<sup>213</sup> que mostró que, entre los pacientes mayores de 80 años, la reducción del riesgo CV de los que continuaron el tratamiento fue mayor que el de quienes lo suspendieron<sup>216</sup>. Como ya se ha mencionado, estas recomendaciones se refieren a pacientes mayores independientes y en relativamente buena forma, ya que la mayoría de los estudios sobre hipertensión han excluido a los pacientes física y mentalmente frágiles y los pacientes institucio-

nalizados<sup>214</sup>. En la sección 8.8 se encuentra más información sobre el tratamiento de la HTA para pacientes mayores.

### 7.2.4. Inicio del tratamiento con fármacos antihipertensivos en pacientes con presión arterial normal-alta

La edición de 2013<sup>17</sup> recomendaba no iniciar el tratamiento antihipertensivo de personas con PA normal-alta y riesgo CV bajo o moderado. Esta recomendación se mantiene con base en nueva evidencia:

1. En todos los ECA (incluido el estudio SPRINT)<sup>51</sup> y los metanálisis<sup>2</sup> que han observado que se disminuyen las complicaciones CV reduciendo los valores «basales» de PA normales-altos, la PA basal se determinó generalmente en el contexto del tratamiento antihipertensivo. Por lo tanto, esos estudios no aportan evidencia que respalde que los pacientes sin HTA inicien tratamiento<sup>8</sup>.
2. El estudio HOPE-3<sup>212</sup>, en el que solo el 22% de los pacientes con riesgo CV intermedio recibían tratamiento antihipertensivo, mostró que el tratamiento hipotensor no redujo el riesgo de complicaciones CV graves en los pacientes con valores basales de PAS normal-alta.
3. Un metanálisis de 13 ECA o subgrupos de ECA (21.128 sujetos) en pacientes con riesgo CV bajo-moderado y PA basal sin tratar en la banda normal-alta o normal, no logró demostrar efecto alguno del tratamiento hipotensor en ninguna de las variables clínicas CV<sup>217</sup>.
4. Otro análisis reciente, que incluyó a pacientes con PA normal-alta, concluye que la reducción preventiva de la PA se asocia con una reducción del riesgo de muerte y ECV incidental cuando la PAS basal es  $\geq 140$  mmHg, pero en las franjas inferiores — como la PA normal-alta ( $< 140/90$  mmHg)—, el tratamiento no se asoció con beneficio en cuanto a la prevención primaria<sup>201</sup>.
5. La situación puede ser distinta para los pacientes de riesgo muy alto con PA normal-alta y ECV establecida. En un metanálisis de 10 ECA o subgrupos de ECA que incluyeron a pacientes con riesgo CV alto o muy alto, la mayoría con ECV previa y PA no tratada normal-alta o normal ( $n = 26.863$ ), la medicación hipotensora que logró una reducción de 4 mmHg en la PAS redujo el riesgo de ictus, pero no el de otras complicaciones CV<sup>217</sup>. En otro metanálisis de estudios que incluyeron a pacientes con EC previa y una media basal de PA de 138 mmHg, el tratamiento se asoció con una reducción del riesgo de complicaciones CV graves (riesgo relativo = 0,90; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,84–0,97), pero no se asoció con un aumento de la supervivencia (riesgo relativo = 0,98; IC95%, 0,89–1,07)<sup>201</sup>. Por lo tanto, el beneficio de tratar a pacientes con PA normal-alta parece ser marginal y, cuando lo hay, parece restringido a los pacientes con riesgo CV muy alto y ECV establecida, especialmente EC.

Para los pacientes con PA normal-alta y riesgo CV bajo o moderado, se recomiendan las intervenciones en el estilo de vida, ya que reducen el riesgo de progresión a HTA establecida y pueden reducir adicionalmente el riesgo CV. No se debe ofrecer tratamiento hipotensor a estos pacientes. No obstante, con base en los resultados del estudio HOPE-3, puede considerarse el tratamiento farmacológico para estos pacientes cuando los valores de PA se acerquen al umbral diagnóstico de HTA (140/90 mmHg) y se haya intentado controlar la PA con intervenciones en el estilo de vida.

Se puede considerar el tratamiento hipotensor para los pacientes con PA normal-alta y ECV establecida, especialmente EC. La monoterapia podría bastar para estos pacientes.

### 7.2.5. ¿El tratamiento antihipertensivo debe iniciarse según los valores de presión arterial o según el riesgo cardiovascular total?

Dos recientes metanálisis<sup>8,218</sup> han mostrado que, cuando los datos de reducción de la PA se estratifican según el riesgo CV, las reduccio-



nes relativas del riesgo no se diferencian en los distintos estratos de riesgo; no sorprende, entonces, que la reducción absoluta del riesgo sea mayor cuanto mayor sea el riesgo CV basal. En estos datos se fundamenta la hipótesis de que el tratamiento hipotensor debe basarse en el riesgo CV y dirigirse a los pacientes con mayor riesgo CV independientemente de las cifras de PA<sup>218</sup>. No obstante, se ha observado también que, aunque los pacientes con riesgo CV alto o muy alto muestran la mayor reducción de complicaciones CV con el tratamiento hipotensor, este grupo de pacientes también tiene el riesgo residual más alto, lo que significa que el tratamiento no alcanza una protección total<sup>8</sup>. En opinión de este Grupo de Trabajo, estos datos respaldan la instauración temprana del tratamiento para los pacientes PAS/PAD > 140/90 mmHg, cuando el riesgo CV aún es bajo o moderado, para evitar el daño orgánico causado por HTA y la mayor incidencia de fracaso tardío del tratamiento (riesgo residual), que puede producirse si el tratamiento se retrasa por seguir un abordaje basado únicamente en la estimación del riesgo CV. La estrategia más efectiva para reducir el riesgo es evitar que se produzcan situaciones de alto riesgo CV mediante intervenciones tempranas. La evaluación del riesgo CV es esencial en la estrategia de tratamiento recomendada en esta guía debido a la frecuente coexistencia de múltiples factores de riesgo CV en pacientes hipertensos que requieren el uso de medicación concomitante para reducir dicho riesgo (p. ej., estatinas, antiagregantes, etc.; véase la sección 9). Por estas razones, concluimos que, en general, la decisión de administrar un tratamiento hipotensor no debe basarse únicamente en el nivel de riesgo CV, ya que incluso en los pacientes con el riesgo más alto (ECV establecida), si la PA basal es < 140/90 mmHg, los beneficios del tratamiento hipotensor son como mucho marginales y más evidentes en los pacientes con EC y cifras de PA normal-alta<sup>201</sup>.

### 7.2.6. Inicio de la medicación hipotensora

Para los pacientes con HTA de grado 2 o 3, se recomienda iniciar la medicación hipotensora al mismo tiempo que las intervenciones en el estilo de vida. Asimismo, para los pacientes con HTA de grado 1 y

riesgo alto o daño orgánico, el tratamiento farmacológico y las intervenciones en el estilo de vida deben iniciarse simultáneamente. Para los pacientes con riesgo bajo e HTA de grado 1, el tratamiento farmacológico debe iniciarse después de 3-6 meses si no es posible controlar la PA mediante intervenciones en el estilo de vida (figura 3). La tabla 19 muestra los umbrales de PA para el inicio del tratamiento antihipertensivo.

## 7.3. Objetivos del tratamiento de la presión arterial

### 7.3.1. Nuevas evidencias sobre los objetivos del tratamiento de la presión arterial sistólica y diastólica

La guía de la ESC/ESH de 2013<sup>17</sup> recomendaba un objetivo de tratamiento de la PA < 140/90 mmHg, independientemente del número de comorbilidades y del nivel de riesgo CV, y declaraba específicamente que la evidencia de ECA, metanálisis y análisis *post hoc* de grandes estudios no lograba demostrar un incremento del beneficio con la reducción de la PA a valores < 130/80 mmHg. Desde entonces se ha recabado nueva información de análisis *post hoc* de grandes estudios sobre pacientes con riesgo CV alto<sup>222-224</sup>, registros de pacientes con EC y, lo que es más importante, nuevos ECA y metanálisis de toda la evidencia disponible. En el análisis *post hoc* de ECA y datos de registros, la reducción de la PAS a valores < 130 mmHg, comparado con un objetivo de PAS en 130-139 mmHg, no se asoció con un mayor beneficio en cuanto a la reducción de complicaciones CV graves, con la excepción quizá de una reducción adicional del riesgo de ictus. Un hallazgo muy significativo y constante fue que la reducción de la PAS a < 120 mmHg aumentó la incidencia de complicaciones CV y muerte.

El reciente estudio SPRINT ha comparado 2 objetivos distintos del tratamiento para la PAS (< 140 o < 120 mmHg) en más de 9.000 pacientes con riesgo CV alto, tras excluir a los pacientes con diabetes o ictus previo. El tratamiento de reducción de la PAS más intensivo (que logró una PAS de 121 frente a 136 mmHg) se asoció con una reducción del 25% de las complicaciones CV graves y del 27% de la mortalidad por todas las causas, pero no logró una reducción significativa del ictus o

#### Inicio del tratamiento de la HTA según la PA en consulta

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Se recomienda el inicio inmediato de tratamiento farmacológico antihipertensivo para pacientes con HTA de grado 2 o 3 y cualquier nivel de riesgo CV, y el inicio simultáneo de intervenciones en el estilo de vida <sup>2,8</sup>	I	A
Para pacientes con HTA de grado 1:	II	B
• Se recomiendan las intervenciones en el estilo de vida para determinar si pueden normalizar la PA <sup>219</sup>		
• Para pacientes con HTA de grado 1, riesgo bajo-moderado y sin evidencia de daño orgánico <sup>c</sup> , se recomienda tratamiento farmacológico antihipertensivo si el paciente permanece hipertenso después de un periodo de cambios en el estilo de vida <sup>211,212</sup>	I	A
• Para pacientes con HTA de grado 1, riesgo alto o evidencia de daño orgánico, se recomienda el inicio inmediato de tratamiento farmacológico antihipertensivo y el inicio simultáneo de intervenciones en el estilo de vida <sup>211,212</sup>	I	A
Para los pacientes mayores con HTA y buena forma física (incluso mayores de 80 años), se recomiendan el tratamiento farmacológico antihipertensivo e intervenciones en el estilo de vida cuando la PAS sea ≥ 160 mmHg <sup>210,220,221</sup>	I	A
Se recomiendan el tratamiento farmacológico antihipertensivo y las intervenciones en el estilo de vida para los pacientes mayores (> 65 años, pero no > 80 años) en buena forma física cuando la PAS esté en el intervalo de grado 1 (140-159 mmHg), siempre que se tolere bien el tratamiento <sup>212</sup>	I	A
Se puede considerar el tratamiento farmacológico antihipertensivo para los pacientes mayores frágiles, si lo toleran <sup>215</sup>	IIb	B
No se recomienda la retirada del tratamiento farmacológico antihipertensivo con base en la edad, incluso para pacientes que alcancen edades ≥ 80 años, siempre que el tratamiento se tolere bien <sup>213</sup>	III	A
Para los pacientes con PA normal-alta (130-139/85-89 mmHg):	I	A
• Se recomiendan intervenciones en el estilo de vida <sup>17,35</sup>		
• Puede considerarse el tratamiento farmacológico antihipertensivo cuando el riesgo CV sea muy alto debido a ECV establecida, especialmente EC <sup>217</sup>	IIb	A

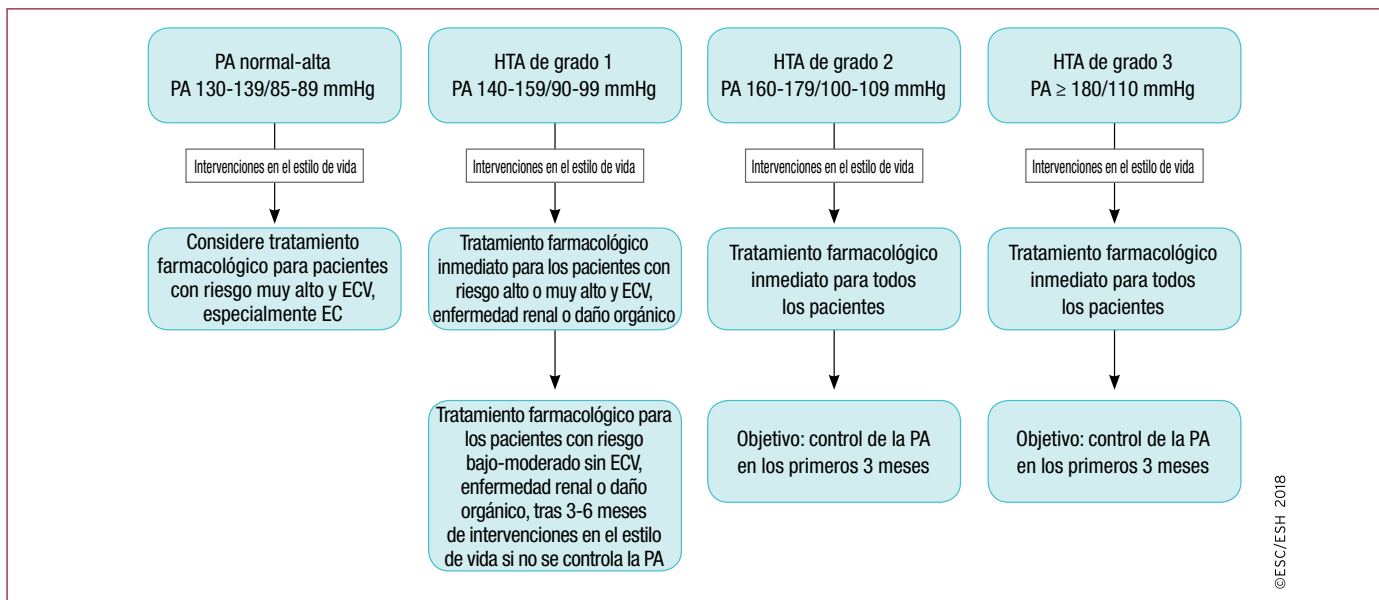
CV: cardiovascular; EC: enfermedad coronaria; ECV: enfermedad cardiovascular; PA: presión arterial; PAS: presión arterial sistólica.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>Para los pacientes con HTA de grado 1 y riesgo bajo-moderado, el tratamiento farmacológico puede precederse de un largo periodo de intervenciones en el estilo de vida para comprobar si esta estrategia normaliza la PA. La duración de las intervenciones dependerá del nivel de PA dentro del intervalo de la HTA de grado 1, es decir, de la posibilidad de alcanzar el control de la PA con cambios en el estilo de vida únicamente y de las oportunidades de implementar dichos cambios en pacientes individuales.





**Figura 3.** Inicio del tratamiento antihipertensivo (intervenciones en el estilo de vida y medicación) a distintos niveles de PA basal en consulta. EC: enfermedad coronaria; ECV: enfermedad cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial.

**Tabla 19**

Resumen de los umbrales de tratamiento para la PA medida en consulta

Grupo de edad	Umbral de tratamiento para la PAS medida en consulta (mmHg)					Umbral de tratamiento para la PAD medida en consulta (mmHg)
	HTA	+DM	+ERC	+EC	+ACV/AIT	
18-65 años	≥ 140	≥ 140	≥ 140	≥ 140*	≥ 140*	≥ 90
65-79 años	≥ 140	≥ 140	≥ 140	≥ 140*	≥ 140*	≥ 90
≥ 80 años	≥ 160	≥ 160	≥ 160	≥ 160	≥ 160	≥ 90
Umbral de tratamiento para la PAD medida en consulta (mmHg)	≥ 90	≥ 90	≥ 90	≥ 90	≥ 90	

ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio; DM: diabetes mellitus; EC: enfermedad coronaria; ERC: enfermedad renal crónica; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

\*Puede considerarse el tratamiento para estos pacientes con riesgo muy alto y PAS normal-alta (130-140 mmHg).

el IM<sup>51</sup>. Estos resultados proporcionan evidencia firme del efecto beneficioso de una estrategia de tratamiento hipotensor más intensivo comparado con otro menos intensivo para los pacientes con alto riesgo. Sin embargo, el estudio no permite establecer claramente el objetivo de PA óptimo, ya que el método empleado para medir la PA en consulta (medición automática no presenciada) no se empleó en ninguno de los estudios anteriores en los que se basa el tratamiento de la HTA<sup>225</sup>. Hay que tener en cuenta que los valores de la PA medida de manera automática no presenciada son más bajos que los de la determinación convencional en consulta, debido a la ausencia del efecto de bata blanca<sup>52,54</sup>. Por ello, se ha señalado que los valores de PA comunicados en el estudio SPRINT podrían corresponder a valores de PAS medida en consulta en 130-140 mmHg y 140-150 mmHg para los grupos de tratamiento hipotensor más intensivo y menos intensivo respectivamente.

Dos grandes metanálisis recientes han aportado nueva información sobre los objetivos del tratamiento farmacológico para la PAS y la PAD. En el primero de ellos, la PAS alcanzada se estratificó en 3 intervalos objetivo del tratamiento (149-140, 139-130 y < 130 mmHg)<sup>226</sup>. La reducción de la PAS a < 140 mmHg redujo el riesgo relativo de todas las complicaciones CV graves (incluida la mortalidad); se observaron beneficios similares cuando se redujo la PAS a < 130 mmHg (media, 126 mmHg). Hay que destacar que esta observación también fue cierta cuando la PAS alcanzada estaba en 130-139 mmHg en el grupo de comparación. La estratificación de la PAD en intervalos de 89-80 mmHg o < 80 mmHg también se asoció con una reducción de

todos los tipos de complicaciones CV respecto a los valores más altos de PAD<sup>226</sup>.

En el segundo metanálisis (que incluyó también el estudio SPRINT)<sup>2</sup> se observó que cada reducción de 10 mmHg en la PAS redujo la incidencia de complicaciones CV graves y muerte al pasar de valores basales de PAS > 160 mmHg a otros situados entre 130 y 139 mmHg, lo cual implica un beneficio si se alcanzan valores de PAS < 130 mmHg. Además, una reducción de 10 mmHg en la PAS también se asoció con beneficio en pacientes con PAS basal < 130 mmHg que, por lo tanto, alcanzaron cifras < 120 mmHg. No obstante, estos subgrupos de pacientes eran muy inferiores en número y el análisis de este grupo de datos estaba muy influido por los valores inusualmente bajos del estudio SPRINT, debido al método empleado por este estudio para medir la PA (ya comentado). Hay que señalar que este metanálisis mostró un beneficio constante del tratamiento hipotensor intensivo en pacientes con distintos niveles de riesgo, como aquellos con y sin antecedentes de ECV, ictus, diabetes o ERC.

Por último, en el primer metanálisis<sup>226</sup>, el beneficio incremental de la reducción de la PA en la incidencia de complicaciones disminuyó progresivamente a medida que disminuía el objetivo de PA. Otro metanálisis realizado por los mismos autores mostró también que la suspensión permanente del tratamiento debido a efectos secundarios se dio significativamente más en los pacientes con objetivos de PA más bajos<sup>227</sup>. Por lo tanto, la recomendación de tratamiento más intensivo para todos los pacientes tiene que evaluarse en el contexto de un aumento del riesgo de suspensión del tratamiento por efectos

secundarios que podría anular parcial o completamente la reducción adicional del riesgo CV.

Al considerar los objetivos de tratamiento, es importante recordar que menos del 50% de los pacientes tratados para la HTA alcanzan un objetivo de PAS en consulta < 140 mmHg<sup>11,12</sup>. Esta es una importante oportunidad perdida para la prevención de ECV en millones de personas en todo el mundo.

Este Grupo de Trabajo recomienda que el primer objetivo del tratamiento farmacológico sea la reducción de la PA a < 140/90 mmHg para todos los pacientes. Si el tratamiento se tolera bien, se establecen valores de PA  $\leq$  130/80 mmHg para la mayoría de los pacientes, aunque la evidencia es menos firme para algunos subgrupos de pacientes. Para pacientes mayores (> 65 años), deben establecerse objetivos de PAS entre 130 y 140 mmHg y PAD < 80 mmHg. No deben establecerse objetivos de PAS tratada < 120 mmHg.

Hay que señalar que los objetivos de PA se establecen en intervalos porque el límite inferior de seguridad cobra mayor importancia cuando se pretende alcanzar los valores más bajos. Además, en general, cuando la PAS se redujo a < 120 mmHg en pacientes incluidos en ECA (pacientes mayores, pacientes con alto riesgo, frecuentemente con comorbilidades y ECV), parece que el riesgo de daño aumentaba y sobrepasaba los beneficios<sup>222</sup>.

### 7.3.2. Objetivos de presión arterial para subgrupos específicos de pacientes hipertensos

#### 7.3.2.1. Diabetes mellitus

Los estudios clínicos sobre diabetes mellitus tipo 1 (DM1) demuestran que el tratamiento hipotensor tiene un efecto de protección renal<sup>228</sup>, pero debido a que estos pacientes suelen ser más jóvenes, los estudios realizados anteriormente no tenían la potencia estadística adecuada para evaluar las variables CV y establecer los objetivos de PA óptimos.

Por el contrario, se han realizado numerosos ECA sobre el tratamiento hipotensor diseñados específicamente para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) o estudios sobre hipertensión que incluyeron una gran cohorte de pacientes con DM2<sup>2</sup>. La mayoría de ellos han mostrado que la reducción de la PA a < 140/85 mmHg es beneficiosa para pacientes con DM2 e hipertensión. No obstante, los resultados no han establecido claramente si objetivos de PA más bajos se asocian con beneficios adicionales. La evidencia disponible puede resumirse como sigue:

1. Un gran ECA en pacientes con DM2 ha mostrado que la PAS tratada < 135 mmHg, comparada con ~140 mmHg, se asocia con una reducción significativa de la mortalidad CV y por todas las causas<sup>229</sup>.
2. Los resultados de otro gran ECA en pacientes con DM2 indican que, comparada con una PAS tratada ~135 mmHg, la reducción de la PAS a 121 mmHg no redujo la morbimortalidad CV ni la mortalidad por todas las causas, pero redujo significativamente el riesgo de ictus<sup>230</sup>.
3. Aunque un metanálisis reciente concluye que el mayor beneficio de la reducción de la PA se obtiene con objetivos de PA más altos (< 150 mmHg, pero no < 140 mmHg)<sup>231</sup>, otros metanálisis han confirmado que, en la DM2, la reducción de la PAS a < 140 mmHg se asoció con reducciones de todas las complicaciones CV graves<sup>1,232-234</sup>.
4. Dos metanálisis han concluido que el beneficio total de la reducción de la PA en pacientes con DM2 (al contrario que en pacientes sin diabetes) prácticamente desaparece cuando la PA se reduce a < 130/80 mmHg<sup>1,235</sup>, excepto en lo que se refiere a un incremento continuo del beneficio en los ictus.
5. En el análisis *post hoc* de los pacientes diabéticos del estudio ONTARGET, se obtuvieron resultados similares sobre el beneficio

en ictus de alcanzar valores de PAS más bajos. Además, un nuevo análisis del estudio ACCORD<sup>230</sup> sobre DM2, tras retirar la interacción con el tratamiento hipoglucemiante intensivo y limitarse a analizar los efectos de la reducción de la PA, mostró una reducción total de complicaciones CV por la reducción de la PAS con tratamiento intensivo a < 130 mmHg<sup>236</sup>.

6. Otros análisis recientes del estudio ACCORD han mostrado que la reducción de la PAS a < 120 mmHg se asocia con un aumento del riesgo de complicaciones CV graves<sup>236</sup>.
7. En cuanto a la PAD, la evidencia de estudios más antiguos indica un beneficio en las complicaciones CV graves con la reducción de la PAD a < 85 mmHg<sup>237,238</sup>. Más recientemente, en el estudio ADVANCE<sup>229</sup> se ha observado beneficio en las complicaciones CV graves con presiones diastólicas de 75 mmHg. Esto coincide con la evidencia de los metanálisis ya comentados, de que es seguro y efectivo reducir la PAD a < 80 mmHg en pacientes con DM2.

En resumen, para los pacientes diabéticos en tratamiento hipotensor, se recomienda un objetivo de PAS en consulta de 130 mmHg<sup>229</sup> o inferior si se tolera el tratamiento. Para pacientes mayores ( $\geq$  65 años), el intervalo objetivo de PAS debe situarse en 130-140 mmHg<sup>213</sup> si se tolera el tratamiento. No debe reducirse la PAS a < 120 mmHg y la PAD debe reducirse a < 80 mmHg. Debe prestarse atención al control continuo de la PA, ya que la variación entre consultas se asocia con un aumento del riesgo de ECV y enfermedad renal. Además, se ha observado que la protección CV es mayor cuando el control de la PA se acompaña de menos variaciones de la PA entre consultas<sup>239-241</sup>.

#### 7.3.2.2. Pacientes mayores

La definición de «paciente mayor» es compleja. A medida que las poblaciones envejecen, aumenta la variación entre la edad cronológica y el estado funcional de los pacientes, en una gama que va desde la buena forma física, la actividad y la independencia a la fragilidad y la dependencia. En los pacientes mayores, los beneficios esperados frente a los daños potenciales dependen de la capacidad del paciente para tolerar el tratamiento y de su estado clínico y funcional. Para el propósito de esta guía, los «pacientes mayores» se definen como aquellos de edad  $\geq$  65 años.

En la edición de 2013, el objetivo de PAS para los pacientes mayores hipertensos se estableció en 140-150 mmHg porque ese es el intervalo con que los estudios clínicos más importantes demostraron el efecto beneficioso del tratamiento antihipertensivo en este grupo de pacientes. El estudio HYVET propuso un objetivo similar y demostró que el tratamiento con un objetivo de PAS < 150 mmHg (se alcanzó una media de 144 mmHg) para pacientes ancianos (> 80 años) redujo significativamente la mortalidad, el ictus mortal y la insuficiencia cardiaca, con la salvedad de que los pacientes ancianos incluidos en este estudio eran activos e independientes<sup>213</sup>. Hay nueva evidencia que respalda objetivos de PAS más bajos para los pacientes mayores ( $\geq$  65 años):

1. El estudio SPRINT incluyó un alto porcentaje de pacientes mayores de 75 años (n = 2.636) y demostró que el tratamiento de reducción de la PAS más intensivo (media de PAS alcanzada, 124/62 mmHg) redujo significativamente el riesgo de complicaciones CV graves, insuficiencia cardiaca y mortalidad por todas las causas (todas, reducción > 30%), comparado con el tratamiento estándar (media de PAS alcanzada, 135/67 mmHg)<sup>215</sup>. Ya se ha mencionado que la técnica empleada en este estudio para medir la PA generó valores más bajos que los de la medición convencional de la PA en consulta<sup>225,242</sup>. Por lo tanto, los valores de PAS de 124 mmHg alcanzados por el grupo de pacientes mayores que recibieron tratamiento intensivo en el estudio SPRINT muy probablemente correspondan a la franja de 130-139 mmHg de PAS medida en consulta de modo convencional.

2. Aunque el estudio HYVET y otros realizados con personas mayores reclutaron a pacientes en relativamente buena forma e independientes, el estudio SPRINT indica que el beneficio del tratamiento más intensivo puede extenderse a los pacientes mayores que se encuentran en el extremo frágil del espectro de pacientes que cumplen los criterios de inclusión, por su velocidad de marcha reducida<sup>215</sup>.

Con base en los nuevos datos disponibles, los objetivos de tratamiento recomendados en la edición anterior parecen demasiado conservadores para muchos pacientes mayores o ancianos, especialmente para los que se mantienen activos e independientes. Por ello, se recomienda que los pacientes mayores en tratamiento antihipertensivo reduzcan su PA a < 140/80 mmHg, pero la PAS no debe bajar de 130 mmHg. Hay que recordar que el impacto de la reducción de la PA en el bienestar de los pacientes se debe monitorizar estrechamente debido a que con valores de PA más bajos aumenta el riesgo de eventos adversos (como lesiones por caídas), que pueden ser más pronunciados en los pacientes mayores de la vida real que en las condiciones controladas de los ECA. En la sección 8.8 se discuten en más detalle otros aspectos del tratamiento de los pacientes mayores frágiles.

7.3.2.3. *Objetivos de presión arterial en consulta frente a la ambulatoria o domiciliaria*

Ningún ECA basado en resultados clínicos ha empleado la MAPA o la AMPA para guiar el tratamiento de la HTA. Por lo tanto, los objetivos de PA medida con estos métodos se basan en la extrapolación de datos de estudios observacionales, más que en estudios de resultados. Aunque no se proporcionan objetivos formales de PA ambulatoria o domiciliaria para pacientes tratados, es preciso tener en cuenta que:

1. En estudios poblacionales, la diferencia entre los valores de PA en consulta y fuera de consulta disminuye según disminuye la PA medida en consulta, hasta un valor de alrededor de 115-120/70 mmHg, cuando las medias de PA en consulta y ambulatoria suelen ser similares<sup>54</sup>.
2. Esta convergencia también se ha confirmado en pacientes tratados<sup>243</sup>, en los que la diferencia entre la PA medida en consulta y

- ambulatoria disminuye y se hace insignificante con PAS alrededor de 120 mmHg.
3. Para los pacientes tratados, un objetivo de PAS en consulta de 130 mmHg puede corresponder a una media de PA ambulatoria ligeramente más baja (aproximadamente 125 mmHg).
4. Aunque no se dispone de datos, el objetivo de PAS domiciliaria equivalente a un objetivo de PAS en consulta de 130 mmHg podría ser también < 130 mmHg.

7.4. Tratamiento de la hipertensión

7.4.1. Modificaciones en el estilo de vida

Un estilo de vida saludable puede prevenir o retrasar la aparición de HTA y reducir el riesgo CV<sup>17,35</sup>. Los cambios efectivos en el estilo de vida pueden ser suficientes para retrasar o prevenir la necesidad de tratamiento farmacológico de los pacientes con HTA de grado 1. También pueden potenciar los efectos del tratamiento hipotensor, pero nunca deben retrasar la instauración del tratamiento farmacológico de los pacientes con daño orgánico causado por HTA o con un nivel de riesgo CV alto. Uno de los mayores inconvenientes de la modificación del estilo de vida es la mala adherencia con el paso del tiempo<sup>245,246</sup>. Las medidas recomendadas para los cambios en el estilo de vida de las que se ha demostrado que reducen la PA son la restricción de la ingesta de sal, la moderación en el consumo de alcohol, un consumo abundante de frutas y verduras, la reducción y el control del peso y la actividad física regular<sup>17</sup>. Además, fumar tabaco tiene un efecto vasopresor agudo y duradero que puede aumentar la PA ambulatoria diurna, aunque dejar de fumar y otras medidas en el estilo de vida también son importantes más allá de la PA, como la prevención de ECV y cáncer<sup>35</sup>.

7.4.2. Restricción de sodio en la dieta

Hay evidencia de la relación causal entre la ingesta de sodio y la PA, y se ha demostrado que el consumo excesivo de sodio (> 5 g/día, como una cucharadita de sal al día) se asocia con un aumento de la prevalencia de HTA y un aumento de la PAS con la edad<sup>247</sup>. Por otra parte, en numerosos estudios se ha observado que la restricción del consumo de sodio tiene un efecto reductor de la PA. Un reciente metanálisis de estos estudios ha mostrado que una reducción de ~1,75 g/día (4,4 g de sal al día) se asocia con una reducción media de la PAS/PAD de 4,2/2,1 mmHg, con un efecto más pronunciado (-5,4/-2,8 mmHg) en personas con HTA<sup>248</sup>. El efecto beneficioso de la reducción de la ingesta de sal en la PA tiende a disminuir con el tiempo, debido en parte a la falta de adherencia. El efecto de la restricción de sodio es mayor en personas de raza negra, personas mayores y en pacientes con diabetes, síndrome metabólico o ERC<sup>249</sup>. En personas tratadas para la HTA, la restricción efectiva de sodio puede reducir el número y la dosis de fármacos antihipertensivos que son necesarios para controlar la PA<sup>250,251</sup>.

No se ha determinado con claridad el efecto de la restricción de sal de la dieta en las complicaciones CV<sup>252-255</sup>. Estudios prospectivos de cohortes han comunicado un aumento global del riesgo de mortalidad y complicaciones CV con la mayor ingesta de sodio. Sin embargo, aunque también se observó que la restricción de sodio por debajo de cierto nivel (alrededor de 3 g/día) reduce aún más la PA, paradójicamente, esto se asoció con un aumento del riesgo de mortalidad CV y por todas las causas en la población general y las personas hipertensas, lo que indica la presencia de un fenómeno de curva en J<sup>256</sup>. El mecanismo de este aparente aumento del riesgo con una ingesta de sodio reducida no se comprende bien y podría confundirse con un efecto de causalidad inversa. No hay evidencia de estudios epidemiológicos de que una ingesta de sodio muy baja pueda ser perjudicial<sup>257</sup>. Aunque algunos estudios y metanálisis apuntan que la restricción de la ingesta de sal de alta a moderada se acompaña de un riesgo de

Objetivos del tratamiento de la PA medida en consulta para pacientes hipertensos

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
El primer objetivo del tratamiento debe ser reducir la PA a < 140/90 mmHg en todos los pacientes siempre que el tratamiento se tolere bien; la PA tratada debe alcanzar el objetivo de 130/80 mmHg o menos en la mayoría de los pacientes <sup>2,8</sup>	I	A
Para la mayoría de los pacientes menores de 65 años que reciben tratamiento antihipertensivo, se recomienda reducir la PAS al intervalo de 120-129 mmHg <sup>c,2,215,229</sup>	I	A
Para los pacientes mayores (≥ 65 años) que reciben tratamiento antihipertensivo:	I	A
• Se recomienda un objetivo de PAS en el intervalo de 130-139 mmHg <sup>2,235,244</sup>	I	C
• Se recomienda la vigilancia estrecha de efectos adversos	I	C
• Estos objetivos de PA están recomendados para los pacientes con cualquier nivel de riesgo CV y pacientes con/sin ECV establecida <sup>2,8</sup>	I	A
Debe considerarse un objetivo de PAD < 80 mmHg para todos los pacientes hipertensos, independientemente del nivel de riesgo y las comorbilidades <sup>226,235</sup>	Ila	B

©ESC/ESH 2018

CV: cardiovascular; ECV: enfermedad cardiovascular; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>Hay menos evidencia sobre este objetivo en pacientes con riesgo bajo-moderado.

complicaciones CV más bajo<sup>254,255,258</sup>, hasta la fecha ningún ECA prospectivo ha proporcionado evidencia definitiva sobre la ingesta de sodio óptima para minimizar el riesgo de complicaciones CV y mortalidad. Una mayor ingesta de potasio se asocia con una reducción de la PA y puede tener un efecto protector, con lo que se modificaría la asociación entre la ingesta de sodio, la PA y la ECV<sup>259</sup>.

En general, la ingesta habitual de sodio es de 3,5-5,5 g/día (que corresponde a 9-12 g de sal al día), con diferencias marcadas entre países e incluso entre regiones de un mismo país. Se recomienda restringir la ingesta de sodio a alrededor de 2,0 g/día (equivalente a aproximadamente 5,0 g de sal al día) para la población general y que todos los pacientes hipertensos traten de alcanzar este objetivo. La restricción de sal efectiva no es fácil y frecuentemente se desconoce qué alimentos tienen gran contenido de sal. Es necesario informar y asesorar sobre la necesidad de evitar alimentos que contienen sal añadida o tienen gran contenido de sal. La reducción de la ingesta poblacional de sal es una prioridad sanitaria que requiere el esfuerzo combinado de la industria alimentaria, los gobiernos y la población en general, ya que el 80% del consumo de sal procede de alimentos procesados que contienen «sal oculta».

#### 7.4.3. Moderación del consumo de alcohol

La relación entre el consumo de alcohol, la PA, la prevalencia de HTA y el riesgo CV es lineal. El consumo excesivo tiene un potente efecto vasopresor<sup>17</sup>. El estudio PATHS investigó los efectos de la reducción del consumo de alcohol en la PA. El grupo de intervención obtuvo una discreta reducción de la PA 1,2/0,7 mmHg mayor que el grupo de control al cabo de 6 meses<sup>260</sup>. Un metanálisis con aleatorización mendeliana de 56 estudios epidemiológicos indicó que la reducción del consumo de alcohol, incluso en personas con un consumo bajo o moderado, puede ser beneficiosa para la salud CV<sup>261</sup>. Es necesario aconsejar a los hipertensos que consumen alcohol para que lo limiten a 14 (varones) y 8 unidades a la semana (mujeres) (1 unidad = 125 ml de vino o 250 ml de cerveza). Además, son aconsejables algunos días a la semana sin consumo de alcohol y evitar el consumo excesivo o los estados de ebriedad<sup>35</sup>.

#### 7.4.4. Otros cambios en la dieta

Los pacientes hipertensos deben recibir asesoramiento sobre una dieta equilibrada que contenga verduras, legumbres, fruta fresca, productos lácteos desnatados, cereales integrales, pescado y ácidos grasos no saturados (especialmente aceite de oliva), con un consumo menor de carnes rojas y grasas saturadas<sup>262-264</sup>. La dieta mediterránea incluye muchos de estos nutrientes y alimentos, con un consumo moderado de alcohol (fundamentalmente vino durante las comidas). Una serie de estudios y metanálisis<sup>262-265</sup> han mostrado que la dieta mediterránea se asocia con una reducción de complicaciones CV y mortalidad por todas las causas. En un ECA de personas con alto riesgo, una dieta mediterránea, comparada con una dieta baja en grasas, durante 5 años obtuvo una reducción del 29% del riesgo CV y del 39% del riesgo de ictus<sup>265</sup>. La dieta mediterránea también redujo significativamente la PA ambulatoria y las concentraciones de glucosa y lípidos en sangre<sup>266</sup>. La dieta debe ir acompañada de otros cambios en el estilo de vida, como el ejercicio físico y la pérdida de peso<sup>35</sup>.

Con respecto al consumo de café, se ha observado que la cafeína tiene un efecto vasopresor agudo<sup>267</sup>. No obstante, el consumo de café se asocia con beneficios cardiovasculares, como ha puesto de manifiesto una reciente revisión sistemática de estudios prospectivos de cohortes que incluyeron a más de 1 millón de participantes y 36.352 eventos CV<sup>267</sup>. Por otra parte, el consumo de té verde o negro puede tener un efecto pequeño pero significativo de reducción de la PA<sup>268,269</sup>.

El consumo habitual de bebidas azucaradas se ha asociado con sobrepeso, síndrome metabólico, DM2 y mayor riesgo CV. Se debe desaconsejar el consumo de este tipo de bebidas<sup>35</sup>.

Por todo ello, la adopción de una dieta saludable y equilibrada puede ayudar a reducir la PA y el riesgo CV.

#### 7.4.5. Reducción de peso

El aumento excesivo de peso se asocia con HTA y la disminución hacia un peso ideal reduce la PA<sup>270</sup>. En un metanálisis, las reducciones medias de PAS y PAD asociadas con una media de pérdida de peso de 5,1 kg fueron de 4,4 y 3,6 mmHg respectivamente<sup>271</sup>. El sobrepeso y la obesidad se asocian con un aumento del riesgo de mortalidad CV y por todas las causas. Se recomienda que los pacientes hipertensos con sobrepeso u obesidad pierdan peso para el control de los factores de riesgo metabólicos, aunque la estabilización del peso puede ser un objetivo razonable para numerosos pacientes. La *Prospective Studies Collaboration*<sup>272</sup> concluyó que la mortalidad es más baja con un índice de masa corporal (IMC) de aproximadamente 22,5-25,0, mientras que un metanálisis más reciente afirma que la mortalidad es más baja en personas con sobrepeso<sup>273,274</sup>. Aunque no está claro el IMC óptimo, se recomienda mantener un peso corporal saludable (IMC de alrededor de 20-25 para los menores de 60 años; más alto para los mayores) y una circunferencia de cintura adecuada (< 94 cm los varones y < 80 cm las mujeres) para que los no hipertensos prevengan la HTA y los hipertensos reduzcan la PA<sup>35</sup>. La pérdida de peso puede mejorar la eficacia de la medicación antihipertensiva y el perfil de riesgo CV. Para la pérdida de peso, se debe emplear una estrategia multidisciplinaria que incluya consejos sobre la dieta, ejercicio físico regular y motivación<sup>35,275</sup>. Además, los resultados a corto plazo frecuentemente no se mantienen a largo plazo. La pérdida de peso también se puede promover mediante fármacos contra la obesidad y, en mayor medida, con cirugía bariátrica, que al parecer disminuye el riesgo CV de los pacientes muy obesos. Se puede encontrar más información sobre este tema en un documento reciente de la ESH y la *European Association for the Study of Obesity*<sup>276</sup>.

#### 7.4.6. Ejercicio físico regular

El ejercicio físico induce un aumento agudo de la PA, especialmente de la PAS, seguido de un declive corto por debajo de las cifras basales. Estudios epidemiológicos indican que el ejercicio aeróbico regular es beneficioso para la prevención y el tratamiento de la HTA y la reducción del riesgo y la mortalidad CV. Un metanálisis de varios ECA basados en el ejercicio declarado por el paciente, y necesariamente sin enmascaramiento, mostró que el entrenamiento de resistencia aeróbica, el entrenamiento de resistencia dinámica y el ejercicio isométrico reducen la PAS/PAD en reposo 3,5/2,5, 1,8/3,2 y 10,9/6,2 mmHg, respectivamente, en la población general<sup>277</sup>. El entrenamiento de resistencia, pero no otros tipos de entrenamiento, reduce adicionalmente la PA de los participantes hipertensos (8,3/5,2 mmHg). La actividad física regular de menores intensidad y duración reduce la PA en menor medida que el entrenamiento moderado o intenso, pero se asocia con una reducción de al menos el 15% de la mortalidad en estudios de cohortes<sup>278,279</sup>. Con base en la evidencia, se recomienda aconsejar a los pacientes hipertensos que realicen al menos 30 min de ejercicio aeróbico dinámico (caminar, correr, montar en bicicleta o nadar) moderado o intenso 5-7 días a la semana. Además, puede ser aconsejable la práctica de ejercicios de resistencia 2-3 días a la semana. Se recomienda el aumento gradual del ejercicio aeróbico moderado o intenso a 300 min o a 150 min de ejercicio vigoroso a la semana, o una combinación equivalente, porque puede aportar beneficios adicionales a los adultos sanos<sup>35</sup>. El impacto de los ejercicios isométricos en la PA y el riesgo CV está menos establecido<sup>280</sup>.

#### 7.4.7. Abandono del tabaquismo

El tabaco es un importante factor de riesgo de ECV y cáncer. Aunque la tasa de fumadores disminuye en la mayoría de los países



Europeos, especialmente la de varones fumadores, el consumo de tabaco todavía es muy común en muchas regiones y grupos de edad, y su prevalencia total sigue siendo alta (20-35%) en Europa<sup>281</sup>. También hay evidencia de los efectos nocivos para la salud de los fumadores pasivos<sup>282</sup>. En estudios que utilizaron MAPA, se ha observado que tanto los fumadores normotensos como los hipertensos sin tratar presentaban valores de PA diurna más altos que los no fumadores<sup>283</sup>. No se han descrito efectos crónicos del tabaco en la PA medida en consulta<sup>284</sup>, la cual no disminuye al dejar de fumar. Aparte de la PA, el tabaco es el mayor factor de riesgo que contribuye a la carga total de las enfermedades, y dejar de fumar probablemente sea la medida más eficaz de los cambios en el estilo de vida para la prevención de las ECV, incluidos el ictus, el infarto de miocardio y la enfermedad vascular periférica<sup>285,286</sup>. Por lo tanto, en cada consulta se debe constatar el estado tabáquico del paciente y los hipertensos deben recibir asesoramiento para dejar de fumar.

El consejo breve de un médico tiene un efecto pequeño pero significativo (1-3%) en la tasa de abandono del tabaquismo sin ayuda a los 12 meses<sup>287</sup>. Esta tasa se puede mejorar con el uso de fármacos; la vareniclina y la combinación con terapia de sustitución nicotínica (TSN) es superior al bupropión o la TSN sola<sup>288</sup>. Comparada con placebo, la TSN o el tratamiento con bupropión duplican las posibilidades de abandono del tabaquismo, mientras que la vareniclina o la TSN combinada triplican las posibilidades. La combinación de apoyo conductual con farmacoterapia aumenta las posibilidades de éxito al 70-100% respecto al consejo médico breve<sup>289</sup>.

#### Intervenciones en el estilo de vida para pacientes con HTA o PA normal-alta

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Se recomienda restringir la ingesta de sal a < 5 g/día <sup>248,250,255,258</sup>	I	A
Se recomienda restringir el consumo de alcohol a: • Menos de 14 unidades a la semana los varones • Menos de 8 unidades a la semana las mujeres	I	A
Se recomienda evitar los estados de ebriedad	III	C
Se recomienda aumentar el consumo de verduras, frutas frescas, pescado, frutos secos y ácidos grasos no saturados (aceite de oliva), se aconseja el bajo consumo de carne roja y el consumo de productos lácteos bajos en grasa <sup>262,265</sup>	I	A
Está indicado el control del peso corporal para evitar la obesidad (IMC > 30 o circunferencia de cintura > 102 cm los varones y > 88 cm las mujeres) y mantener un IMC saludable (alrededor de 20-25) y una circunferencia de cintura adecuada (< 94 cm los varones y < 80 cm las mujeres) para reducir la PA y el riesgo CV <sup>262,271,273,290</sup>	I	A
Se recomienda el ejercicio aeróbico regular (al menos 30 min de ejercicio dinámico moderado 5-7 días a la semana) <sup>262,278,279</sup>	I	A
Se recomiendan dejar de fumar, los servicios de apoyo y los programas para el abandono del hábito tabáquico <sup>286,288,291</sup>	I	B

©ESC/ESH 2018

CV: cardiovascular; IMC: índice de masa corporal; PA: presión arterial.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia basado principalmente en el efecto en la PA y el perfil de riesgo CV.

## 7.5. Tratamiento farmacológico para la hipertensión

### 7.5.1. Fármacos para el tratamiento de la hipertensión

La mayoría de los pacientes requieren tratamiento farmacológico además de intervenciones en el estilo de vida para lograr un control óptimo de la PA. La edición anterior recomendaba 5 clases de fármacos para el tratamiento de la HTA: IECA, ARA-II, bloqueadores beta (BB), BCC y diuréticos (tiazídicos y análogos tiazídicos, como clortalidona e indapamida). Esta recomendación se basa en: a) la eficacia probada para reducir la PA; b) evidencia de estudios controlados con placebo de su capacidad para reducir las complicaciones CV, y c) evi-

dencia de una amplia equivalencia en la morbimortalidad CV total, por lo que se llegó a la conclusión de que el beneficio de su uso deriva fundamentalmente de la reducción de la PA. Estas conclusiones se han confirmado en metanálisis recientes<sup>1,2,217,292</sup>, en los que se identificaron entre distintos fármacos diferencias causales específicas en los resultados clínicos (p. ej., menos prevención del ictus con BB y menos prevención de insuficiencia cardiaca con BCC). Sin embargo, en términos generales, las complicaciones CV graves y la mortalidad fueron similares con el tratamiento basado en la terapia inicial con estas 5 clases de fármacos. Por ello, la presente edición vuelve a recomendar el uso de estas principales 5 clases de fármacos como base del tratamiento antihipertensivo. Existen contraindicaciones totales o potenciales para cada clase de fármaco (tabla 20) y algunas entidades requieren el uso preferente de algunos fármacos, como se detalla a continuación. Además, existen diferencias en las tasas de adherencia y suspensión del tratamiento para las principales clases de fármacos<sup>293,294</sup>.

Otras clases de fármacos se han estudiado menos en ECA basados en eventos o están asociadas con mayor riesgo de efectos secundarios (p. ej., bloqueadores alfa, fármacos de acción central y antagonistas del receptor de mineralocorticoides [ARM]). Son recursos adicionales útiles para el tratamiento de pacientes cuya PA no puede controlarse mediante combinaciones probadas de las clases de fármacos mencionadas.

#### 7.5.1.1. Bloqueadores del sistema renina-angiotensina (inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y antagonistas del receptor de la angiotensina II)

Los IECA y ARA-II son las clases de fármacos antihipertensivos más utilizados. Tienen la misma eficacia<sup>295,296</sup> que otras clases de fármacos en cuanto a la incidencia de complicaciones CV graves y mortalidad<sup>2,292</sup>. Los ARA-II se asocian con una tasa de interrupción del tratamiento por eventos adversos significativamente menor que el resto de fármacos antihipertensivos<sup>297</sup> y tasas similares a las obtenidas con placebo<sup>294</sup>. Los IECA y ARA-II no deben combinarse para el tratamiento de la hipertensión, ya que no aportan beneficios adicionales y aumentan el riesgo de complicaciones renales adversas<sup>298,299</sup>. El tratamiento doble con bloqueadores del SRA llevó a la interrupción prematura de otro estudio clínico debido a eventos adversos<sup>291</sup>, cuando un inhibidor de la renina (aliskireno) se combinó con un IECA o un ARA-II en pacientes diabéticos. Estos resultados paralizaron investigaciones posteriores sobre la utilidad clínica del aliskireno para el control de la PA.

Los IECA y ARA-II reducen el riesgo de albuminuria en mayor grado que otros fármacos hipotensores y son eficaces para retrasar la progresión de la ERC diabética y no diabética<sup>217</sup>. Un reciente metanálisis muestra que los bloqueadores del SRA son los únicos fármacos antihipertensivos de los que se tiene evidencia de una reducción del riesgo de enfermedad renal terminal<sup>217</sup>.

Parece también que los IECA y ARA-II son efectivos para la prevención o la regresión del daño orgánico causado por HTA, como HVI y remodelado de vasos pequeños, con una reducción equivalente de la PA<sup>292</sup>. Ambos fármacos reducen la FA incidental, lo cual podría estar relacionado con una mejoría de la función y la regresión estructural del VI<sup>292</sup>. Los IECA y ARA-II también están indicados para el tratamiento tras el IM y para pacientes con IC-Fer, que son complicaciones frecuentes de la hipertensión. Los IECA se asocian también con un pequeño incremento del riesgo de edema angioneurótico, especialmente en africanos de raza negra, y para estos pacientes, cuando se administran bloqueadores del SRA, es preferible el uso de ARA-II.

#### 7.5.1.2. Bloqueadores de los canales del calcio

Los BCC se usan ampliamente para el tratamiento de la HTA y tienen similar eficacia que otras clases de fármacos en la PA, las compli-



**Tabla 20**  
Contraindicaciones absolutas y relativas para el uso de fármacos antihipertensivos específicos

Fármaco	Contraindicaciones	
	Absolutas	Relativas
Diuréticos (tiacidas/análogos tiacídicos, como clortalidona e indapamida)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gota</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome metabólico</li> <li>• Intolerancia a la glucosa</li> <li>• Embarazo</li> <li>• Hiperpotasemia</li> <li>• Hipopotasemia</li> </ul>
Bloqueadores beta	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asma</li> <li>• Cualquier grado de bloqueo AV o sinoauricular</li> <li>• Bradicardia (frecuencia cardíaca &lt; 60 lpm)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome metabólico</li> <li>• Intolerancia a la glucosa</li> <li>• Atletas y pacientes físicamente activos</li> </ul>
Antagonistas del calcio (dihidropiridinas)		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Taquiarritmia</li> <li>• Insuficiencia cardíaca (IC-FEr, NYHA III-IV)</li> <li>• Edema grave en las extremidades inferiores preexistente</li> </ul>
Antagonistas del calcio (verapamilo, diltiazem)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cualquier grado de bloqueo AV o sinoauricular</li> <li>• Disfunción grave del VI (FEVI &lt; 40%)</li> <li>• Bradicardia (frecuencia cardíaca &lt; 60 lpm)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estreñimiento</li> </ul>
IECA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Embarazo</li> <li>• Edema angioneurótico previo</li> <li>• Hiperpotasemia (&gt; 5,5 mmol/l)</li> <li>• Estenosis arterial renal bilateral</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mujeres en edad fértil sin anticoncepción segura</li> </ul>
ARA-II	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Embarazo</li> <li>• Hiperpotasemia (&gt; 5,5 mmol/l)</li> <li>• Estenosis arterial renal bilateral</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mujeres en edad fértil sin anticoncepción segura</li> </ul>

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; AV: auriculoventricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC-FEr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; VI: ventrículo izquierdo.

caciones CV graves y la mortalidad<sup>2,292</sup>. Los BCC tienen mayor efecto en la reducción del ictus que la estimada por la reducción de la PA, pero pueden ser menos efectivos para la prevención de la IC-FEr<sup>2,292</sup>. No obstante, en los estudios clínicos sobre HTA, la insuficiencia cardíaca emergente es el evento que considerar. Aunque clínicamente es un acontecimiento relevante, es una variable difícil de cuantificar con precisión, bien porque los síntomas y signos no son específicos, bien porque el edema causado por BCC pueden llevar a un diagnóstico erróneo. La comparación con diuréticos también puede resultar difícil, ya que la pérdida de fluidos puede enmascarar los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca incipiente, en lugar de prevenirla. Los BCC también se han comparado con otros fármacos antihipertensivos en estudios sobre daño orgánico causado por HTA, en los que se ha demostrado que son más efectivos que los BB para retrasar la progresión de la aterosclerosis carotídea y reducir la HVI y la proteinuria<sup>17</sup>.

Los BCC son una clase de fármacos heterogénea. La mayoría de los ECA que demostraron los beneficios de los BCC en las variables clínicas emplearon dihidropiridinas (especialmente amlodipino). En un pequeño número de ECA se ha comparado los BCC no dihidropiridínicos (verapamilo y diltiazem) con otros fármacos, y los metanálisis que evaluaron estas 2 subclases frente a otros fármacos no han logrado demostrar diferencias sustanciales en cuanto a la eficacia<sup>292</sup>.

### 7.5.1.3. Diuréticos tiacídicos y análogos tiacídicos (clortalidona e indapamida)

Los diuréticos han sido la piedra angular del tratamiento antihipertensivo desde su introducción en la década de los años sesenta del siglo pasado. Su eficacia para la prevención de todos los tipos de morbimortalidad CV se ha confirmado en ECA y metanálisis<sup>300</sup>. Los diuréticos también parecen ser más eficaces que otras clases de fármacos para la prevención de la insuficiencia cardíaca<sup>292</sup>. Se ha debatido si es preferible el uso de análogos tiacídicos, como clortalidona o indapamida, en lugar de los diuréticos tiacídicos convencionales (como hidroclorotiazida o bendrofluazida), pero su superioridad en cuanto a las variables clínicas no ha sido probada en estudios de comparación directa. En varios ECA, el uso de clortalidona e indapamida se asoció

con beneficios CV; además, estos fármacos son más potentes por miligramo que la hidroclorotiazida para la reducción de la PA, tienen una acción más prolongada y no hay evidencia de una mayor incidencia de efectos secundarios<sup>301</sup>. Existe evidencia de ECA de que las dosis bajas de análogos tiacídicos (típicas del tratamiento antihipertensivo moderno) se asocian con una mayor reducción de complicaciones y mortalidad CV cuando se comparan con dosis bajas de diuréticos tiacídicos<sup>302</sup>. Ahora bien, la hidroclorotiazida, sola o combinada con un diurético ahorrador de potasio, ha tenido buenos resultados en estudios aleatorizados sobre el tratamiento de reducción de la PA<sup>303</sup>. Un reciente metanálisis de estudios controlados por placebo sobre el uso de tiacidas, clortalidona e indapamida mostró efectos similares de los 3 tipos de diuréticos en las variables CV<sup>300</sup>. Por lo tanto, ante la ausencia de evidencia de estudios de comparación directa y teniendo en cuenta que muchas de las combinaciones en una única tableta que están aprobadas se basan en la hidroclorotiazida (véase más adelante), se puede considerar el uso de tiacidas, clortalidona o indapamida para el tratamiento antihipertensivo. Las tiacidas y los análogos tiacídicos pueden reducir el potasio sérico y tienen un perfil de efectos secundarios menos favorable que los bloqueadores del SRA, lo que podría explicar su relación con una tasa de interrupción del tratamiento más alta<sup>293,300</sup>. También se asocian con efectos dismetabólicos que incrementan la resistencia a la insulina y con el riesgo de diabetes de nueva aparición. El potasio puede atenuar estos efectos<sup>304</sup> y un reciente estudio ha demostrado que el efecto adverso de las tiacidas en el metabolismo de la glucosa se puede reducir con la adición de un diurético ahorrador de potasio<sup>305</sup>. Los diuréticos tiacídicos y los análogos tiacídicos son menos efectivos como fármacos antihipertensivos para los pacientes con una TFG disminuida (TFGe < 45 ml/min) y son ineficientes cuando la TFG es < 30 ml/min. En estos casos, los diuréticos de asa, como furosemida o torasemida, deben reemplazar a las tiacidas o análogos tiacídicos para lograr el efecto antihipertensivo.

### 7.5.1.4. Bloqueadores beta

Como se ha demostrado en estudios clínicos y metanálisis, los BB reducen significativamente el riesgo de ictus, insuficiencia cardíaca y

complicaciones CV graves en pacientes hipertensos, comparados con placebo<sup>300</sup>. Comparados con otros fármacos hipotensores, los BB tienen una eficacia equivalente para la prevención de complicaciones CV graves, excepto para la prevención del ictus, lo que ha sido un hallazgo constante<sup>1,2,217</sup>. A este respecto, es posible que la diferencia se origine en pequeñas diferencias de la PA alcanzada (incluida la PAS central<sup>108</sup> con distintos tratamientos farmacológicos), a las que las complicaciones cerebrovasculares son más sensibles. Los resultados de ECA sobre daño orgánico causado por HTA indican que los BB son menos efectivos que los bloqueadores del SRA o los BCC para la prevención y la regresión de la HVI, el GIM carotídeo, la rigidez aórtica y el remodelado de vasos pequeños<sup>17</sup>. Además, no está claro si aportan algún beneficio con cuanto a la mortalidad tras el infarto agudo de miocardio en pacientes sin disfunción del VI<sup>306</sup>. Los BB, al igual que los diuréticos, y particularmente cuando se combinan, se asocian con un aumento del riesgo de diabetes de nueva aparición en pacientes con predisposición (mayoritariamente pacientes con síndrome metabólico). Los BB también tienen un perfil de efectos secundarios menos favorable que los bloqueadores del SRA y una tasa de interrupción del tratamiento más alta en la práctica clínica real<sup>293</sup>. Los BB se han demostrado particularmente útiles para el tratamiento de la HTA en situaciones específicas, como la angina sintomática, el control de la frecuencia cardíaca, el infarto de miocardio reciente y la IC-FER y como alternativa a los IECA o ARA-II para mujeres jóvenes hipertensas que planean gestar o están en edad fértil.

Por último, los BB no son una clase de fármacos homogénea. En los últimos años ha aumentado el uso de BB vasodilatadores, como labetalol, nebivolol, celiprolol y carvedilol. Estudios sobre el nebivolol han demostrado que tiene efectos más favorables en la PA central, la rigidez aórtica, la disfunción endotelial, etc. No tiene efectos adversos en el riesgo de diabetes de nueva aparición y tiene un perfil de efectos secundarios más favorable que los BB clásicos<sup>307,308</sup>, incluidos los efectos secundarios en la función sexual. En estudios clínicos aleatorizados se ha demostrado que el bisoprolol, el carvedilol y el nebivolol mejoran los resultados clínicos en la insuficiencia cardíaca<sup>136</sup>; sin embargo, no hay resultados clínicos de ECA sobre el uso de estos BB en pacientes hipertensos.

#### 7.5.1.5. Otros fármacos antihipertensivos

Los fármacos de acción central se emplearon ampliamente en las primeras décadas del tratamiento antihipertensivo, cuando otros tratamientos no estaban disponibles, pero hoy su uso ha disminuido, principalmente por su mala tolerabilidad si se compara con las nuevas clases de fármacos. La doxazosina, un bloqueador alfa, mostró su eficacia como tratamiento de tercera línea en el estudio ASCOT (sin aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca)<sup>309</sup> y en el estudio PATHWAY-2 fue más eficaz que el placebo pero menos que la espironolactona para la reducción de la PA en la hipertensión resistente<sup>310</sup>. Los bloqueadores alfa también pueden ser necesarios para indicaciones específicas (p. ej., el tratamiento de la hipertrofia protésica sintomática). No se recomienda el uso de otros antihipertensivos que no pertenecen a las principales clases de fármacos para el tratamiento habitual de la HTA y deben reservarse para tratamientos combinados en casos raros de HTA resistente a tratamiento farmacológico cuando hayan fracasado las demás opciones de tratamiento.

#### 7.5.2. Estrategia para el tratamiento farmacológico de la hipertensión

Las GPC han generado una serie de estrategias para instaurar y ajustar la medicación antihipertensiva para el control de la PA. Antes se ponía el énfasis en el uso inicial de distintas monoterapias, con aumento de las dosis o sustitución por otra monoterapia. Sin embargo, aumentar la dosis de una monoterapia proporciona muy poca reducción adicional de la PA y puede aumentar el riesgo de efectos

adversos, y cambiar a otra monoterapia suele ser frustrante, una pérdida de tiempo e ineficaz. Por estas razones, las guías más recientes se han centrado en un abordaje paso a paso, empezando el tratamiento con diferentes monoterapias y añadiendo secuencialmente otros fármacos hasta lograr el control de la PA. A pesar de esta nueva estrategia, las tasas de control de la PA en todo el mundo siguen siendo insuficientes. Como se ha observado hace poco, independientemente de la región geográfica, el nivel de renta de las economías o el nivel de sofisticación de la asistencia sanitaria, solo un ~40% de los pacientes con HTA reciben tratamiento; de estos, solo un ~35% tiene controlada la PA con cifras < 140/90 mmHg<sup>12</sup>. Esta incapacidad para controlar la PA en la mayoría de los pacientes hipertensos a pesar de los esfuerzos de guías anteriores indica que las estrategias de tratamiento no son eficaces y es necesario un nuevo enfoque. Los miembros del Grupo de Trabajo creemos que una de las cuestiones más importantes que debe responder es «cómo podemos mejorar el control de la PA de los pacientes tratados». Esta cuestión es ahora más urgente ya que, con base en la nueva evidencia, las guías actuales recomiendan objetivos de PA más restrictivos (PA tratada  $\leq$  130/80 mmHg para la población general y  $\leq$  140/90 mmHg para los pacientes mayores hipertensos), que harán aún más difícil alcanzar el control de la PA.

Hay que considerar varios motivos para saber por qué la estrategia actual de tratamiento no ha logrado mejorar las tasas de control de la PA:

1. *Eficacia de los tratamientos farmacológicos.* ¿Los mejores tratamientos disponibles, y sus combinaciones, son incapaces de controlar la PA en la mayoría de los pacientes? La evidencia de ECA que han demostrado que se puede lograr el control de la PA en la mayoría de los pacientes reclutados y que solo un 5-10% de los pacientes son refractarios al régimen de tratamiento seleccionado indica que la ineficacia del tratamiento farmacológico no es la causa del problema.
2. *Inercia médica o terapéutica* (ausencia del adecuado ajuste del tratamiento). La evidencia indica que la inercia<sup>311</sup> contribuye al control inadecuado de la PA, ya que un gran número de pacientes permanecen con monoterapia o dosis insuficientes pese a no alcanzar el adecuado control de la PA<sup>12</sup>.
3. *Adherencia al tratamiento.* La evidencia acumulada indica que la adherencia al tratamiento es un factor mucho más importante de lo que se creía. Los estudios que emplearon análisis de orina o sangre para determinar la presencia o ausencia de medicación han mostrado que la adherencia al tratamiento es baja. Esto se apoya en estudios en población general, en los que la adherencia al tratamiento basada en la renovación de las prescripciones fue < 50% del tratamiento en la mitad de los pacientes<sup>312</sup>. Además, la mala adherencia al tratamiento se asoció con un aumento del riesgo CV en varios estudios (véase la sección 10)<sup>313</sup>.
4. *Uso insuficiente de tratamiento combinado.* La PA es una variable regulada por múltiples factores y depende de numerosas vías de compensación. Consecuentemente, para la mayoría de los sujetos con HTA, es necesaria una combinación de fármacos que actúan mediante diferentes mecanismos para reducir la PA. Por lo tanto, es muy probable que la monoterapia no sea el tratamiento adecuado para la mayoría de los pacientes. De hecho, casi todos los pacientes incluidos en estudios clínicos requirieron combinaciones de fármacos para controlar la PA<sup>314</sup>.
5. *Complejidad de las estrategias de tratamiento actuales.* Hay evidencia de que la adherencia al tratamiento se ve afectada negativamente por la complejidad del régimen de tratamiento prescrito. En un estudio reciente, la adherencia al tratamiento estuvo muy influida por el número de píldoras prescritas para el tratamiento de la HTA<sup>315</sup>. La falta de adherencia fue < 10% con una sola píldora y aumentó a un ~20% con 2 y a un ~40% con 3, y llegó a tasas muy altas de falta de adherencia parcial o total en los pacientes que tomaban 5 o más píldoras<sup>315</sup>.

Estas consideraciones indican que la estrategia de tratamiento más efectiva y basada en la evidencia es la que: *a*) fomente el uso de tratamiento combinado para la mayoría de los pacientes, especialmente en el contexto de objetivos de PA más bajos; *b*) permita el uso de combinaciones de fármacos en una sola píldora para la mayoría de los pacientes y mejore la adherencia al tratamiento, y *c*) siga un algoritmo de tratamiento simple, aplicable a todos los pacientes y pragmático, que considere el uso de 1 sola píldora como tratamiento inicial para la mayoría de los pacientes, excepto aquellos con la PA en el intervalo normal-alto y los pacientes mayores frágiles (véase más adelante).

### 7.5.2.1. Combinaciones de fármacos para el tratamiento de la hipertensión

De todos los numerosos estudios sobre el tratamiento de la HTA, solo un escaso número son de comparación directa de diferentes combinaciones de 2 fármacos usadas sistemáticamente en ambos brazos del estudio. En otros estudios, el tratamiento se inició con monoterapia en todos los brazos del estudio y la adición de otro fármaco (y en ocasiones más de 1), frecuentemente sin asignación aleatoria, según el algoritmo de tratamiento predefinido. En otros casos, el diseño del estudio no permitía el uso de combinaciones que podrían ser óptimas porque se evaluaban distintas monoterapias (p. ej., en el estudio ALL-HAT, los tratamientos añadidos a un diurético, un BCC, un IECA o un bloqueador alfa fueron un BB, clonidina o reserpina)<sup>316</sup>.

Con esta reserva, la tabla 21 muestra las combinaciones de fármacos empleadas en al menos 1 brazo activo de los estudios controlados con placebo que se asociaron con beneficios significativos en las complicaciones CV graves. En los estudios que compararon distintos regí-

menes de tratamiento (tabla 22), todas las combinaciones se usaron en mayor o menor porcentaje de pacientes, sin que se observaran diferencias importantes en los beneficios. Las únicas excepciones son 2 estudios en los que un alto porcentaje de pacientes recibieron una combinación de un diurético más un ARA-II<sup>317</sup> o un IECA más un BCC<sup>318</sup>; ambas combinaciones fueron superiores a la combinación de un diurético más un BB en la reducción de complicaciones CV. No obstante, en otros 6 estudios (con 7 comparaciones), los BB seguidos de diuréticos o los diuréticos seguidos de BB no se asociaron con una diferencia significativa en el riesgo de cualquiera de las complicaciones CV<sup>233,234,316,319-321</sup> y la combinación de un diurético más un BB fue significativamente más efectiva que el placebo en 3 estudios<sup>322-324</sup>. Hay que mencionar que la combinación de diuréticos y BB puede producir en individuos susceptibles más casos de diabetes de nueva aparición que otras combinaciones<sup>325</sup>. Una combinación muy poco usada de un diurético tiazídico y un diurético ahorrador de potasio (amilorida) se demostró equivalente al tratamiento basado en BCC<sup>310,326</sup>, y datos recientes indican que esta combinación se asocia con menos efectos metabólicos adversos, comparada con un diurético tiazídico solo (menos hipopotasemia e intolerancia a la glucosa)<sup>305</sup>.

Tres estudios clínicos compararon directamente 2 combinaciones diferentes, cada una con un bloqueador del SRA (IECA o ARA-II) y un BCC y otras combinaciones. En el estudio ACCOMPLISH, la combinación de BCC más un IECA fue superior a la combinación del mismo IECA más un diurético tiazídico en la prevención de complicaciones CV graves, pese a que entre los 2 brazos del estudio no había diferencias aparentes en la PA<sup>327</sup>. Este hallazgo no se confirmó en los estudios COLM<sup>328</sup> y COPE<sup>329</sup>, en los que no se observaron diferencias significativas en las complicaciones CV al comparar la combinación de un bloqueador del SRA más un BCC frente a la combinación de un bloqueador

**Tabla 21**

Principales combinaciones de fármacos utilizadas en ensayos sobre tratamiento antihipertensivo con estrategia de aumento gradual o en combinación aleatorizada (combinaciones frente a placebo o monoterapia)

Estudio	Comparador	Tipo de pacientes	Diferencia en PAS (mmHg)	Resultados (cambios en el riesgo relativo, %)
<i>Combinación de un IECA y un diurético</i>				
PROGRESS <sup>27</sup>	Placebo	ACV o AIT previo	-9,0	-28% de ictus (p < 0,001)
ADVANCE <sup>229</sup>	Placebo	Diabetes	-5,6	-9% de eventos microvasculares y macrovasculares (p = 0,04)
HYVET <sup>220</sup>	Placebo	Hipertensos; ≥ 80 años	-15,0	-34% de eventos CV (p < 0,001)
<i>Combinación de un ARA-II y un diurético</i>				
SCOPE <sup>330</sup>	Diurético + placebo	Hipertensos; ≥ 70 años	-3,2	-28% de ACV no mortal (p = 0,04)
<i>Combinación de un BCC y un diurético</i>				
FEVER <sup>331</sup>	Diurético + placebo	Hipertensos	-4,0	-27% de eventos CV (p < 0,001)
<i>Combinación de un IECA y un BCC</i>				
Syst-Eur <sup>332</sup>	Placebo	Mayores con HSA	-10,0	-31% de eventos CV (p < 0,001)
Syst-China <sup>333</sup>	Placebo	Mayores con HSA	-9,0	-37% de eventos CV (p < 0,004)
<i>Combinación de un bloqueador beta y un diurético</i>				
Coope y Warrender <sup>322</sup>	Placebo	Mayores hipertensos	-18,0	-42% de ACV (p < 0,03)
SHEP <sup>323</sup>	Placebo	Mayores con HSA	-13,0	-36% de ACV (p < 0,001)
STOP-H <sup>324</sup>	Placebo	Mayores hipertensos	-23,0	-40% de eventos CV (p = 0,003)
STOP-H 2 <sup>334</sup>	IECA o tratamiento antihipertensivo convencional	Hipertensos	0	Diferencia NS en eventos CV
<i>Combinación de 2 bloqueadores del SRA/IECA + ARA-II o un bloqueador del SRA + un inhibidor de la renina</i>				
ONTARGET <sup>299</sup>	IECA o ARA-II	Pacientes con alto riesgo		Más eventos renales
ALTITUDE <sup>291</sup>	IECA o ARA-II	Pacientes diabéticos de alto riesgo		Más eventos renales

ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; BCC: bloqueadores de los canales del calcio; CV: cardiovascular; HSA: hipertensión sistólica aislada; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; NS: no significativa; PAS: presión arterial sistólica; SRA: sistema renina-angiotensina.

**Tabla 22**

Principales combinaciones de fármacos utilizadas en ensayos sobre tratamiento antihipertensivo con estrategia de aumento gradual o en combinación aleatorizada (combinaciones frente a otras combinaciones)

Estudio	Comparador	Tipo de pacientes	Diferencia en PAS (mmHg)	Resultados (cambios en el riesgo relativo, %)
<i>Combinación de un IECA y un diurético</i>				
CAPP335	BB + diurético	Hipertensos	+3	+5% de eventos (NS)
ACCOMPLISH <sup>227</sup>	IECA + BCC	Hipertensos con factores de riesgo	+1	+21% de eventos CV (p < 0,001)
<i>Combinación de un ARA-II y un diurético</i>				
LIFE <sup>317</sup>	BB + diurético	Hipertensos con HVI	-1	El 26% de ACV (p < 0,001)
<i>Combinación de un BCC y un diurético</i>				
ELSA <sup>336</sup>	BB + diurético	Hipertensos	0	Diferencia NS en eventos CV
CONVINCE <sup>233</sup>	BB + diurético	Hipertensos con factores de riesgo	0	Diferencia NS en eventos CV
VALUE <sup>337</sup>	ARA-II + diurético	Hipertensos con alto riesgo	-2,2	-3% de eventos CV (p = NS)
COPE <sup>338</sup>	BCC + BB	Hipertensos	+0,7	Diferencia NS en eventos CV o ACV
<i>Combinación de un IECA y un BCC</i>				
NORDIL <sup>339</sup>	BB + diurético	Hipertensos	+3	Diferencia NS en eventos CV
INVEST <sup>340</sup>	BB + diurético	Hipertensos	0	Diferencia NS en eventos CV
ASCOT318	BB + diurético	Hipertensos con factores de riesgo	-3	-16% de eventos CV (p < 0,001)
ACCOMPLISH <sup>227</sup>	IECA + diurético	Hipertensos con factores de riesgo	-1	-21% de eventos CV (p < 0,001)
<i>Combinación de un BB y un diurético</i>				
CAPP335	IECA + diurético	Hipertensos	-3	-5% de eventos CV (p = NS)
LIFE <sup>317</sup>	ARA-II + diurético	Hipertensos con HVI	+1	+26% de ACV (p < 0,001)
ALLHAT316	IECA + BB	Hipertensos con factores de riesgo	-2	Diferencia NS en eventos CV
ALLHAT <sup>316</sup>	BCC + BB	Hipertensos con factores de riesgo	-1	Diferencia NS en eventos CV
CONVINCE <sup>233</sup>	BCC + diurético	Hipertensos con factores de riesgo	0	Diferencia NS en eventos CV
NORDIL <sup>339</sup>	IECA + diurético	Hipertensos	-3	Diferencia NS en eventos CV
INVEST <sup>340</sup>	IECA + BCC	Hipertensos con EC	0	Diferencia NS en eventos CV
ASCOT318	IECA + BCC	Hipertensos con factores de riesgo	+3	+16% de eventos CV (p < 0,001)
<i>Combinación de un BB y un BCC</i>				
COPE <sup>329</sup>	ARA-II + BCC	Hipertensos	+0,8	Diferencia NS en eventos CV o ACV
<i>Combinación de un ARA-II y un BCC</i>				
COPE <sup>329</sup>	BCC + diurético	Hipertensos	-0,7	Diferencia NS en eventos CV o ACV
COPE <sup>329</sup>	BCC + BB	Hipertensos	-0,8	Diferencia NS en eventos CV o ACV
COLM <sup>328</sup>	ARA-II + diurético	Hipertensos mayores	0	Diferencia NS en eventos CV

ACV: accidente cerebrovascular; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; BB: bloqueadores beta; BCC: bloqueadores de los canales del calcio; CV: cardiovascular; EC: enfermedad coronaria; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; NS: no significativa; PAS: presión arterial sistólica.

del SRA más un diurético tiazídico, aunque estos estudios no tenían potencia estadística suficiente.

Con base en los resultados de ECA y metanálisis recientes y la evidencia de la eficacia de reducir la PA, en principio pueden combinarse los fármacos de las 5 clases más importantes, a excepción de los IECA y ARA-II, cuyo uso concomitante no aporta beneficios adicionales y puede aumentar los efectos adversos, por lo cual no se recomienda. El tratamiento de la HTA debe estar basado preferentemente en combinaciones de un IECA o ARA-II con un BCC o una tiazida o análogo tiazídico. Actualmente, estas combinaciones están disponibles en preparados de píldora única y en gamas de dosis que facilitan la simplificación del tratamiento, su prescripción y la regulación de dosis más bajas a dosis más altas. Las combinaciones que incluyen un IECA o un ARA-II más un BCC o una tiazida o análogo tiazídico son comple-

mentarias, ya que los BCC o los diuréticos activan el SRA, que es contrarrestado por la combinación con un IECA o un ARA-II. Estas combinaciones limitan los potenciales efectos adversos asociados con los diuréticos o BCC en monoterapia, ya que reducen el riesgo de hipopotasemia causada por diuréticos y la prevalencia de edema periférico causado por BCC. Además, estas combinaciones aseguran la inhibición del SRA como parte de la estrategia de tratamiento, que constituye una consideración importante para algunos subgrupos de pacientes (con diabetes, HVI, proteinuria).

El uso de otras combinaciones, como un BCC más un diurético, también se apoya en evidencia de ECA<sup>233,329</sup>. Estas combinaciones están menos disponibles en preparados de píldora única y no incluyen la inhibición del SRA, que puede ser deseable en muchos grupos de pacientes.

Las combinaciones con BB deben emplearse preferentemente cuando hay una indicación clínica específica (como la angina sintomática, para el control de la frecuencia cardiaca, tras el IM, en la IC-FeR y como alternativa a los IECA o ARA-II para mujeres jóvenes hipertensas que planeen gestar o están en edad fértil). La píldora única está disponible con BB más un IECA, un BCC o un diurético.

#### 7.5.2.2. Fundamentos del tratamiento inicial con combinaciones de dos fármacos para la mayoría de los pacientes

Como ya se ha comentado, y con el énfasis de esta guía en los objetivos de PA < 130/80 mmHg, la mayoría de los pacientes requerirán una combinación de tratamiento. El tratamiento combinado inicial es invariablemente más efectivo para la reducción de la PA que la monoterapia, e incluso el tratamiento combinado a dosis bajas suele ser más efectivo que la monoterapia con dosis máximas<sup>341</sup>. Además, la combinación de fármacos que actúan en diferentes mecanismos, como la inhibición del SRA, la vasodilatación o la diuresis, reduce la heterogeneidad de la respuesta de la PA al tratamiento inicial y proporciona una respuesta más pronunciada a las dosis que la observada con el aumento de las dosis de monoterapia<sup>342</sup>. Por último, se ha demostrado que el tratamiento inicial con combinaciones de 2 fármacos es seguro y bien tolerado, sin un aumento o con solo un pequeño aumento del riesgo de episodios de hipotensión<sup>341</sup>, incluso cuando se administra a pacientes con HTA de grado 1<sup>343</sup>, en los que no son frecuentes los efectos adversos que llevan a la suspensión del tratamiento<sup>294</sup>.

Aunque ningún ECA ha comparado las complicaciones CV graves entre el tratamiento combinado inicial y la monoterapia, la evidencia de estudios observacionales indica que el tiempo requerido para el control de la PA es un factor determinante de los resultados clínicos, especialmente en pacientes con alto riesgo, y que un tiempo más corto hasta el control de la PA se asocia con un riesgo más bajo<sup>344</sup>. Además, hay evidencia de poblaciones hipertensas más generales de que, comparados con los pacientes en monoterapia inicial, los que empiezan el tratamiento con una combinación de 2 fármacos logran más frecuentemente el control de la PA después de 1 año<sup>341,345</sup>. Esto probablemente se deba a que el tratamiento combinado inicial se asocia con una mejor adherencia a largo plazo al régimen de tratamiento prescrito<sup>346</sup> y a que la administración de 2 fármacos previene la inercia terapéutica (la reticencia o el fracaso en aumentar el tratamiento de 1 a más fármacos cuando la PA no está controlada)<sup>347</sup>. Varios estudios de grandes poblaciones de pacientes hipertensos que recibieron atención médica habitual muestran que el tratamiento combinado inicial resulta en una menor suspensión del tratamiento y un riesgo de complicaciones CV más bajo que la monoterapia inicial seguida de una estrategia paso a paso<sup>312,346</sup>. En estos estudios, el contexto de la atención médica habitual es una cuestión especialmente relevante para investigar el impacto real de las estrategias de tratamiento en la adherencia y la inercia terapéutica, ya que estas son difíciles de reproducir en el contexto de estudios clínicos, en los que la motivación del personal médico y de los pacientes, además de la monitorización del tratamiento, son muy distintos que en la práctica habitual. A este respecto, los resultados de los estudios desarrollados «en la vida real» sobre el impacto del tratamiento combinado inicial en la adherencia al tratamiento, el control de la PA y las complicaciones CV pueden ser particularmente relevantes<sup>348</sup>.

Una consideración de las guías más recientes es persistir con la estrategia paso a paso para el tratamiento de la PA, lo cual se ha interpretado como la recomendación de monoterapia como tratamiento inicial para la mayoría de los pacientes, que refleja la práctica clínica actual. De hecho, la edición anterior de esta guía reconocía la posibilidad de tratamiento combinado inicial para pacientes con HTA de grado 2 o 3 o pacientes con riesgo alto o muy alto. En otras palabras, la monoterapia inicial solo se recomendaba para pacientes con HTA de grado 1 y riesgo bajo o moderado. Por lo que, en realidad, el nuevo enfoque es muy sutil. No obstante, la normalización del concepto de

tratamiento inicial con una combinación de 2 fármacos para la mayoría de los pacientes hipertensos probablemente tendrá un efecto importante en la práctica clínica y en la rapidez y la calidad del control de la PA. Hay que reconocer que algunos pacientes con HTA de grado 1 y riesgo bajo o moderado pueden alcanzar el objetivo de PA con monoterapia, pero esto es poco probable en pacientes con una PAS inicial > 150 mmHg que requieren una reducción  $\geq$  20 mmHg. Además, la posibilidad de comenzar el tratamiento con una combinación de 2 fármacos antihipertensivos a dosis bajas, incluso para pacientes con HTA de grado 1 y riesgo bajo o moderado, se apoya en la reducción de complicaciones CV obtenida con el tratamiento combinado en el tercil superior (HTA de grado 1) en el estudio HOPE-3<sup>212</sup>. Para pacientes con PA normal-alta y riesgo CV alto o pacientes mayores frágiles, puede ser apropiado iniciar el tratamiento con monoterapia: en el primer grupo porque solo es necesaria una pequeña reducción de la PA para alcanzar los objetivos, y en el segundo, porque la sensibilidad barorrefleja en los mayores suele estar alterada y el riesgo de hipotensión es mayor.

#### 7.5.2.3. Intensificación del tratamiento con una combinación de tres fármacos

Los resultados de diversos estudios indican que el tratamiento combinado con 2 fármacos puede controlar la PA en 2/3 pacientes<sup>341</sup>. Para los pacientes cuya PA no se controla con la combinación de 2 fármacos, la opción lógica es aumentar el tratamiento a una combinación de 3: normalmente un bloqueador del SRA, un BCC y un diurético. Según los datos disponibles, la combinación de 3 fármacos debe controlar la PA de más del 80% de los pacientes<sup>349,350</sup>. Esta tasa de control de la PA es mucho mayor que la tasa actual de pacientes hipertensos tratados en Europa. No se recomienda la combinación de 3 fármacos como tratamiento inicial.

#### 7.5.2.4. Fundamentos del tratamiento combinado en una única píldora como tratamiento habitual de la hipertensión

La GPC ESH/ESC de 2013<sup>17</sup> respaldaba el uso de combinaciones de 2 fármacos antihipertensivos en una sola píldora, porque reduciendo el número de píldoras que el paciente debe tomar cada día se mejora la adherencia y aumenta el control de la PA<sup>346,351</sup>. Esta recomendación se mantiene en esta nueva edición. Esta recomendación tiene nueva evidencia de respaldo derivada de estudios recientes, en los que se han empleado distintos métodos para evaluar la adherencia al tratamiento, entre ellos la determinación de la concentración de fármacos antihipertensivos en orina y sangre<sup>352,353</sup> y estimaciones basadas en el recuento de píldoras y renovación de recetas, que, aunque son métodos indirectos, permiten medir la adherencia al tratamiento en un periodo largo y, por lo tanto, teniendo en cuenta su naturaleza variable con el paso del tiempo<sup>347,354</sup>. Estos estudios han demostrado inequívocamente que hay una clara relación inversa entre el número de píldoras y la probabilidad de adherencia al tratamiento. Esto es ahora más fácil porque se dispone de distintas combinaciones en una sola píldora con amplia variedad de dosis, lo cual elimina uno de sus inconvenientes más señalados, que era la imposibilidad de aumentar la dosis de un fármaco independientemente del otro. También es muy conveniente que las combinaciones más disponibles en una sola píldora incluyan las principales clases de fármacos recomendados en esta guía. La mayor ventaja de la píldora única como estrategia terapéutica para la HTA es que los pacientes pueden recibir tratamiento con 1, 2 o 3 fármacos permaneciendo todo el tiempo en un régimen sencillo con una sola píldora, lo cual aumenta la adherencia y mejora el control de la PA. Esta estrategia podría duplicar las tasas de control de la PA en pacientes tratados, que actualmente son bajas (~40%). Aunque de momento la disponibilidad de combinaciones de 2 fármacos en una píldora se limita fundamentalmente a un bloqueador del SRA y un BCC o un diurético, sería deseable el desarrollo de mayor



variedad de píldoras, a un bajo coste, en formulaciones diferentes y adaptadas a requisitos clínicos distintos.

Actualmente también están disponibles los llamados «policomprimidos» o *polypill* (una combinación a dosis fijas de 1 o más fármacos antihipertensivos con 1 estatina y una dosis baja de ácido acetilsalicílico), que se desarrollaron sobre la base de que a menudo los pacientes hipertensos tienen un riesgo CV lo suficientemente alto para que el tratamiento con estatinas sea beneficioso. Los resultados de estudios sobre bioequivalencia indican que en las formulaciones combinadas los diferentes compuestos mantienen todos o la mayoría de sus efectos esperados<sup>355</sup>. Además, los estudios realizados en el contexto de la prevención secundaria, especialmente tras IM, han demostrado que el uso del policomprimido se asocia con una mayor adherencia al tratamiento que la medicación separada<sup>356</sup>. La guía de la ESC sobre IM recomienda el uso del policomprimido para mejorar la adherencia a largo plazo al tratamiento prescrito (clase IIa, nivel B)<sup>353</sup>. No hay datos disponibles sobre la prevención primaria para pacientes con HTA. Sin embargo, la ventaja de la simplificación y la adherencia al tratamiento indica que puede considerarse el uso del policomprimido para pacientes con HTA como tratamiento de sustitución cuando la necesidad y la eficacia de cada componente ya se hayan establecido administrando pastillas separadas<sup>355</sup>.

#### 7.5.2.5. Intensificación adicional del tratamiento antihipertensivo

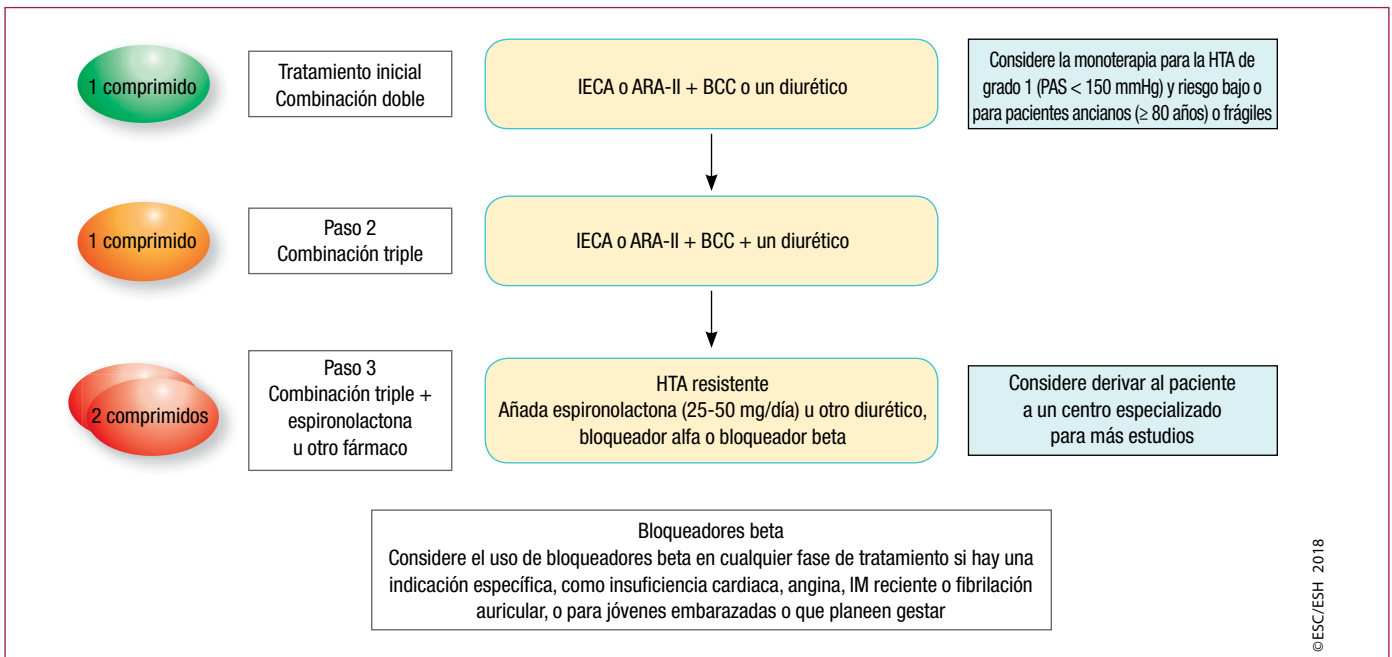
Cuando no se controla la PA con una combinación de 3 fármacos, se considera que el paciente tiene HTA resistente, en el supuesto de que se hayan descartado causas secundarias de HTA y la falta de adherencia al tratamiento, y que la elevación de la PA se haya confirmado en repetidas mediciones en consulta, AMPA o MAPA (véase la sección 8.1). Para estos pacientes se debe considerar la consulta especializada. Otras opciones de tratamiento incluyen la adición de espironolactona a dosis bajas (25-50 mg/día)<sup>310</sup> o una terapia diurética adicional (dosis altas de amilorida [10-20 mg/día]<sup>357</sup>, dosis altas de tiacidas o análogos tiacídicos, diuréticos de asa para pacientes con deterioro renal significativo [TFGe < 45 ml/min/m<sup>2</sup>], BB, bloqueadores alfa, fármacos de acción central [como la clonidina] o, raras veces, minoxidil) (véase la sección 8.1).

### 7.5.3. Algoritmo para el tratamiento farmacológico de la hipertensión

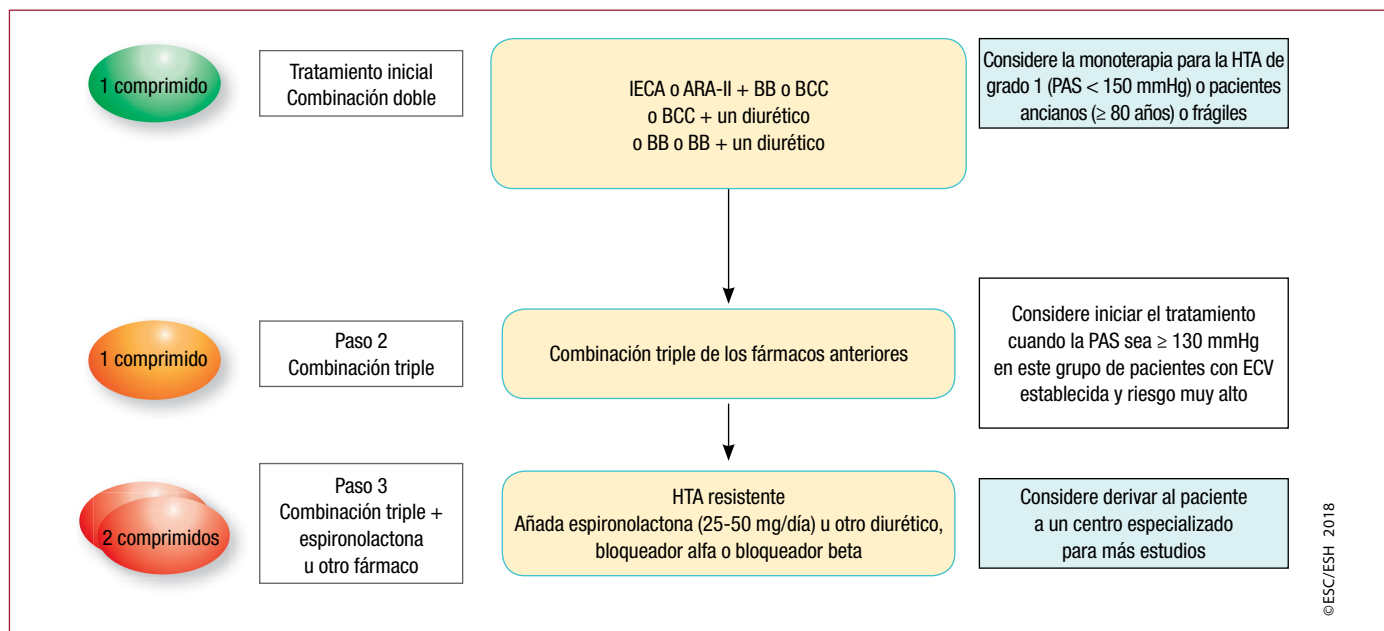
Según la evidencia expuesta anteriormente y teniendo en cuenta la necesidad urgente de mejorar los factores que contribuyen a un control inadecuado de la PA en pacientes hipertensos tratados (véase la sección 7.5.1), se ha desarrollado el siguiente algoritmo de tratamiento para proporcionar una recomendación simple y pragmática para el tratamiento de la HTA. El algoritmo se basa en las siguientes recomendaciones:

1. Inicio del tratamiento para la mayoría de los pacientes con una sola píldora de 2 fármacos para mejorar la velocidad, la eficacia y la previsibilidad del control de la PA.
2. Las combinaciones de 2 fármacos preferidas son un bloqueador del SRA más un BCC o un diurético. Un BB combinado con un diurético o cualquier fármaco de las principales clases es una alternativa cuando haya una indicación específica, como angina, IM reciente, insuficiencia cardiaca o control de la frecuencia cardiaca.
3. Uso de monoterapia para pacientes con bajo riesgo, HTA de grado 1 y PAS < 150 mmHg, pacientes con riesgo muy alto y PA normal-alta o pacientes mayores frágiles.
4. Uso de una combinación de 3 fármacos en una píldora con un bloqueador del SRA, un BCC y un diurético si la PA no se controla con una combinación de 2 fármacos.
5. Adición de espironolactona para el tratamiento de la HTA resistente, excepto si hay contraindicaciones (véase la sección 8.1.4).
6. Uso de otras clases de fármacos antihipertensivos en los infrecuentes casos en que la PA no se controla con los tratamientos descritos.
7. La información sobre la disponibilidad y las dosis recomendadas de cada fármaco y las combinaciones en píldora única y libres se puede encontrar en los vademécums farmacológicos de cada país.

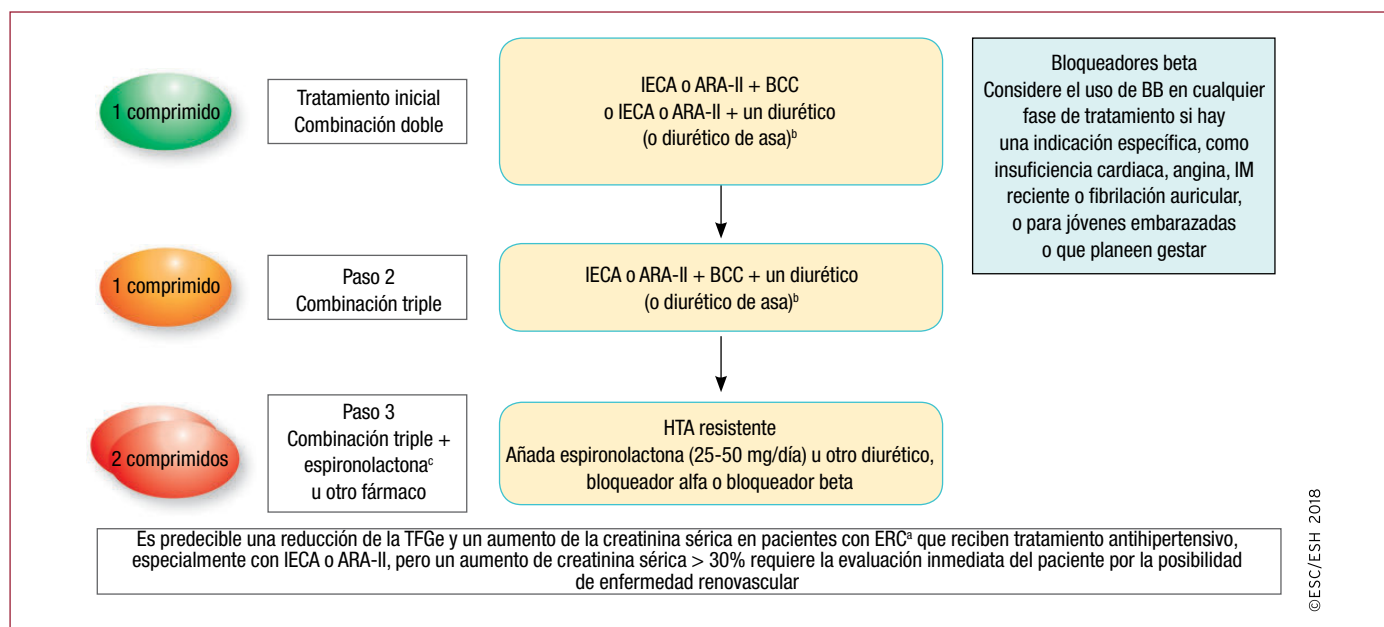
Este algoritmo de tratamiento se centra en las principales 5 clases de fármacos: IECA, ARA-II, BCC, diuréticos tiacídicos o análogos tiací-



**Figura 4.** Estrategia básica de tratamiento farmacológico para la HTA no complicada. Este algoritmo de tratamiento también es adecuado para la mayoría de los pacientes con daño orgánico, enfermedad cerebrovascular o EAP. ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; BCC: bloqueadores de los canales del calcio; EAP: enfermedad arterial periférica; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; IM: infarto de miocardio.



**Figura 5.** Estrategia de tratamiento farmacológico para la HTA y la EC. ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; BCC: bloqueadores de los canales del calcio; EC: enfermedad coronaria; ECV: enfermedad cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; PA: presión arterial.



**Figura 6.** Estrategia de tratamiento farmacológico para la HTA y la ERC. ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; BB: bloqueadores beta; BCC: bloqueadores de los canales del calcio; ERC: enfermedad renal crónica; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; IM: infarto de miocardio; PA: presión arterial; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

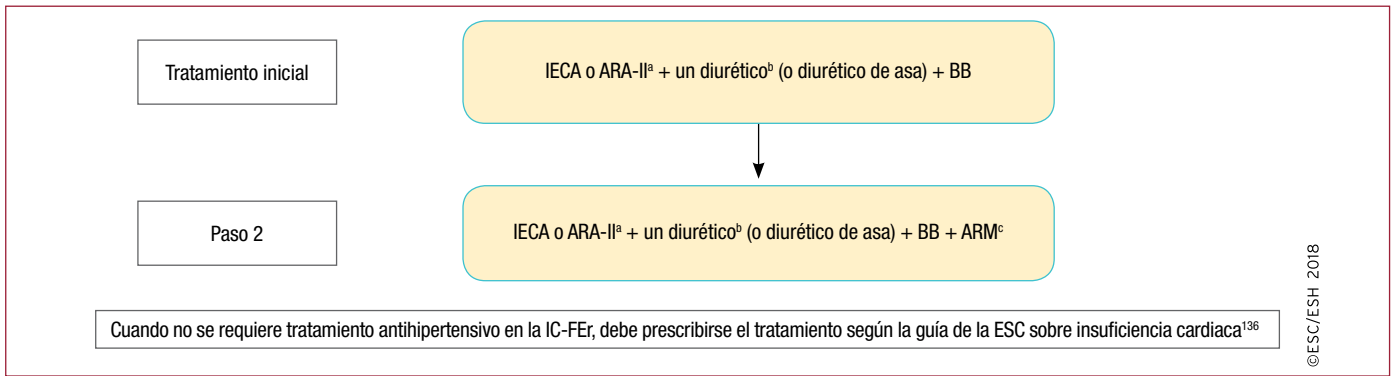
<sup>a</sup>La ERC se define como una TFGe < 60 ml/min/1,72 m<sup>2</sup> con/sin proteinuria.

<sup>b</sup>Use diuréticos de asa cuando la TFGe sea < 30 ml/min/1,72 m<sup>2</sup> porque las tiazidas y los análogos tiazídicos tienen un efecto mínimo o nulo con ese filtrado glomerular.

<sup>c</sup>Precaución: hay riesgo de hiperpotasemia con la espironolactona, especialmente con TFGe < 45 ml/min/1,72 m<sup>2</sup> o concentración basal de K<sup>+</sup> ≥ 4,5 mmol/l.

dicos y BB. Para la mayoría de los pacientes, el algoritmo recomienda un tratamiento inicial con una combinación de 2 fármacos, de ser posible en una píldora única. Las variaciones del tratamiento básico para la HTA no complicada que se muestran en la figura 4 se especifican en las figuras 5-8. Los objetivos de tratamiento para la PA en la HTA tratada se encuentran en la tabla 23.

La estrategia de tratamiento farmacológico para pacientes con HTA debe basarse en el algoritmo expuesto en las figuras 4-8, excepto cuando haya contraindicaciones para estos fármacos (tabla 20) o en presencia de entidades o enfermedades concomitantes que requieran la modificación del tratamiento, como se señala en las siguientes recomendaciones.

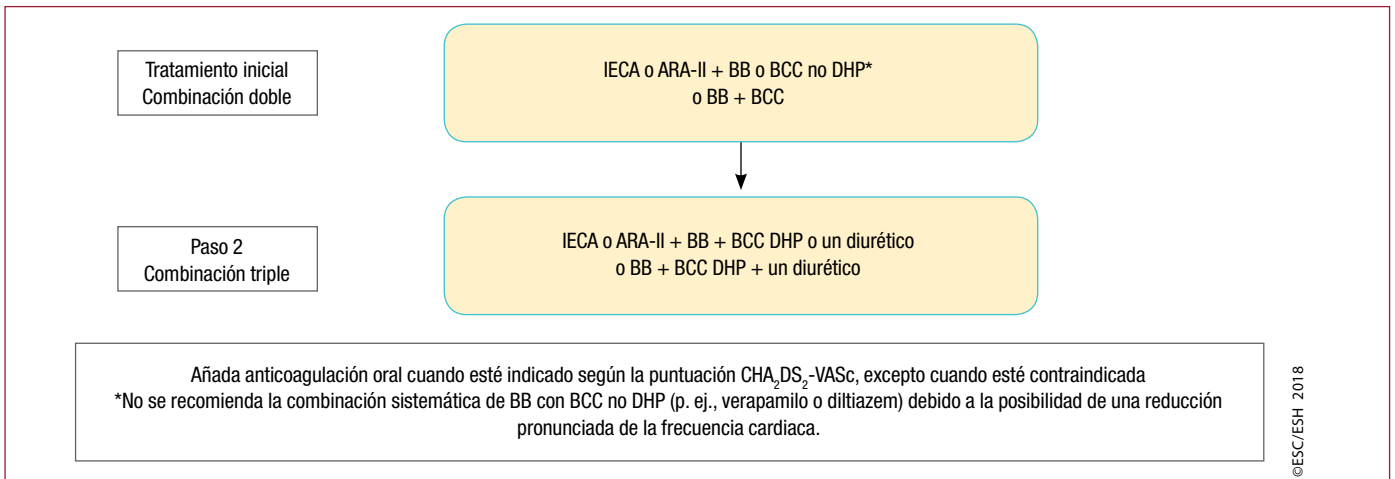


**Figura 7.** Estrategia de tratamiento farmacológico para la HTA y la IC-FER. No administre BCC no dihidropiridínicos (p. ej., verapamilo o diltiazem). ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; ARM: antagonistas del receptor de mineralocorticoides; BB: bloqueadores beta; BCC: bloqueadores de los canales del calcio; ESC: *European Society of Cardiology*; IC-FER: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

ªConsidere el uso de un inhibidor de la neprilisina y los receptores de la angiotensina en lugar de un IECA o un ARA-II, de acuerdo con la guía de la ESC sobre insuficiencia cardiaca¹³⁶.

ªDiurético: una tiacida o un análogo tiacídico. Considere el uso de un diurético de asa como alternativa para pacientes con edema.

ºARM (espironolactona o eplerenona).



**Figura 8.** Estrategia de tratamiento farmacológico para la HTA y la fibrilación auricular. ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; BB: bloqueadores beta; BCC: bloqueadores de los canales del calcio; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc: insuficiencia cardiaca, hipertensión, edad ≥ 75 (doble), diabetes, ictus (doble)-enfermedad vascular, edad 65-74 y sexo (mujer); DHP: dihidropiridina; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

\*BCC no DHP (p. ej., verapamilo o diltiazem).

**Tabla 23**

Intervalos objetivo del tratamiento para la PA medida en consulta

Grupo de edad	Intervalos objetivo del tratamiento para la PAS medida en consulta (mmHg)					Intervalos objetivo de tratamiento para la PAD medida en consulta (mmHg)
	HTA	+DM	+ERC	+EAC	+ACVª/AIT	
18-65 años	Objetivo 130 o más bajo si se tolera No < 120	Objetivo 130 o más bajo si se tolera No < 120	Objetivo < 140 a 130 si se tolera	Objetivo 130 o más bajo si se tolera No < 120	Objetivo 130 o más bajo si se tolera No < 120	70-79
65-79 años <sup>b</sup>	Objetivo 130-139 si se tolera	Objetivo 130-139 si se tolera	Objetivo 130-139 si se tolera	Objetivo 130-139 si se tolera	Objetivo 130-139 si se tolera	70-79
≥ 80 años <sup>b</sup>	Objetivo 130-139 si se tolera	Objetivo 130-139 si se tolera	Objetivo 130-139 si se tolera	Objetivo 130-139 si se tolera	Objetivo 130-139 si se tolera	70-79
Intervalos objetivo del tratamiento para la PAD medida en consulta (mmHg)	70-79	70-79	70-79	70-79	70-79	

ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio; EC: enfermedad coronaria; ERC: enfermedad renal crónica (incluye la diabética y la no diabética); PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

ªSe refiere a pacientes con ictus previo, no a objetivos de PA inmediatamente después de un ACV.

<sup>b</sup>Las decisiones sobre el tratamiento y los objetivos para la PA pueden requerir modificaciones en pacientes mayores frágiles e independientes.

**Estrategia de tratamiento farmacológico para la HTA**

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Entre todos los fármacos antihipertensivos, los IECA, ARA-II, BB, BCC y diuréticos (tiacidas y análogos tiacídicos, como clortalidona e indapamida) tienen demostrada su eficacia en reducir la PA y los eventos CV en estudios clínicos controlados y, por lo tanto, están indicados como la base de las estrategias de tratamiento antihipertensivo <sup>2</sup>	I	A
Se recomienda el tratamiento combinado para la mayoría de los pacientes como tratamiento inicial. Las combinaciones preferidas deben incluir un bloqueador del SRA (IECA o ARA-II) más un BCC o un diurético. Pueden emplearse otras combinaciones de las 5 principales clases de fármacos <sup>233,318,327,329,341-345</sup>	I	A
Se recomienda combinar los BB con cualquier fármaco de las 5 clases principales cuando haya una indicación específica, p. ej., angina, infarto de miocardio reciente o insuficiencia cardiaca o para el control de la frecuencia cardiaca <sup>300,341</sup>	I	A
Se recomienda iniciar el tratamiento antihipertensivo con una combinación de 2 fármacos, preferiblemente en una sola pastilla. Las excepciones son los pacientes mayores y pacientes con bajo riesgo y HTA de grado 1 (especialmente si la PAS es < 150 mmHg) <sup>342,346,351</sup>	I	B
Se recomienda que, si la PA no se controla <sup>c</sup> con una combinación de 2 fármacos, se intensifique el tratamiento con una combinación de 3 fármacos, normalmente un bloqueador del SRA con un BCC y una tiacida o análogo tiacídico, preferiblemente combinados en un solo comprimido <sup>349,350</sup>	I	A
Se recomienda que, si la PA no se controla <sup>c</sup> con una combinación de 3 fármacos, se intensifique el tratamiento con la adición de espironolactona o, si no se tolera, con otros diuréticos, como amilorida o dosis más altas de otros diuréticos, un BB o un bloqueador alfa <sup>310</sup>	I	B
No se recomienda la combinación de 2 bloqueadores del SRA <sup>291,298,299</sup>	III	A

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; BB: bloqueadores beta; BCC: bloqueadores de los canales del calcio; CV: cardiovascular; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; PA: presión arterial; PAS: presión arterial sistólica; SRA: sistema renina-angiotensina.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>Es necesario controlar la adherencia.

©ESC/ESH 2018

**7.6. Uso de dispositivos para el tratamiento de la hipertensión**

Se han desarrollado tratamientos basados en dispositivos, principalmente para la HTA resistente, que se tratan a continuación.

**7.6.1. Estimulación de barorreceptores carotídeos (marcapasos y stent)**

El tratamiento de estimulación de barorreceptores carotídeos o la amplificación barorrefleja —externa mediante un generador de pulso implantable o interna mediante un dispositivo implantable diseñado para aumentar el *strain* del bulbo carotídeo— puede reducir la PA en pacientes con HTA resistente. Un ECA sobre un generador de pulso implantable de primera generación mostró una reducción persistente de la PA (y la inhibición del sistema nervioso simpático), pero hay dudas sin resolver en cuanto a la seguridad del procedimiento y a largo plazo<sup>358</sup>. Se ha desarrollado un dispositivo unilateral de segunda generación para mejorar la seguridad y la eficacia a largo plazo. Una comparación ajustada por tendencia de los dispositivos de primera y segunda generación reveló que la PA a los 12 meses del implante era similar, con un perfil de seguridad mejor en el dispositivo de segunda generación<sup>359</sup>. Sin embargo, no se ha realizado ningún ECA sobre este nuevo dispositivo. Otra consideración que tener en cuenta es que el implante es costoso y requiere una intervención quirúrgica compleja. Esto ha llevado al desarrollo de un *stent* endovascular para la amplificación barorrefleja que está específicamente diseñado para dilatar el bulbo carotídeo y aumentar la sensibilidad barorrefleja. Los datos preliminares en humanos muestran evidencia de la eficacia de este tratamiento para reducir la PA<sup>360</sup>, pero son necesarios los resultados de estudios en curso para determinar su eficacia y su seguridad a largo plazo.

**7.6.2. Denervación renal**

La denervación renal se basa en la importancia de la respuesta simpática en la resistencia vascular renal, la liberación de renina y la reabsorción de sodio<sup>361</sup>, el aumento del tono simpático del riñón y otros órganos que se produce en pacientes hipertensos<sup>361</sup>, y el efecto vasopresor de fibras renales aferentes documentado en investigaciones experimentales en animales<sup>362</sup>. La denervación

renal con catéter mediante radiofrecuencia, ultrasonidos o inyección perivascular de agentes neurotóxicos, como el alcohol, se ha introducido como una opción de tratamiento mínimamente invasivo para pacientes con HTA resistente<sup>363</sup>. La evidencia clínica que respalda la denervación renal como una técnica efectiva para reducir la PA es conflictiva. Varios estudios observacionales y registros nacionales e internacionales<sup>364</sup> confirman la eficacia de la denervación renal con base en los resultados de los estudios HTN-1 y HTN-2<sup>365</sup>. La reducción de la actividad simpática tras la denervación renal también se observó en otro estudio<sup>366</sup>. Sin embargo, 2 ECA con grupo de control asignado a procedimiento simulado<sup>367,368</sup> no lograron documentar la superioridad de la denervación renal comparada con el procedimiento simulado, pero confirmaron la seguridad del procedimiento. El estudio DENER-HTN<sup>369</sup> mostró la superioridad de la denervación renal combinada con farmacoterapia óptima frente a farmacoterapia sola. El estudio PRAGUE-15<sup>370</sup> observó efectos similares con la denervación renal o tratamiento farmacológico óptimo (fundamentalmente con la adición de espironolactona) en cuanto a la reducción de la PA; sin embargo, el tratamiento farmacológico óptimo se asoció con más efectos secundarios y altas tasas de interrupción del tratamiento. Aparte de la HTA resistente, el análisis provisional de los primeros 80 pacientes tratados con denervación renal pero sin tratamiento antihipertensivo concomitante mostró un efecto moderado de la denervación renal en la MAPA a los 3 meses<sup>366</sup>. Este estudio no ha finalizado.

Evaluar la eficacia de la denervación renal es complejo porque requiere que el procedimiento se realice en una población con una probabilidad alta de respuesta de la PA. Esto resulta complicado por: a) la compleja fisiopatología de la HTA; b) la falta de instrumentos clínicos para medir la actividad simpática; c) la ausencia de predictores de la respuesta de la PA a largo plazo tras la denervación renal, y d) la ausencia de marcadores fiables del éxito del procedimiento para establecer inmediatamente si se ha logrado la denervación<sup>371</sup>. La evidencia disponible indica que la HTA sistólica aislada, que se caracteriza por rigidez aórtica, se asocia con una respuesta insuficiente a la denervación renal<sup>372,373</sup> y a la estimulación de barorreceptores (véase más arriba). Excepto por algunos problemas infrecuentes relacionados con el procedimiento de cateterización (complicaciones en la zona de acceso, disección vascular, etc.), no se han observado complicaciones importantes o deterioro de la función renal.

Quedan por responder cuestiones importantes sobre la utilidad clínica de la denervación renal fuera de estudios clínicos, que debe realizarse en pacientes muy seleccionados en centros especializados en HTA por operadores con experiencia.

### 7.6.3. Creación de fístula arteriovenosa

La anastomosis arteriovenosa iliaca central crea un conducto de calibre fijo (4 mm) entre la arteria iliaca externa y la vena mediante un dispositivo de nitinol tipo *stent* (ROX)<sup>374,375</sup>. El implante del dispositivo se puede verificar y es reversible; el dispositivo desvía la sangre arterial (0,8-1 l/min) hacia el circuito venoso, y se obtiene una reducción inmediata y verificable de la PA<sup>374,375</sup>. El efecto de reducción de la PA de la anastomosis arteriovenosa se observó por primera vez en un estudio sobre pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que mostraron una mejora moderada en la prueba de los 6 min de marcha<sup>376</sup>. En el estudio ROX CONTROL HTN, se aleatorizó a pacientes con HTA resistente a tratamiento estándar o implante de un dispositivo *coupler* (acoplador) arteriovenoso combinado con tratamiento estándar<sup>377</sup>. A los 6 meses, las PA en consulta y ambulatoria se redujeron significativamente en el grupo de anastomosis arteriovenosa, comparado con el grupo de control. Hay que señalar algunas cuestiones importantes relativas a la seguridad. En el 29% de los pacientes se produjo una estenosis venosa homolateral que requirió venoplastia o implante de *stent*. No se observó insuficiencia cardiaca derecha o insuficiencia cardiaca de alto gasto a corto plazo tras el implante del dispositivo, pero es necesario un seguimiento a largo plazo<sup>377,378</sup>.

### 7.6.4. Otros dispositivos

El cuerpo carotídeo se localiza en la bifurcación de la carótida común. Está inervado por fibras nerviosas del nervio vagal a través del ganglio cervical y el nervio del seno carotídeo<sup>379</sup>. La estimulación del cuerpo carotídeo impulsa el tono simpático, lo cual produce un aumento de la PA y la ventilación por minuto. La resección quirúrgica del cuerpo carotídeo se asocia con reducciones de la PA<sup>380</sup> y la hiperactividad simpática en pacientes con insuficiencia cardiaca<sup>381</sup>. Actualmente se están desarrollando e investigando dispositivos para la modificación endovascular del cuerpo carotídeo mediante ablación guiada por ultrasonidos.

En resumen, el tratamiento de la HTA basado en dispositivos es un campo de rápida evolución. Son necesarios más estudios con grupo de control antes de que se puedan recomendar estos tratamientos para la HTA en la práctica clínica habitual, fuera del contexto de los estudios clínicos.

#### Tratamientos para la hipertensión basados en dispositivos

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
No se recomiendan los tratamientos para la HTA basados en dispositivos en la práctica clínica habitual, excepto en el contexto de estudios clínicos, hasta que se disponga de evidencia sobre su seguridad y su eficacia <sup>367,368</sup>	III	B

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

©ESC/ESH 2018

## 8. HIPERTENSIÓN EN CIRCUNSTANCIAS ESPECÍFICAS

### 8.1. Hipertensión resistente

#### 8.1.1. Definición de hipertensión resistente

La HTA se define como resistente a tratamiento cuando la estrategia terapéutica recomendada no logra reducir las cifras de PAS y PAD medidas en consulta a < 140 mmHg o < 90 mmHg, respectivamente, y cuando el control inadecuado de la PA se confirma mediante MAPA o

AMPA en pacientes que han cumplido con el tratamiento. La estrategia terapéutica debe incluir las necesarias modificaciones en el estilo de vida y tratamiento farmacológico óptimo o con las máximas dosis toleradas de 3 o más fármacos, entre ellos un diurético, típicamente un IECA o un ARA-II y un BCC. Además, se debe descartar la presencia de HTA seudoresistente y causas secundarias de HTA (véase la sección 8.2).

Los estudios sobre la prevalencia de la HTA resistente están limitados por la variación de las definiciones empleadas, con tasas de prevalencia observadas de un 5-30% de los pacientes con HTA tratada. Tras la aplicación de una definición estricta (véase más arriba) y excluyendo las causas de HTA seudoresistente (véase la sección 8.1.2), la prevalencia real de la HTA resistente probablemente sea < 10% de los pacientes tratados. Los pacientes con HTA resistente tienen más riesgo de daño orgánico causado por HTA, ERC y complicaciones CV prematuras<sup>382</sup>.

#### 8.1.2. Hipertensión seudoresistente

Se debe evaluar y descartar distintas causas de HTA seudoresistente antes de confirmar el diagnóstico de HTA resistente:

1. La falta de adherencia a la medicación prescrita es una causa frecuente de HTA seudoresistente, que ocurre en hasta un 50% de los pacientes evaluados mediante la monitorización terapéutica de los fármacos y tiene una relación directa con el número de pastillas prescritas<sup>315</sup> (véase la sección 10).
2. El efecto de bata blanca (por el que la PA en consulta está elevada pero aparece controlada en la MAPA y la AMPA) es frecuente en estos pacientes y, por esta razón, se recomienda confirmar la HTA en consulta con MAPA o AMPA antes de confirmar el diagnóstico de HTA resistente.
3. Una técnica inadecuada de medición de la PA en consulta, como el uso de manguitos demasiado pequeños para la circunferencia del brazo, puede dar como resultado una falsa elevación de la PA.
4. Una marcada calcificación de la arterial braquial, especialmente en pacientes mayores con arterias muy calcificadas.
5. La inercia terapéutica que se asocia con el uso de dosis inadecuadas o combinaciones irracionales de fármacos hipotensores.

Otras causas de HTA resistente:

1. Factores del estilo de vida, como la obesidad, grandes ganancias de peso, consumo excesivo de alcohol y gran ingesta de sodio.
2. Ingesta de sustancias vasopresoras o que producen retención de sodio, fármacos prescritos para enfermedades distintas de la HTA, algunos remedios herbales o uso de drogas recreativas (cocaína, esteroides anabólicos, etc.) (véase la tabla 24).
3. Apnea obstructiva del sueño, que normalmente, pero no siempre, se asocia con la obesidad.
4. Formas secundarias de HTA no detectadas (véase la sección 8.2).
5. Daño orgánico avanzado, especialmente ERC o rigidez arterial extensa.

La HTA resistente se asocia con la edad avanzada (especialmente > 75 años), el sexo masculino, etnia africana de raza negra, las cifras iniciales de PA más altas al diagnóstico de HTA, la mayor PA alcanzada durante la vida del paciente, las consultas ambulatorias frecuentes, la obesidad, la diabetes, la enfermedad aterosclerótica, el daño orgánico causado por HTA y una puntuación de Framingham de riesgo coronario a 10 años > 20%<sup>383,384</sup>.

#### 8.1.3. Estrategia diagnóstica en la hipertensión resistente

El diagnóstico de la HTA resistente requiere información detallada sobre:



**Tabla 24**Características de la HTA resistente, causas secundarias y factores coadyuvantes (adaptada de Williams<sup>385</sup>)

Características de los pacientes con HTA resistente	Causas secundarias de la HTA resistente	Fármacos y sustancias que pueden causar la elevación de la PA
<b>Demográficas:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad avanzada (especialmente &gt; 75 años)</li> <li>• Obesidad</li> <li>• Más frecuente en personas de raza negra</li> <li>• Ingesta de sodio excesiva</li> <li>• PA basal elevada y HTA crónica no controlada</li> </ul>	<b>Causas más comunes:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperaldosteronismo primario</li> <li>• Enfermedad renovascular aterosclerótica</li> <li>• Apnea del sueño</li> <li>• ERC</li> </ul>	<b>Fármacos prescritos:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticonceptivos orales</li> <li>• Fármacos simpaticomiméticos (como descongestivos y otros antigripales)</li> <li>• Antiinflamatorios no esteroideos</li> <li>• Ciclosporina</li> <li>• Eritropoyetina</li> <li>• Esteroides (como prednisona e hidrocortisona)</li> <li>• Algunos tratamientos para el cáncer</li> </ul>
<b>Enfermedades concomitantes:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Daño orgánico: HVI o ERC</li> <li>• Diabetes</li> <li>• Enfermedad vascular aterosclerótica</li> <li>• Rigidez aórtica y HTA sistólica aislada</li> </ul>	<b>Causas poco comunes:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Feocromocitoma</li> <li>• Displasia fibromuscular</li> <li>• Coartación aórtica</li> <li>• Enfermedad de Cushing</li> <li>• Hiperparatiroidismo</li> </ul>	<b>Sustancias no prescritas:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Drogas recreativas (como cocaína, anfetaminas y esteroides anabolizantes)</li> <li>• Ingesta de regaliz excesiva</li> <li>• Remedios herbales (como la efedra o <i>ma huang</i>)</li> </ul>

ERC: enfermedad renal crónica; HTA: hipertensión arterial; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; PA: presión arterial.

©ESC/ESH 2018

1. La anamnesis del paciente, que incluya características del estilo de vida, consumo de alcohol e ingesta de sodio, fármacos o sustancias que pudieran interferir e historia del sueño.
2. La naturaleza y las dosis del tratamiento antihipertensivo.
3. Exploración física, con especial atención en la detección de daño orgánico causado por HTA y signos de HTA secundaria.
4. Confirmación de la resistencia al tratamiento con la medición de la PA fuera de consulta (mediante MAPA o AMPA).
5. Pruebas de laboratorio para detectar alteraciones electrolíticas (hipopotasemia) asociadas con factores de riesgo (diabetes), daño orgánico (disfunción renal avanzada) e hipertensión secundaria.
6. Confirmación de la adherencia al tratamiento hipotensor.

Se debe investigar una posible causa secundaria de HTA, especialmente aldosteronismo primario<sup>386</sup> o estenosis renal aterosclerótica, sobre todo en pacientes mayores o con ERC. Debe considerarse la mala adherencia al tratamiento, pero su identificación puede ser difícil en la práctica clínica habitual<sup>387</sup>. Algunos métodos son fáciles de usar, pero su valor es escaso (p. ej., cuestionarios estandarizados), mientras que otros, como la determinación de las concentraciones de medicación en orina o sangre, son prometedores pero aún no están ampliamente disponibles<sup>388</sup>. Otro método es la medición de la PA tras la observación directa de la toma de la medicación<sup>389</sup>, que se ha empleado en estudios clínicos<sup>390</sup> pero puede ser difícil de implementar en la práctica clínica.

### 8.1.4. Tratamiento de la hipertensión resistente

El tratamiento efectivo de la HTA resistente debe combinar modificaciones en el estilo de vida (especialmente la reducción de la ingesta de sodio), la suspensión de sustancias que pudieran interferir y la adición secuencial de fármacos antihipertensivos al tratamiento triple inicial. Se recomienda la sustitución de los fármacos prescritos por un régimen de tratamiento más simple con una píldora única para reducir la carga de la medicación y mejorar la adherencia al tratamiento. El tratamiento farmacológico óptimo de la HTA resistente no se ha estudiado adecuadamente. La estrategia que parece más efectiva es la adición de tratamiento diurético para reducir la sobrecarga de volumen, junto con la restricción de la ingesta de sal, sobre todo para los pacientes con ERC. El control de la PA puede mejorarse aumentando la dosis de diuréticos o cambiando a un diurético más

potente del tipo de los análogos tiacídicos (clortalidona o indapamida). Se debe sustituir los diuréticos tiacídicos o los análogos tiacídicos por un diurético de asa cuando la TFGe sea < 30 ml/min. Aunque la HTA resistente puede mostrar una reducción de la PA cuando se aumenta la dosis de diuréticos, la mayoría de los pacientes requieren la administración de fármacos adicionales. Cada vez hay más datos de que el tratamiento de cuarta línea debe incluir un ARM (espironolactona hasta 50 mg/día) para bloquear los efectos biológicos de la aldosterona<sup>391</sup>, como se demostró en el estudio PATHWAY 2<sup>357</sup> y en otros estudios y sus metanálisis<sup>392-394</sup>. No todos los pacientes pueden tolerar la espironolactona debido a sus efectos secundarios antiandrogénicos, que producen sensibilidad mamaria o ginecomastia (en un ~6% de los pacientes) e impotencia a los varones y trastornos menstruales a las mujeres. Además, no se ha establecido todavía la eficacia y la seguridad de la espironolactona para el tratamiento de la HTA de pacientes con deterioro renal significativo; por ello se debe restringir su uso a pacientes con una TFGe ≥ 45 ml/min y concentraciones plasmáticas de potasio ≤ 4,5 mmol/l. Los electrolitos y la TFGe deben monitorizarse poco tiempo después del inicio del tratamiento y luego al menos 1 vez al año. En teoría, un diurético adicional alternativo a la espironolactona (cuando no se tolere debido a sus efectos secundarios) podría ser el ARM eplerenona (50-100 mg/día). Recientemente, en el estudio PATHWAY2 se ha observado que la amilorida (10-20 mg/día) es tan efectiva como la espironolactona para la reducción de la PA<sup>357</sup>. Es preciso señalar que deben tomarse las mismas precauciones cuando se usen estos fármacos en pacientes con una TFGe disminuida y concentraciones basales de potasio > 4,5 mmol/l. El estudio PATHWAY-2 también evaluó el bisoprolol (5-10 mg/día) y la doxazosina de liberación modificada (4-8 mg/día) como alternativa a la espironolactona. Ninguno de ellos fue tan efectivo como la espironolactona, pero redujeron significativamente la PA, comparados con placebo, cuando se añadieron al tratamiento base de la HTA resistente<sup>310</sup>. Por lo tanto, hay evidencia del tratamiento con bisoprolol y doxazosina para la HTA resistente cuando la espironolactona esté contraindicada o no se tolere. Los vasodilatadores directos, como hidralazina o minoxidil, no se usan con frecuencia porque pueden causar una gran retención de fluidos y taquicardia.

Actualmente se están investigando nuevos fármacos hipotensores, como los donadores de óxido nítrico, los antagonistas de la vasopresina, los inhibidores de la aldosterona sintasa, los inhibidores de la endopeptidasa neutra y los antagonistas de la endotelina<sup>388</sup>.

**Hipertensión resistente**

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Se recomienda que la HTA se defina como resistente al tratamiento (HTA resistente) cuando: <ul style="list-style-type: none"> <li>• La dosis óptima (o la dosis máxima tolerada) de la estrategia terapéutica, que debe incluir típicamente un IECA o un ARA-II más un BCC y una tiacida o análogo tiacídico, no logra bajar la PAS y la PAD a &lt; 140 y &lt; 90 mmHg, y</li> <li>• El control inadecuado de la PA se haya confirmado mediante MAPA o AMPA, y</li> <li>• Se hayan descartado las causas de HTA seudoresistente (especialmente la falta de adherencia a la medicación) y la HTA secundaria</li> </ul>	I	C
El tratamiento recomendado para la HTA resistente es: <ul style="list-style-type: none"> <li>• El refuerzo de las intervenciones en el estilo de vida, especialmente la restricción de la ingesta de sodio<sup>395</sup></li> <li>• La adición de dosis bajas de espironolactona<sup>c</sup> al tratamiento de base<sup>310,392,394</sup></li> <li>• La adición de otro tratamiento diurético en caso de intolerancia a la espironolactona, con eplerenona<sup>d</sup>, amilorida<sup>e</sup>, una dosis más alta de una tiacida o análogo tiacídico o un diurético de asa<sup>4,357</sup></li> <li>• O la adición de bisoprolol o doxazosina<sup>310</sup></li> </ul>	I	B

©ESC/ESH 2018

AMPA: automedición de la presión arterial; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; BCC: bloqueadores de los canales del calcio; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>Cuando no se tolere la espironolactona, se sustituye por amilorida o eplerenona. El uso de estos fármacos debe restringirse a pacientes con una tasa de filtrado glomerular estimada  $\geq 45$  ml/min y una concentración plasmática de potasio  $\leq 4,5$  mmol/l, debido al riesgo de hiperpotasemia.

<sup>d</sup>Los diuréticos de asa deben sustituir a las tiacidas o los análogos tiacídicos si la tasa de filtrado glomerular estimada es < 30 ml/min.

**8.2. Hipertensión secundaria**

La hipertensión secundaria es la debida a una causa identificable que se puede tratar con intervenciones específicas para dicha causa. Una sospecha alta y la detección temprana de las causas secundarias de HTA son importantes porque las intervenciones pueden ser curativas, especialmente en pacientes jóvenes (cirugía correctiva para la coartación aórtica, angioplastia renal para pacientes jóvenes con displasia fibromuscular arterial renal, reversión de una causa endocrina de la HTA —como resección de un adenoma adrenal— o tratamiento farmacológico de un trastorno monogénico que afecta a un canal iónico con sensibilidad farmacológica específica —como el uso selectivo de amilorida en el síndrome de Liddle—). Las intervenciones para tratar la causa secundaria de la HTA que se realizan más tarde en la vida tienen menos posibilidades de ser curativas (es decir, hacer innecesaria la medicación antihipertensiva), debido a que la HTA de larga

duración produce daño vascular y orgánico que mantiene alta la PA, aunque la intervención sigue siendo importante porque a menudo da como resultado un mejor control de la PA con menos medicación.

La prevalencia de la HTA secundaria es de un 5-15%<sup>396</sup> de las personas con HTA. La búsqueda de HTA secundaria en todos los pacientes hipertensos no es viable ni costo-efectiva; sin embargo, algunas características generales pueden indicar una mayor probabilidad de HTA secundaria y debe considerarse el cribado de estos pacientes una vez que se confirme la elevación de la PA mediante la medición ambulatoria (tabla 25).

La descripción detallada del tratamiento clínico de las causas específicas de la HTA secundaria está fuera del alcance de esta guía. No obstante, las causas más comunes de la HTA secundaria, la historia clínica y las pruebas de cribado se enumeran en la tabla 26 y la distribución típica de estas causas por edad se muestra en la tabla 27. Como se puede ver en esas tablas, la mayoría de las pruebas de cribado se pueden realizar con análisis de sangre y orina, ecografía abdominal y ecocardiografía. Se recomienda derivar a los pacientes a un centro especializado para confirmar la sospecha diagnóstica de HTA secundaria y para el tratamiento. Otras causas secundarias de HTA por fármacos o sustancias y causas monogénicas raras se resumen en las tablas 28 y 29.

**8.2.1. Fármacos y otras sustancias que pueden causar hipertensión secundaria**

Algunas medicaciones y otras sustancias pueden causar un aumento de la PA que haga sospechar una HTA secundaria (tabla 28)<sup>397</sup>. En consecuencia, es importante realizar un cuidadoso registro del uso de fármacos cuando se considere el diagnóstico de HTA secundaria. Además, otros fármacos de uso común, como los antiinflamatorios no esteroideos o los glucocorticoides, pueden antagonizar el efecto de los antihipertensivos en pacientes tratados para la HTA y pueden contribuir a la pérdida del control de la PA.

**8.2.2. Causas genéticas de la hipertensión secundaria**

Las causas genéticas de la HTA secundaria suelen estar relacionadas con trastornos monogénicos (véase la sección 6)<sup>194,195</sup>. Son causas raras pero importantes de HTA secundaria porque la identificación de la causa puede indicar un tratamiento farmacológico específico (tabla 29)<sup>194,195</sup>. Las características comunes de estos trastornos genéticos es que normalmente se manifiestan con HTA en niños, adolescentes o adultos jóvenes, y la mayoría de los trastornos monogénicos inducen HTA por el aumento de la reabsorción de sodio en el túbulo renal. Por lo que normalmente se asocian con una concentración plasmática de renina (CPR) o una actividad plasmática de la renina (APR) nulas, lo que no es frecuente en pacientes jóvenes y sobre todo los tratados con medicación antihipertensiva (como bloqueadores del SRA, BCC o diuréticos), con los que se esperaría un aumento de la CPR

**Tabla 25**

Características de los pacientes que deben suscitar la sospecha de HTA secundaria

Características
Pacientes jóvenes (< 40 años) con HTA de grado 2 o aparición de HTA de cualquier grado en la infancia
Elevación repentina de la PA en pacientes con normotensión previa documentada
HTA resistente (véase la sección 8.1)
HTA grave (grado 3) o emergencia hipertensiva (véase la sección 8.3)
Presencia de daño orgánico extenso
Características clínicas o bioquímicas compatibles con causas endocrinas de la HTA o ERC
Características clínicas de apnea obstructiva del sueño
Síntomas compatibles con feocromocitoma o antecedentes familiares de feocromocitoma

ERC: enfermedad renal crónica; HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial.

**Tabla 26**

Causas comunes de la HTA secundaria

Causa	Prevalencia en pacientes hipertensos	Síntomas y signos sospechosos	Pruebas de cribado
<i>Apnea obstructiva del sueño</i>	5-10%	Ronquido; obesidad (aunque puede producirse en personas no obesas); cefalea matinal; somnolencia diurna	Escala de Epworth y poligrafía ambulatoria
<i>Enfermedad del parénquima renal</i>	2-10%	A menudo es asintomática; diabetes; hematuria, proteinuria, nicturia; anemia, masas renales en la ERC poliúística del adulto	Creatinina plasmática y electrolitos, TFGe; presencia de proteína o sangre en tira reactiva de orina, cociente albúmina:creatinina; ecografía renal
<i>Enfermedad renovascular</i>			
Enfermedad renovascular aterosclerótica	1-10%	Mayores; aterosclerosis extensa (especialmente EAP); diabetes; hábito tabáquico; edema pulmonar repentino recurrente; ruido abdominal	Ecografía Doppler de las arterias renales o angiografía por TC o RM
Displasia fibromuscular		Jóvenes; más común en mujeres; ruido abdominal	
<i>Causas endocrinas</i>			
Aldosteronismo primario	5-15%	A menudo asintomático; debilidad muscular (raras veces)	Aldosterona y renina en plasma y cociente aldosterona:renina; hipopotasemia (en una minoría): la hipopotasemia puede reducir la aldosterona
Feocromocitoma	< 1%	Síntomas episódicos: HTA paroxística, cefalea pulsátil, sudoración, palpitaciones y palidez; PA lábil; elevación de la PA precipitada por fármacos (BB, metoclopramida, fármacos simpaticomiméticos, opioides, antidepressivos tricíclicos)	Determinación de fracciones de metanefrinas en orina de 24 h o de metanefrinas libres en plasma
Síndrome de Cushing	< 1%	Cara redonda (o de luna), obesidad central, atrofia de la piel, estrías y hematomas; diabetes; uso crónico de esteroides	Excreción de cortisol en orina de 24 h
Enfermedad tiroidea (hipertiroidismo o hipotiroidismo)	1-2%	Signos y síntomas de hipertiroidismo o hipotiroidismo	Pruebas de la función tiroidea
Hiperparatiroidismo	< 1%	Hiperpotasemia, hipofosfatemia	Hormona paratiroidea, Ca <sup>2+</sup>
<i>Otras causas</i>			
Coartación aórtica	< 1%	Se detecta con más frecuencia en niños y adolescentes; diferencia de PA ( $\geq 20/10$ mmHg) entre las extremidades superiores e inferiores o entre el brazo derecho y el izquierdo y pulso radial-femoral retrasado; ITB bajo; soplo sistólico de eyección en la región interescapular; muescas costales en radiografía torácica	Ecocardiograma

BB: bloqueadores beta; EAP: enfermedad arterial periférica; ERC: enfermedad renal crónica; ITB: índice tobillo-brazo; PA: presión arterial; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

**Tabla 27**

Incidencia y causas típicas de hipertensión arterial secundaria según la edad

Grupo de edad	Con causas subyacentes, %	Causas típicas
Niños (< 12 años)	70-85	<ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedad del parénquima renal</li> <li>Coartación aórtica</li> <li>Alteraciones monogénicas</li> </ul>
Adolescentes (12-18 años)	10-15	<ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedad del parénquima renal</li> <li>Coartación aórtica</li> <li>Alteraciones monogénicas</li> </ul>
Adultos jóvenes (19-40 años)	5-10	<ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedad del parénquima renal</li> <li>Displasia fibromuscular (especialmente en mujeres)</li> <li>Alteraciones monogénicas no diagnosticadas</li> </ul>
Adultos de mediana edad (41-65 años)	5-15	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aldosteronismo primario</li> <li>Apnea obstructiva del sueño</li> <li>Síndrome de Cushing</li> <li>Feocromocitoma</li> <li>Enfermedad del parénquima renal</li> <li>Enfermedad renovascular aterosclerótica</li> </ul>
Adultos mayores (> 65 años)	5-10	<ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedad renovascular aterosclerótica</li> <li>Enfermedad del parénquima renal</li> <li>Enfermedad tiroidea</li> </ul>

**Tabla 28**  
Fármacos y otras sustancias que pueden aumentar la presión arterial<sup>1397</sup>

Fármacos y otras sustancias	
Anticonceptivos orales	Especialmente los que contienen estrógenos; causan HTA en un ~5% de las mujeres, normalmente leve, pero puede ser grave
Fármacos adelgazantes	Fenilpropanolamina y sibutramina, entre otros
Descongestivos nasales	Hidrocloruro de fenilefrina e hidrocloruro de nafazolina, entre otros
Sustancias estimulantes	Anfetamina, cocaína y «éxtasis» (MDMA); estas sustancias a menudo causan HTA aguda en lugar de HTA persistente
Regaliz	Los efectos de la excesiva ingesta crónica de regaliz semeja el hiperaldosteronismo por la estimulación del receptor de mineralocorticoides y la inhibición del metabolismo del cortisol
Medicación inmunosupresora	Como ciclosporina A (el tacrolimus tiene menos efecto en la PA y la rapamicina casi no tiene efecto) y esteroides (p. ej., corticoides e hidrocortisona)
Tratamientos antiangiogénicos contra el cáncer	Se ha comunicado que los inhibidores del VEGF (como bevacizumab), los inhibidores de la tirosinasa (como sunitinib) y el sorafenib aumentan la PA
Otros fármacos y sustancias que pueden elevar la PA	Esteroides anabolizantes, eritropoyetina, antiinflamatorios no esteroideos y remedios herbales (como la efedra o <i>ma huang</i> )

HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial; VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular.

**Tabla 29**  
Causas genéticas de HTA secundaria poco frecuentes

Entidad	Fenotipo	Mecanismo y efecto
Síndrome de Liddle	Hipopotasemia, alcalosis metabólica, ARP o CPR bajas, CPA baja	Aumento de la actividad tubular renal del CENa: responde al tratamiento con amilorida
Exceso aparente de mineralocorticoides	Hipopotasemia, alcalosis metabólica, ARP o CPR bajas, CPA baja	Disminución de la isoenzima 11β-deshidrogenasa de tipo 2
Síndrome de Gordon	Hiperpotasemia, acidosis metabólica, ARP o CPR bajas, CPA baja	Hiperactividad del cotransportador de cloruro sódico
Síndrome de Geller	HTA exacerbada por el embarazo, ARP o CPR bajas, CPA baja	Efecto agonista de la progesterona en el receptor de mineralocorticoides
HTA tratable con glucocorticoides	Hipopotasemia, alcalosis metabólica, ARP o CPR bajas y aumento de la CPA	Gen quimérico CYP11β1/CYP11β2: responde al tratamiento con glucocorticoides

ARP: actividad de la renina plasmática; CPA: concentración plasmática de aldosterona; CPR: concentración plasmática de renina; CENa: canal epitelial de sodio; HTA: hipertensión arterial.

o la APR. Por lo tanto, el hallazgo de CPR o APR surpimidas, especialmente durante tratamiento antihipertensivo, debe levantar la sospecha de HTA secundaria debida a un estado de retención de sal. Hay que recordar que los BB, pero también los antiinflamatorios no esteroideos, la alfametildopa o la clonidina suprimen la CPR y la APR, por lo que se debe suspender estos fármacos (si es posible) durante al menos 2 semanas antes de medir la CPR o la APR.

### 8.3. Urgencias y emergencias hipertensivas

Las emergencias hipertensivas son situaciones en las que la HTA grave (grado 3) se asocia con daño orgánico agudo, que suele poner en riesgo la vida y requiere una intervención inmediata pero cuidadosa para reducir la PA, normalmente con tratamiento intravenoso<sup>398</sup>. La tasa y la magnitud del aumento de la PA pueden ser tan importantes como el valor absoluto de PA para determinar la magnitud del daño orgánico<sup>399</sup>. Las presentaciones típicas de una emergencia hipertensiva son:

- Pacientes con HTA maligna, caracterizada por HTA grave (normalmente de grado 3) asociada con cambios en el fondo de ojo (hemorragia en llama o papiledema), microangiopatía y coagulación intravascular diseminada, que se puede asociar con encefalopatía (en alrededor del 15% de los casos)<sup>400</sup>, insuficiencia cardíaca aguda y deterioro agudo de la función renal. La característica más importante de esta enfermedad es la necrosis fibrinoide de vasos pequeños en los riñones, la retina y el cerebro. El término «maligna» hace referencia al pronóstico muy desfavorable de esta entidad si no se trata<sup>401-404</sup>.

**Tabla 30**  
Proceso diagnóstico para los pacientes con sospecha de emergencia hipertensiva

<i>Pruebas comunes para todas las causas potenciales</i>
La fundoscopia es una parte esencial del proceso diagnóstico
ECG de 12 derivaciones
Hemoglobina, recuento plaquetario, fibrinógeno
Creatinina, TFGe, electrolitos, LDH, haptoglobina
CAC urinaria, microscopia para hemáties, leucocitos y cilindros en orina
Prueba de embarazo para mujeres en edad fértil
<i>Pruebas específicas según la indicación</i>
Troponina, CK-MB (si se sospecha afección cardíaca, como dolor torácico agudo o insuficiencia cardíaca aguda) y NT-proBNP
Radiografía torácica (sobrecarga de fluidos)
Ecocardiografía (dissección aórtica, insuficiencia cardíaca o isquemia)
Angiografía por TC de tórax y/o abdomen si se sospecha de enfermedad aórtica aguda (p. ej., dissección aórtica)
TC o RM cerebral (afección del sistema nervioso)
Ultrasonografía renal (disfunción renal o sospecha de estenosis arterial renal)
Detección de drogas en orina (si se sospecha del uso de metanfetaminas o cocaína)

CK-MB: isoenzima MB de la creatinasa; ECG: electrocardiograma; LDH: lactatodeshidrogenasa; NT-proBNP: fracción N-terminal del péptido natriurético cerebral; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

- Pacientes con HTA grave asociada con otras entidades clínicas que requieren la reducción urgente de la PA, como la disección aórtica aguda, la isquemia miocárdica aguda o la insuficiencia cardiaca aguda.
- Pacientes con HTA aguda grave causada por feocromocitoma asociado con daño orgánico.
- Mujeres embarazadas con HTA grave o preeclampsia (véase la sección 8.9.1).

Los síntomas de emergencia hipertensiva más comunes dependen de los órganos afectados, pero pueden incluir cefalea, alteraciones visuales, dolor torácico, disnea, vértigo y otros déficit neurológicos. En pacientes con encefalopatía hipertensiva, la somnolencia, el letargo, los ataques clonicotónicos y la ceguera cortical pueden preceder a la pérdida del conocimiento; no obstante, las lesiones neurológicas focales son raras y deben motivar la sospecha de un ictus.

El ictus agudo, y especialmente la hemorragia intracerebral, cuando se asocia con HTA grave se ha clasificado generalmente como emergencia hipertensiva, pero ahora se recomienda un enfoque más cauteloso para la reducción aguda de la PA en este contexto (véase la sección 8.15).

El término «urgencia hipertensiva» se ha empleado para describir la HTA grave en pacientes que se presentan en el servicio de urgencias sin evidencia clínica de daño orgánico agudo<sup>405</sup>. Si bien estos pacientes requieren la reducción de la PA, normalmente no es necesario hospitalizarlos, y la reducción de la PA se logra mejor con medicación oral según el algoritmo de tratamiento farmacológico de la figura 4. No obstante, estos pacientes necesitan seguimiento ambulatorio urgente para confirmar que la PA está controlada.

Los aumentos agudos y muy pronunciados de la PA pueden haberse precipitado por la ingestión de sustancias simpaticomiméticas, como metanfetamina o cocaína, que pueden convertirse en emergencia hipertensiva si hay evidencia de daño orgánico agudo.

Hay que señalar que muchos pacientes con dolor agudo o angustia asistidos en el servicio de urgencias pueden sufrir una elevación aguda de la PA que vuelve a la normalidad una vez que desaparece el dolor o la angustia, sin que sea necesaria una intervención específica para reducir la PA.

La tabla 30 muestra el proceso diagnóstico para los pacientes con sospecha de emergencia hipertensiva.

### 8.3.1. Tratamiento agudo de las emergencias hipertensivas

Aparte de la reducción inmediata de la PA en el ictus, no hay estudios clínicos que hayan investigado diferentes estrategias terapéuticas para las emergencias hipertensivas. Las consideraciones más importantes para definir una estrategia de tratamiento son:

1. Establecer los órganos diana que están afectados, si requieren intervenciones específicas diferentes de la reducción de la PA y si existe una causa desencadenante para la elevación aguda de la PA que pueda afectar al plan de tratamiento (p. ej., embarazo).
2. El tiempo y la magnitud recomendados para que la reducción de la PA sea segura.
3. El tipo de tratamiento de reducción de la PA requerido. En cuanto al tratamiento farmacológico en una emergencia hipertensiva, la administración intravenosa de un fármaco con una vida media corta es ideal para adaptar la respuesta de la PA al tratamiento en un área hospitalaria de cuidados intermedios con disponibilidad de monitorización hemodinámica continua.

Los tratamientos farmacológicos recomendados para emergencias hipertensivas específicas<sup>398,406</sup> se enumeran en la tabla 31, y la tabla 32 muestra una gama más amplia de fármacos que se pueden emplear<sup>398</sup>. No se recomienda la reducción rápida y descontrolada de la PA porque puede llevar a complicaciones<sup>397</sup>.

Aunque para la mayoría de las emergencias hipertensivas se recomienda el tratamiento intravenoso, también es muy efectivo el tratamiento oral con IECA, ARA-II o BB en la HTA maligna, debido a que el sistema de la renina está activado por la isquemia renal. Deben emplearse dosis iniciales bajas porque estos pacientes pueden ser muy sensibles a estos fármacos, y el tratamiento debe administrarse en un hospital. Se puede consultar información más detallada sobre el tratamiento de las emergencias hipertensivas en la bibliografía<sup>398</sup>.

### 8.3.2. Pronóstico y seguimiento

La supervivencia de los pacientes que sufren una emergencia hipertensiva ha mejorado sustancialmente en las últimas décadas<sup>407</sup>, aunque estos pacientes siguen con un riesgo alto<sup>408,409</sup> y se debe evaluarlos en búsqueda de HTA secundaria (véase la sección 8.2). Tras el alta hospitalaria, cuando la PA alcance un nivel seguro y estable con tratamiento oral, se recomienda el seguimiento al menos 1 vez al mes hasta que se alcance el objetivo de PA óptimo y después el seguimiento a largo plazo en consulta especializada.

### 8.4. Hipertensión de bata blanca

Como se ha tratado en la sección 4, la HTA de bata blanca se define como una PA elevada en consulta, a pesar de valores normales fuera de consulta. La HTA de bata blanca puede estar presente en numerosas personas que tienen valores elevados de PA en consulta, hasta un máximo de HTA de grado 1, y en ancianos (>50%). Comparada con la normotensión, la HTA de bata blanca se asocia con un aumento de la prevalencia de factores dismetabólicos de riesgo y daño orgánico

**Tabla 31**

Emergencias hipertensivas que requieren la reducción inmediata de la PA con tratamiento farmacológico intravenoso

Presentación clínica	Plazos y objetivos de reducción de la PA	Tratamiento de primera línea	Tratamiento alternativo
HTA maligna con o sin insuficiencia renal aguda	Varias horas Reducir la PA media un 20-25%	Labetalol Nicardipino	Nitroprusiato Urapidil
Encefalopatía hipertensiva	Reducción inmediata de la PA media un 20-25%	Labetalol Nicardipino	Nitroprusiato
Evento coronario agudo	Reducción inmediata de la PAS a < 140 mmHg	Nitroglicerina Labetalol	Urapidil
Edema pulmonar cardiogénico agudo	Reducción inmediata de la PAS a < 140 mmHg	Nitroprusiato o nitroglicerina (con un diurético de asa)	Urapidil (con un diurético de asa)
Disección aórtica aguda	Reducción inmediata de la PAS a < 120 mmHg y la frecuencia cardíaca a < 60 lpm	Esmolol y nitroprusiato o nitroglicerina o nicardipino	Labetalol o metoprolol
Eclampsia y preeclampsia grave/HELLP	Reducción inmediata de la PAS a < 160 mmHg y la PAD a < 105 mmHg	Labetalol o nicardipino y sulfato de magnesio	Considerar el parto

HELLP: hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetas bajas; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.



**Tabla 32**

Tipos de fármacos, dosis y características del tratamiento de las emergencias hipertensivas

Fármaco	Inicio de la acción	Duración de la acción	Dosis	Contraindicaciones	Efectos adversos
Esmolol	1-2 min	10-30 min	0,5-1 mg/kg en bolo i.v.; 50-300 µg/kg/min en infusión i.v.	Bloqueo AV de segundo o tercer grado, insuficiencia cardiaca sistólica, asma, bradicardia	Bradicardia
Metoprolol	1-2 min	5-8 h	2,5-5 mg bolo i.v. a lo largo de 2 min; puede repetirse cada 5 min hasta una dosis máxima de 15 mg	Bloqueo AV de segundo o tercer grado, insuficiencia cardiaca sistólica, asma, bradicardia	Bradicardia
Labetalol	5-10 min	3-6 h	0,25-0,5 mg/kg en bolo i.v.; 2-4 mg/min en infusión hasta lograr el objetivo de PA, después reducir a 5-20 mg/h	Bloqueo AV de segundo o tercer grado, insuficiencia cardiaca sistólica, asma, bradicardia	Broncoconstricción, bradicardia fetal
Fenoldopam	5-15 min	30-60 min	0,1 µg/kg/min en infusión i.v., con incrementos de 0,05-0,1 µg/kg/min cada 15 min hasta lograr el objetivo de PA	Precaución en presencia de glaucoma	
Clevidipino	2-3 min	5-15 min	Infusión i.v. con 2 mg/h; aumentar cada 2 min con 2 mg/h hasta lograr el objetivo de PA		Cefalea, taquicardia refleja
Nicardipino	5-15 min	30-40 min	5-15 mg/h en infusión i.v., iniciar con una dosis de 5 mg/h, aumentar cada 15-30 min con 2,5 mg hasta lograr el objetivo de PA; después, reducir a 3 mg/h	Insuficiencia hepática	Cefalea, taquicardia refleja
Nitroglicerina	1-5 min	3-5 min	5-200 µg/min en infusión i.v., aumento de 5 µg/min cada 5 min		Cefalea, taquicardia refleja
Nitroprusiato	Inmediato	1-2 min	0,3-10 µg/kg/min en infusión i.v., aumento de 0,5 µg/kg/min cada 5 min hasta lograr objetivo de PA	Insuficiencia hepática o renal (contraindicación relativa)	Intoxicación por cianuro
Enalaprilato	5-15 min	4-6 h	0,625-1,25 mg en bolo i.v.	Antecedente de angioedema	
Urapidil	3-5 min	4-6 h	12,5-25 mg en inyección; 5-40 mg/h en infusión continua		
Clonidina	30 min	4-6 h	150-300 µg i.v. durante 5-10 min		Sedación, HTA de rebote
Fentolamina	1-2 min	10-30 min	0,5-1 mg/kg en inyección o 50-300 µg/kg/min en infusión i.v.		Taquiarritmias, dolor torácico

AV: auriculoventricular; HTA: hipertensión arterial; i.v.: intravenoso; PA: presión arterial.

asintomático. También se asocia con un mayor riesgo de DM2 e HTA persistente, así como con un aumento del riesgo total de complicaciones CV<sup>68,410-412</sup>. Para los pacientes con HTA de bata blanca, se recomienda realizar una evaluación metódica del perfil de riesgo CV que incluya la búsqueda de daño orgánico. La PA en consulta y fuera de ella (ambulatoria y domiciliaria) debe medirse con frecuencia, al menos cada 2 años. Se debe considerar las intervenciones en el estilo de vida para reducir el riesgo CV elevado<sup>85,86,89</sup>.

No se ha resuelto la cuestión de si los pacientes con HTA de bata blanca deben recibir tratamiento antihipertensivo. En estos pacientes, se ha demostrado que los fármacos antihipertensivos reducen la PA en consulta de manera efectiva y persistente, pero sin una reducción concomitante (e incluso un pequeño incremento) de la PA ambulatoria<sup>413,414</sup>. No se ha investigado en estudios con suficiente potencia estadística si estos cambios en la PA tienen un efecto de protección CV, y esta cuestión sigue sin respuesta. No obstante, hay que tener en cuenta que las personas con HTA de bata blanca han estado bien representadas en los estudios que documentaron el efecto protector del tratamiento antihipertensivo<sup>415</sup>, particularmente en los estudios sobre entidades en las que la HTA de bata blanca es más común, como la HTA de grado 1 y la HTA en pacientes mayores. En un reciente análisis del subgrupo de pacientes ancianos del estudio HYVET, se halló HTA de bata blanca en el 55% de la población del estudio<sup>416</sup>. Por lo tanto, no puede descartarse definitivamente el tratamiento antihipertensivo para los pacientes con HTA de bata blanca y se puede considerar especialmente para los pacientes con HTA de bata blanca y un perfil de riesgo CV alto, como los que tienen daño orgánico causado por HTA, un incierto patrón normal de PA fuera de consulta (MAPA

normal pero no la domiciliaria o viceversa) o una elevación persistente de la PA en consultas repetidas<sup>417-420</sup>. No se ha comunicado un exceso de riesgo CV en pacientes cuya HTA de bata blanca resulta de una normalización de la PA solo fuera de la consulta y dependiente de tratamiento<sup>418,421</sup>. Así, queda por determinar si esta entidad mejoraría con la intensificación del régimen de tratamiento en curso para alcanzar también la normalización de la PA en consulta.

## 8.5. Hipertensión enmascarada

Como se mencionó en la sección 4.7.2, la HTA enmascarada es la que se encuentra en individuos cuya PA es normal en consulta pero está elevada en las mediciones ambulatorias. Estas personas tienen normalmente factores dismetabólicos de riesgo y daño orgánico asintomático significativamente más a menudo que los verdaderos normotensos<sup>93,410-412,422</sup>. El diagnóstico de la HTA enmascarada constituye un reto, ya que en la mayoría de los programas de cribado de la HTA la PA se mide en consulta, y en estas personas resulta normal. La HTA enmascarada es más común en jóvenes que en mayores y en personas con valores de PA en consulta cercanos al umbral de la HTA (130-139/80-89 mmHg). No es común en personas con PA en consulta < 130/80 mmHg. La HTA enmascarada suele evolucionar a HTA persistente y se asocia con mayor frecuencia de aparición de DM2 y con la presencia de daño orgánico. El riesgo a largo plazo de morbimortalidad CV se acerca al de la HTA persistente<sup>68,81,93,95,423</sup>. Los pacientes con HTA enmascarada deben someterse a una evaluación rigurosa de su perfil de riesgo CV. Es preciso monitorizar periódicamente los factores de riesgo CV, incluido el daño orgánico e, idealmente, la PA con MAPA

y AMPA. Los pacientes deben recibir asesoramiento sobre los factores que contribuyen a la elevación de la PA fuera de consulta (p. ej., dejar de fumar) y se deben implementar intervenciones en el estilo de vida para mejorar las cifras de PA fuera de consulta. No se ha estudiado el impacto del tratamiento farmacológico antihipertensivo en las variables CV de las personas con HTA enmascarada. No obstante, debe considerarse el tratamiento para reducir la PA, ya que estos pacientes tienen un riesgo CV alto, suelen presentar daño orgánico y la asociación de la elevación de la PA ambulatoria con un pronóstico adverso está ampliamente documentada<sup>68,74</sup>.

## 8.6. Hipertensión enmascarada no controlada

Esta entidad ocurre en algunos pacientes tratados en los que la PA medida en consulta parece controlada según los objetivos recomendados, pero en las mediciones fuera de consulta (MAPA o AMPA) está elevada y, por lo tanto, no controlada<sup>84</sup>. Estudios basados en registros realizados en España indican que la incidencia de la HTA enmascarada no controlada es del 30% de los pacientes hipertensos tratados<sup>84</sup>, es más frecuente en presencia de comorbilidades como la diabetes y la ERC y en los pacientes con el riesgo más alto. La HTA enmascarada no controlada se debía más a una falta de control de la PA nocturna que de la diurna según las mediciones ambulatorias. Actualmente no hay datos de estudios clínicos sobre pacientes con esta entidad; sin embargo, teniendo en cuenta su alto riesgo CV, se puede considerar la intensificación del tratamiento antihipertensivo para lograr el control de la PA en consulta y ambulatoria<sup>84</sup>.

### Tratamiento de la HTA de bata blanca y la HTA enmascarada

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
<i>Tratamiento de la HTA de bata blanca</i>		
Para los pacientes con HTA de bata blanca, se recomiendan las intervenciones en el estilo de vida con el objetivo de reducir el riesgo CV y el seguimiento regular con monitorización periódica de la PA fuera de consulta	I	C
Para los pacientes con HTA de bata blanca:	IIb	C
• Puede considerarse el tratamiento farmacológico para los pacientes con evidencia de daño orgánico o con riesgo CV alto o muy alto	III	C
• No está indicado el tratamiento farmacológico sistemático		
<i>Tratamiento de la HTA enmascarada</i>		
Para la HTA enmascarada se recomiendan las intervenciones en el estilo de vida para reducir el riesgo CV, con seguimiento regular que incluya la monitorización periódica de la PA fuera de consulta	I	C
Debe considerarse el tratamiento farmacológico antihipertensivo para la HTA enmascarada para normalizar la PA fuera de consulta, dada la importancia pronóstica de la elevación de la PA fuera de consulta	IIa	C
Debe considerarse el aumento gradual del tratamiento antihipertensivo de los pacientes tratados cuya PA fuera de consulta no esté controlada (HTA enmascarada no controlada), debido al alto riesgo CV de estos pacientes	IIa	C

CV: cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

## 8.7. Hipertensión en adultos jóvenes (< 50 años)

La prevalencia de la HTA aumenta con la edad. En todas las franjas etarias, la HTA se debe a hipertensión sistólica; no obstante, las elevaciones de la PAD y la hipertensión diastólica aislada, cuando ocurren, son más comunes en los pacientes jóvenes que en los mayores<sup>211</sup>. Hay más probabilidades de detectar HTA secundaria en pacientes jóvenes (< 50 años), pues la prevalencia de esta entidad puede llegar al 10% de ellos y se debe tener en consideración, especialmente en los pacientes

con HTA más grave (véase la sección 3). Todos los adultos jóvenes con HTA de grado  $\geq 2$  deben recibir consejos sobre el estilo de vida y tratamiento farmacológico, así como los adultos jóvenes con HTA de grado 1 y alto riesgo (daño orgánico por HTA, ECV, diabetes o ERC, o pacientes con alto riesgo CV, aunque el de los adultos jóvenes a menudo se subestima en las proyecciones a 10 años)<sup>35</sup>.

Hay controversia sobre si los adultos jóvenes con HTA de grado 1 no complicada deben recibir tratamiento, debido a la dificultad obvia de realizar estudios clínicos convencionales en esta población, que implica esperar muchos años para obtener resultados<sup>424</sup>. No hay duda de que el tratamiento de la HTA de grado 1 para pacientes mayores, incluso con riesgo bajo o moderado, reduce la morbimortalidad CV<sup>425</sup>. Además, estudios epidemiológicos a largo plazo han demostrado una relación clara entre la PA y el riesgo a largo plazo de complicaciones CV y mortalidad en adultos jóvenes con valores de PA > 130/80 mmHg<sup>424,426</sup>. Por otra parte, el inicio temprano del tratamiento<sup>23</sup> puede prevenir la HTA más grave<sup>427</sup> y la aparición de daño orgánico, que puede no ser completamente reversible con un tratamiento más tardío. Por lo tanto, y a pesar de la falta de evidencia de ECA sobre los beneficios del tratamiento antihipertensivo para los adultos jóvenes con HTA de grado 1 no complicada, puede ser prudente administrar medicación hipotensora. Cuando se tome la decisión de no ofrecer tratamiento o este sea rechazado, se debe prescribir cambios en el estilo de vida, y es esencial el seguimiento a largo plazo, ya que la PA aumentará invariablemente. Para los pacientes jóvenes con HTA en tratamiento antihipertensivo, debe reducirse la PA en consulta a  $\leq 130/80$  mmHg, si el tratamiento se tolera bien. Deben considerarse otras intervenciones, como la administración de estatinas o tratamiento antiagregante, para pacientes con alto riesgo (véase la sección 7.2.5).

## 8.7.1. Hipertensión sistólica aislada en jóvenes

Algunas personas jóvenes y sanas, especialmente hombres, pueden presentar HTA aislada de grado 1 (PAS braquial  $\geq 140$ -159 mmHg y PAD normal < 90 mmHg) que puede estar asociada con una PAS aórtica central normal debido a una excesiva amplificación de la presión sistólica periférica<sup>428</sup>. No está claro si la HTA sistólica aislada en el contexto de una presión aórtica central normal es benigna. Un análisis reciente de los datos prospectivos del *Chicago Heart Association Detection Project* mostró que los hombres jóvenes con HTA sistólica aislada tenían un riesgo CV similar al de individuos con PA normal-alta y que la HTA sistólica aislada en los jóvenes estaba estrechamente relacionada con el hábito de fumar<sup>429</sup>. Según la evidencia disponible, estos individuos jóvenes deben recibir recomendaciones sobre cambios en el estilo de vida (particularmente el abandono del hábito tabáquico); no está claro si deben recibir tratamiento farmacológico, pero requieren seguimiento a largo plazo, ya que un gran número contraerá HTA persistente<sup>430</sup>.

## 8.8. Hipertensión en pacientes mayores ( $\geq 65$ años)

La prevalencia de la HTA aumenta con la edad y alcanza un ~60% pasados los 60 años y un ~75% pasados los 75. Para el propósito de esta guía, se define como «mayor» a la persona de edad  $\geq 65$  años y como «anciano», a la de 80 o más.

Durante muchos años, la edad avanzada fue una barrera para el tratamiento de la HTA, debido a problemas relacionados con la posible mala tolerancia al tratamiento e incluso con efectos perjudiciales de las intervenciones para reducir la PA en personas cuyos mecanismos para conservar la homeostasis de la PA y la perfusión de órganos vitales podría estar disminuida. Este enfoque no es adecuado, ya que, según la evidencia de ECA, el tratamiento antihipertensivo de los pacientes mayores y ancianos reduce sustancialmente el riesgo de morbimortalidad CV y la mortalidad por todas las causas (véase la sección 7)<sup>220,431</sup>. Además, se ha observado que el tratamiento, en términos generales, se tolera bien. No obstante, en estos pacientes son

más frecuentes las comorbilidades, como deterioro renal, enfermedad vascular aterosclerótica e hipotensión postural, que pueden empeorar con el tratamiento hipotensor. Los pacientes mayores suelen recibir tratamiento con otros fármacos que podrían interactuar negativamente con los empleados para controlar la PA. Otra consideración importante es que los estudios clínicos no han incluido a pacientes muy frágiles, dependientes o con hipotensión postural, por lo que no es seguro en qué medida estos pacientes pueden beneficiarse del tratamiento antihipertensivo en el contexto de sus comorbilidades y su esperanza de vida reducida. Por lo tanto, el tratamiento para los pacientes mayores presenta más dificultades que para los más jóvenes; en las decisiones sobre el tratamiento, se debe tener en cuenta el estado clínico del paciente, los tratamientos concomitantes y la fragilidad. Dicho esto, la edad por sí sola no debe ser una barrera para el tratamiento, porque la PA elevada es un importante factor de riesgo, incluso a edades muy avanzadas. Además, un reciente estudio de una cohorte de pacientes mayores de la población general (que por lo tanto incluye a pacientes frágiles) ha mostrado que una mejor adherencia al tratamiento antihipertensivo se asocia con una reducción del riesgo de morbimortalidad CV, incluso en los mayores de 85 años (media de edad, 90 años)<sup>432</sup>.

Se recomienda que los pacientes mayores reciban tratamiento según el algoritmo presentado en la sección 7. Para los pacientes ancianos podría ser más apropiado comenzar con monoterapia. Cuando se administre tratamiento combinado a pacientes mayores, se recomienda iniciar el tratamiento con las dosis más bajas disponibles. En todos los pacientes mayores, y especialmente en los ancianos o muy frágiles, se debe buscar una posible hipotensión postural y revisar mediante MAPA los posibles síntomas de episodios hipotensivos. Excepto cuando lo requieran enfermedades concomitantes, debe evitarse el uso de diuréticos de asa y bloqueadores alfa por su asociación con lesiones por caídas<sup>433,434</sup>. Debe vigilarse frecuentemente la función renal para detectar aumentos de creatinina sérica y reducciones de la TFGe relacionadas con la reducción de la perfusión renal producida por el tratamiento antihipertensivo. Con tratamiento, la PAS debe bajar a 130-139 mmHg y la PAD, a < 80 mmHg, si se tolera. Deben evitarse valores de PAS tratada < 130 mmHg. Un aspecto clave al tratar a pacientes mayores, y especialmente los ancianos, es la vigilancia estrecha para detectar efectos adversos o problemas de tolerancia, teniendo en cuenta que estos pueden ser más frecuentes que los observados en ECA, pues en estos la experiencia médica específica y la estrecha supervisión de los pacientes podría minimizar los efectos adversos y los problemas de tolerancia.

Una importante consideración es que los pacientes mayores frágiles y dependientes, incluidos los pacientes con hipotensión ortostática, han sido excluidos de los ECA. El estudio SPRINT mostró que los beneficios del tratamiento hipotensor podían extenderse a los pacientes reclutados que se encontraban en el extremo de mayor fragilidad en el espectro, como aquellos con velocidad de marcha disminuida<sup>215</sup>. Esto indica que el beneficio del tratamiento no se limitaría a los pacientes mayores con buena forma física e independientes, aunque está por determinar en qué medida el tratamiento antihipertensivo beneficia a los pacientes muy frágiles<sup>214</sup> o institucionalizados. En algunos pacientes, las cifras de PA más bajas que se pueden alcanzar podrían ser mayores que las recomendadas, pero cualquier reducción de la PA probablemente sea beneficiosa y se asocia con una reducción del riesgo de complicaciones CV graves (especialmente ictus e insuficiencia cardíaca) y mortalidad.

## 8.9. Mujeres, embarazo, anticoncepción oral y terapia de sustitución hormonal

### 8.9.1. Hipertensión y embarazo

Las alteraciones hipertensivas durante el embarazo afectan a un 5-10% de las embarazadas y siguen siendo una causa importante de

morbimortalidad materna, fetal y neonatal en todo el mundo. Entre los riesgos para la madre, se encuentran el desprendimiento de placenta, la insuficiencia multiorgánica y la coagulación intravascular diseminada. El feto tiene alto riesgo de retraso del crecimiento intrauterino (el 25% de los casos de preeclampsia), nacimiento prematuro (el 27% de los casos de preeclampsia) y muerte intrauterina (el 4% de los casos de preeclampsia)<sup>435</sup>.

#### 8.9.1.1. Definición y clasificación de la hipertensión durante el embarazo

La definición de HTA durante el embarazo se basa en la medición de la PA en consulta con valores de PAS  $\geq 140$  mmHg o PAD  $\geq 90$  mmHg<sup>436,437</sup> y se clasifica como leve (140-159/90-109 mmHg) o grave ( $\geq 160/110$  mmHg), a diferencia de la clasificación convencional de la HTA.

La HTA durante el embarazo no es una entidad única e incluye:

- HTA preexistente: precede al embarazo o se desarrolla antes de la semana 20 de gestación, normalmente persiste más de 6 semanas después del parto y puede estar asociada con proteinuria.
- HTA gestacional: se desarrolla después de la semana 20 de gestación y normalmente se resuelve durante las primeras 6 semanas después del parto.
- HTA preexistente a la que se superpone HTA gestacional con proteinuria.
- Preeclampsia: HTA gestacional con proteinuria significativa (CAC > 0,3 g/24 h o  $\geq 30$  mg/mmol). Ocurre más frecuentemente en el primer embarazo, el embarazo múltiple, el embarazo molar, el síndrome antifosfolipídico con HTA preexistente, la enfermedad renal o la diabetes. A menudo se asocia con retraso del crecimiento intrauterino debido a disfunción placentaria y es una causa común de nacimiento prematuro<sup>438</sup>. El parto es la única opción de tratamiento curativo para la preeclampsia. Debido a que la proteinuria puede ser una manifestación tardía de la preeclampsia, se debe sospechar cuando la HTA *de novo* se acompañe de cefalea, alteraciones visuales, dolor abdominal o pruebas de laboratorio anómalas, especialmente concentraciones plaquetarias bajas o función hepática anormal.
- HTA prenatal inclasificable: este término se usa cuando se mide por primera vez la PA después de la semana 20 de gestación y no se puede determinar la preexistencia de HTA. La evaluación a las 6 semanas del parto ayudará de distinguir la HTA preexistente de la HTA gestacional.

#### 8.9.1.2. Medición de la presión arterial durante el embarazo

Durante el embarazo, la PA debe medirse con la paciente sentada (o en decúbito lateral izquierdo durante el parto), con un manguito del tamaño apropiado colocado al nivel del corazón y registrando la PAD en la quinta fase de Korotkoff. La auscultación manual sigue siendo la técnica preferida para la medición de la PA durante el embarazo, ya que los dispositivos automáticos suelen registrar valores de PA más bajos y no son fiables en la preeclampsia grave. Se debe emplear solo dispositivos validados para la medición de la PA durante el embarazo<sup>439</sup>. La MAPA es superior a la medición en consulta para la predicción de resultados<sup>440</sup>. Los dispositivos de MAPA recomendados para la medición de la PA durante el embarazo son más precisos que los utilizados en consulta o en domicilio (AMPA). La medición con MAPA ayuda a evitar el tratamiento innecesario de la HTA de bata blanca y es útil para tratar a las embarazadas con alto riesgo e hipertensión o con diabetes o nefropatía diabética o hipertensiva.

#### 8.9.1.3. Investigación de la hipertensión durante el embarazo

Las pruebas básicas de laboratorio recomendadas para la monitorización de las hipertensas embarazadas incluyen análisis de orina,

recuento sanguíneo, hematocrito, enzimas hepáticas, creatinina sérica y ácido úrico sérico (que aparece aumentado en la preeclampsia clínicamente manifiesta). La hiperuricemia en embarazos con HTA identifica a las mujeres con un aumento del riesgo de resultados adversos para la madre y el feto<sup>441</sup>.

En todas las embarazadas se debe determinar la proteinuria en la fase temprana del embarazo para detectar enfermedad renal preexistente y en la segunda parte del embarazo para el cribado de preeclampsia. Una tira reactiva de orina  $\geq 1+$  requiere la pronta evaluación del CAC en una muestra de orina y una concentración  $< 30$  mg/mmol permite descartar la proteinuria en el embarazo<sup>442</sup>.

Además de las pruebas básicas de laboratorio, pueden considerarse los siguientes estudios:

- Ecografía renal y abdominal (glándulas adrenales) y determinación de metanefrina fraccionada plasmática o urinaria para las embarazadas con antecedentes que indiquen feocromocitoma.
- Ecografía Doppler de arterias uterinas (realizada después de la semana 20 de gestación) para detectar a las mujeres con riesgo de HTA gestacional, preeclampsia y retraso del crecimiento intrauterino<sup>443</sup>.
- Un cociente de tirosinasa soluble de tipo fms:factor de crecimiento placentario (sFIT-1/PIGF)  $\leq 38$  puede descartar que vaya a producirse preeclampsia en la siguiente semana cuando haya sospecha clínica<sup>444</sup>.

#### 8.9.1.4. Prevención de la hipertensión y la preeclampsia

Las mujeres con riesgo moderado o alto de preeclampsia deben recibir ácido acetilsalicílico 100-150 mg/día entre las semanas 12-36 de la gestación<sup>445</sup>. Entre los factores de alto riesgo de preeclampsia, están:

- La enfermedad hipertensiva durante un embarazo anterior.
- La ERC.
- Una enfermedad autoinmunitaria, como lupus sistémico eritematoso o síndrome antifosfolípido.
- La DM1 y la DM2.
- La HTA crónica.

El riesgo moderado de preeclampsia incluye 1 o más de los siguientes factores de riesgo:

- Primer embarazo.
- Edad  $\geq 40$  años.
- Intervalo entre embarazos  $> 10$  años.
- IMC  $\geq 35$  en la primera consulta.
- Antecedente familiar de preeclampsia.
- Embarazo múltiple.

#### 8.9.1.5. Tratamiento clínico de la hipertensión durante el embarazo

*HTA leve durante el embarazo (PA 140-159/90-109 mmHg).* El objetivo del tratamiento farmacológico durante el embarazo es reducir el riesgo de la madre, pero los fármacos seleccionados también deben ser seguros para el feto. Los beneficios para la madre y el feto del tratamiento farmacológico en la HTA durante el embarazo no se han estudiado ampliamente y los datos más rigurosos disponibles son de un estudio sobre el uso de alfametildopa realizado hace 40 años<sup>446-448</sup>. Un estudio posterior que comparó un mayor control de la PA frente a un menor control durante el embarazo no mostró diferencias en el riesgo de eventos adversos perinatales ni en las complicaciones graves para la madre. Sin embargo, un análisis secundario de los datos indicó que un control de la PA más estricto podría reducir el riesgo de una HTA más grave y preeclampsia<sup>446</sup>.

La mayoría de las mujeres con HTA preexistente y función renal normal no avanzarán a una HTA más grave y tienen un riesgo bajo de com-

plicaciones durante el embarazo. De hecho, algunas de estas pacientes pueden suspender la medicación en la primera mitad de la gestación debido a la caída fisiológica de la PA. A pesar de la escasez de evidencia, las guías europeas<sup>17,449,450</sup> recomiendan el inicio del tratamiento:

1. A todas las mujeres con elevaciones persistentes de la PA  $\geq 150/95$  mmHg.
2. A las mujeres con HTA gestacional (con/sin proteinuria), HTA preexistente con superposición de HTA gestacional o HTA con daño orgánico subclínico, cuando la PA sea  $> 140/90$  mmHg.

Las mujeres con HTA preexistente pueden continuar su tratamiento antihipertensivo, pero los IECA, los ARA-II y los inhibidores directos de la renina está contraindicados debido a efectos adversos fetales y neonatales. Los fármacos de elección son la metildopa, el labetalol y los BCC. Los BB pueden inducir bradicardia fetal, por lo que, si se administran, se debe seleccionar cuidadosamente el tipo y la dosis y evitar el uso de atenolol. Generalmente no se requiere tratamiento diurético porque el volumen plasmático está reducido en las mujeres afectadas de preeclampsia.

No hay datos para definir el objetivo óptimo del tratamiento de la PA para mujeres embarazadas. No obstante, por razones pragmáticas, si se inicia el tratamiento es importante establecer sus objetivos para calibrar la intensidad del tratamiento. Se ha propuesto un objetivo de tratamiento para la PA  $< 140/90$  mmHg para las embarazadas que reciben tratamiento antihipertensivo.

*HTA grave durante el embarazo ( $\geq 160/110$  mmHg).* No se ha establecido una definición para la HTA grave y los valores de PA varían entre 160 y 180 mmHg/ $> 110$  mmHg. El Grupo de Trabajo de la GPC ESC 2018 sobre ECV durante el embarazo<sup>435</sup> considera una PAS  $\geq 170$  mmHg o una PAD  $\geq 110$  mmHg una emergencia hipertensiva en mujeres embarazadas, a las que se debe ingresar inmediatamente para tratamiento. La elección de los fármacos antihipertensivos y la vía de administración dependen del tiempo estimado hasta el parto. Debe iniciarse tratamiento farmacológico con labetalol i.v., metildopa oral o un BCC. La hidralazina i.v. ya no es el fármaco de elección y se asocia con más efectos adversos perinatales que otros fármacos<sup>451</sup>; no obstante, todavía se usa cuando otros regímenes de tratamiento no logran un control adecuado de la PA. También puede considerarse la administración de urapidil i.v.

En las crisis hipertensivas, es decir, en pacientes con eclampsia o preeclampsia grave (con o sin hemólisis, enzimas hepáticas elevadas o concentraciones plaquetarias bajas), la hospitalización y el tratamiento de reducción de la PA son esenciales, además de considerarse el parto cuando el estado de la madre se haya estabilizado<sup>435</sup>. Se recomienda la administración i.v. de sulfato de magnesio para la prevención de la eclampsia y el tratamiento de los ataques. Hay consenso sobre la reducción de la PA a  $< 160/105$  mmHg para prevenir complicaciones hipertensivas agudas de la madre. El labetalol y la nicardipina se han demostrado seguros y efectivos para el tratamiento de la preeclampsia grave cuando sea necesario el tratamiento i.v. para la reducción de la PA<sup>452</sup>. En ambos casos es necesario monitorizar la frecuencia cardíaca del feto. Para prevenir la bradicardia fetal, la dosis acumulada de labetalol no debe exceder los 800 mg/24 h. El nitroprusiato de sodio i.v. está contraindicado durante el embarazo por el aumento de riesgo de envenenamiento del feto por cianuro. El fármaco de elección cuando la preeclampsia se asocia con edema pulmonar es la nitroglicerina (gliceril trinitrato) en infusión i.v. de 5  $\mu$ g/min, con aumento gradual cada 3-5 min hasta una dosis máxima de 100  $\mu$ g/min.

El parto está indicado: *a)* de urgencia en la preeclampsia con alteraciones visuales o hemostáticas, y *b)* a las 37 semanas en mujeres asintomáticas<sup>453</sup>.

*Presión arterial posparto.* La HTA posparto es común durante la primera semana. Los fármacos recomendados se deben usar según el



algoritmo de tratamiento de la HTA de la figura 4, con las siguientes excepciones: *a)* debe evitarse el uso de metildopa por el riesgo de depresión posparto, y *b)* el tratamiento durante la lactancia requiere consideraciones adicionales.

### 8.9.1.6. Hipertensión y lactancia

Todos los fármacos antihipertensivos del tratamiento de la madre lactante se excretan en la leche materna. La mayoría están presentes en concentraciones muy bajas, a excepción del propranolol y el nifedipino, que tienen concentraciones en la leche materna similares a las plasmáticas de la madre. Es importante consultar la información sobre fármacos cuando se prescriban a mujeres lactantes.

### 8.9.1.7. Riesgo de recurrencia de trastornos hipertensivos en embarazos posteriores

Las mujeres que sufren HTA en su primer embarazo tienen mayor riesgo en embarazos posteriores. Cuanto más temprana sea la aparición de HTA en el primer embarazo, mayor es el riesgo en un nuevo embarazo.

### 8.9.1.8. Consecuencias cardiovasculares a largo plazo de la hipertensión gestacional

Las mujeres que sufren HTA gestacional o preeclampsia tienen más riesgo de HTA, ictus y cardiopatía isquémica a lo largo de la edad adulta<sup>454,455</sup>. Las modificaciones del estilo de vida están indicadas para reducir el riesgo CV materno en el futuro, por lo que se recomienda el control de la PA y los factores metabólicos de riesgo en atención primaria para estas pacientes.

Para más información, consulte la guía sobre el tratamiento de las ECV durante el embarazo<sup>435</sup>.

## 8.9.2. Anticonceptivos orales e hipertensión

El uso de anticonceptivos orales que combinan estrógenos y progesteronas se asocia con un aumento de la PA pequeño pero significativo y con aparición de HTA en el 5% de las usuarias<sup>456,457</sup>. La PA normalmente disminuye tras suspender la anticoncepción oral, por lo que es preciso monitorizar la PA antes y durante el tratamiento anti-

conceptivo oral. El aumento de la PA parece estar relacionado con los estrógenos y es menos probable con anticonceptivos que solo contienen progesterona. Estudios más antiguos demostraron que existe una asociación de la anticoncepción oral con la trombosis venosa y la tromboembolia venosa, y en menor grado con el IM (especialmente con hábito tabáquico concomitante) y el ictus<sup>458</sup>. En estudios más recientes sobre anticonceptivos orales de nueva generación, los resultados han sido contradictorios. Por lo tanto, el uso de anticonceptivos orales dependerá del riesgo-beneficio de cada paciente individual. Los cambios de la PA deben evaluarse con mediciones de seguimiento<sup>459</sup>. Se debe valorar los factores de riesgo CV concomitantes (p. ej., antecedentes de tabaquismo) y no se recomienda el uso de anticonceptivos orales en caso de valores de PA elevados. Se debe ofrecer a estas pacientes métodos de anticoncepción alternativos. La suspensión de los anticonceptivos orales que combinan estrógenos con progestinas en mujeres con HTA puede mejorar el control de la PA<sup>460</sup>.

## 8.9.3. Terapia de sustitución hormonal e hipertensión

Hace tiempo que unos estudios transversales establecieron que la menopausia duplica el riesgo de HTA, incluso tras el ajuste por factores como la edad y el IMC<sup>461</sup>. Aunque la terapia de sustitución hormonal contiene estrógenos, no hay evidencia convincente de que se asocie con aumentos de la PA significativos en mujeres menopáusicas normotensas ni con elevaciones adicionales de la PA en mujeres menopáusicas hipertensas<sup>462</sup>. No se debe emplear la terapia de sustitución hormonal o moduladores selectivos de los receptores de estrógenos para la prevención primaria o secundaria de la ECV. En resumen, la evidencia actual indica que el uso de la terapia de sustitución hormonal no se asocia con un aumento de la PA. Además, no está contraindicada para mujeres con HTA, que podrían tomar este tratamiento siempre que la PA esté controlada con medicación antihipertensiva.

## 8.10. Hipertensión en distintos grupos étnicos

La HTA es más prevalente en la población negra que en otras poblaciones que viven en Europa<sup>463</sup>, de modo similar a lo comunicado en Estados Unidos<sup>464</sup>. Al igual que la población europea caucásica, la población negra europea es de naturaleza heterogénea<sup>463</sup>, aunque en la mayoría de los países europeos el grupo étnico más grande tiene su

### Tratamiento de la HTA durante el embarazo

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Para las mujeres con HTA gestacional, HTA preexistente a la que se superpone HTA gestacional o con HTA y daño orgánico subclínico o sintomático, se recomienda el tratamiento farmacológico cuando la PAS sea $\geq$ 140 mmHg o la PAD sea $\geq$ 90 mmHg	I	C
En los demás casos, se recomienda instaurar tratamiento farmacológico cuando la PAS sea $\geq$ 150 mmHg o la PAD sea $\geq$ 95 mmHg	I	C
La metildopa, el labetalol y los BCC son los fármacos de elección para el tratamiento de la HTA durante el embarazo <sup>447,448</sup>	I	B (metildopa)
	I	C (labetalol o BCC)
No se recomienda el uso de IECA, ARA-II o inhibidores directos de la renina durante el embarazo	III	C
Para las embarazadas, una PAS $\geq$ 170 mmHg o una PAD $\geq$ 110 es una emergencia hipertensiva que requiere ingreso hospitalario	I	C
En la HTA grave se recomienda el tratamiento con labetalol i.v., metildopa oral o nifedipino	I	C
El tratamiento recomendado para las crisis hipertensivas es labetalol o nicardipino i.v. y magnesio	I	C
En la preeclampsia asociada con edema pulmonar, se recomienda la infusión i.v. de nitroglicerina	I	C
Para las mujeres con HTA gestacional o preeclampsia leve, se recomienda el parto a las 37 semanas <sup>453</sup>	I	B
Se recomienda adelantar el parto en la preeclampsia con condiciones adversas, como alteraciones visuales y trastornos hemostáticos	I	C

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; BCC: bloqueadores de los canales del calcio; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; i.v.: intravenoso; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.



origen en el África subsahariana<sup>463</sup>. La epidemiología, el diagnóstico y el tratamiento de la HTA se han estudiado ampliamente en pacientes afroamericanos<sup>464</sup>, mientras que en Europa los datos sobre la población negra son escasos y es necesario hacer extrapolaciones de la estadounidense. No obstante, la extrapolación de los datos requiere especial atención, ya que existen diferencias entre las poblaciones afroamericana y negra europea, especialmente respecto al estatus económico, el riesgo CV<sup>465,466</sup> y la respuesta al tratamiento farmacológico antihipertensivo<sup>467</sup>. El daño orgánico causado por HTA y las complicaciones CV y renales son más frecuentes y graves en los pacientes negros comparados con los blancos de igual edad y cualquier nivel de PA<sup>464</sup>. Los pacientes negros hipertensos muestran similar reducción proporcional de las complicaciones CV y renales como respuesta al tratamiento de reducción de la PA que los pacientes blancos, con algunas diferencias en las modalidades de tratamiento. Para lograr la reducción y el control de la PA, la restricción de sal tiene mayor importancia para los pacientes negros, en quienes puede lograr mayores reducciones de la PA y una mayor eficacia del tratamiento farmacológico<sup>468</sup>. En los pacientes negros hipertensos, la respuesta a la monoterapia con un bloqueador del SRA es reducida, mientras que es mejor con la combinación de un diurético tiazídico o un análogo tiazídico más un BCC<sup>316,469,470</sup>, que pueden combinarse para los pacientes negros, o con un bloqueador del SRA, con lo que aumenta su eficacia. El angioedema se asocia más frecuentemente con IECA en pacientes negros, por lo que es preferible el uso de ARA-II para esta población. A pesar de algunos progresos en los últimos años, los datos sobre la prevalencia, el tratamiento y el control de la HTA en pacientes negros europeos (y en otras poblaciones de inmigrantes, como los procedentes del sur asiático) aún son escasos<sup>463,471</sup>, por lo que es un campo importante de futuros estudios. No hay evidencia de que la respuesta de la PA al tratamiento en otros grupos étnicos sea diferente de la observada en la población general europea.

#### Tratamiento de la HTA para distintos grupos étnicos

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Se recomienda iniciar el tratamiento con una combinación de 2 fármacos, normalmente en una única píldora, para la mayoría de los pacientes de raza negra <sup>c</sup>	I	C
Para los pacientes de raza negra, el tratamiento antihipertensivo inicial debe incluir un diurético o un BCC, en combinación o con un bloqueador del SRA <sup>d,316,469</sup>	I	B
Para otros grupos étnicos, el tratamiento antihipertensivo puede basarse en el algoritmo central de tratamiento (véase la figura 4)	IIB	C

©ESC/ESH 2018

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; BCC: bloqueadores de los canales del calcio; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; PA: presión arterial; SRA: sistema renina-angiotensina.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>Excepto en pacientes con HTA de grado 1 o mayores frágiles, para quienes el tratamiento inicial con un solo fármaco puede ser más conveniente.

<sup>d</sup>El angioedema es más frecuente con IECA, por lo que puede ser preferible el uso de ARA-II.

### 8.11. Hipertensión y diabetes mellitus

La PA alta es una característica común de la DM1 y especialmente de la DM2. Además, la HTA enmascarada y la escasa caída de la PA nocturna no son infrecuentes en los diabéticos<sup>472</sup>. La MAPA de 24 h de pacientes diabéticos aparentemente normotensos puede ser un instrumento diagnóstico útil, particularmente para pacientes con daño orgánico. Existen bastantes pruebas de los beneficios de reducir la PA de los pacientes diabéticos para reducir las complicaciones macrovasculares y microvasculares y la mortalidad. Los beneficios del trata-

miento hipotensor para los diabéticos también incluyen una reducción significativa de la incidencia de enfermedad renal terminal<sup>231,235</sup>, retinopatía<sup>1</sup> y albuminuria<sup>1</sup>. La neuropatía diabética nunca se ha incluido como variable en los estudios clínicos sobre el tratamiento para reducir la PA.

Cuando se considere el tratamiento de la HTA, es importante descartar una posible hipotensión postural significativa, que puede ser pronunciada en los diabéticos a causa de la neuropatía autonómica<sup>235</sup>. Se recomienda iniciar el tratamiento farmacológico cuando la PA en consulta sea > 140/90 mmHg. Además de las intervenciones en el estilo de vida, el tratamiento se debe iniciar con una combinación de 2 fármacos que incluya un IECA o un ARA-II más un BCC o una tiazida o análogo tiazídico, e intensificar el tratamiento según el algoritmo recomendado (véase la sección 7). Con esta estrategia se asegura que el tratamiento incluya un IECA o ARA-II, de los que se ha demostrado que reducen la albuminuria y la aparición o progresión de la nefropatía diabética más eficazmente que otras clases de fármacos<sup>235</sup>. La combinación de IECA y ARA-II está contraindicada porque se acompaña de un exceso de riesgo de complicaciones renales<sup>298,473,474</sup>.

Estudios recientes han mostrado que algunos fármacos antidiabéticos (los inhibidores selectivos del cotransportador 2 de sodio-glucosa en el riñón) pueden reducir la PA en consulta y ambulatoria en varios mmHg<sup>475,476</sup> y que esto ocurre incluso en pacientes tratados con fármacos antihipertensivos. Esto podría ayudar a mejorar el control de la PA (véase a continuación), que es especialmente difícil en la diabetes<sup>477</sup>, y podría reducir la progresión de la ERC (véase la sección 8.12)<sup>478-481</sup>.

Se ha debatido mucho sobre el objetivo de PA que deben alcanzar los diabéticos (véase la sección 7). Se recomienda que el primer objetivo para los diabéticos sea bajar la PA a < 140/80 mmHg, con la intención de alcanzar una PAS de 130 mmHg. Siempre que el tratamiento se tolere bien, deben considerarse valores de PAS tratada < 130 mmHg por sus beneficios en prevención del ictus. Hay que evitar que la PAS tratada llegue a < 120 mmHg. Los objetivos de PA para la protección renal de los pacientes con enfermedad renal diabética se tratan en la sección 8.12.

#### Estrategias de tratamiento para personas con diabetes

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Se recomienda el tratamiento farmacológico antihipertensivo para los diabéticos cuando la PA en consulta sea $\geq$ 140/90 mmHg <sup>1,226,235,482</sup>	I	A
Para los diabéticos en tratamiento antihipertensivo, se recomienda:	I	A
• Un objetivo de PAS de 130 mmHg o más bajo si se tolera, pero no < 120 mmHg <sup>1,231,235</sup>	I	A
• Un objetivo de PAS en el intervalo de 130-139 mmHg para personas mayores ( $\geq$ 65 años) <sup>1,205,235</sup>	I	A
• Un objetivo de PAD < 80 mmHg, pero no < 70 mmHg	I	C
Se recomienda iniciar el tratamiento con una combinación de un bloqueador del SRA más un BCC o una tiazida <sup>c,1,175,205</sup>	I	A
No está indicada la administración simultánea de 2 bloqueadores del SRA, como un IECA y un ARA-II <sup>291,298,299</sup>	III	A

©ESC/ESH 2018

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; BCC: bloqueadores de los canales del calcio; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; SRA: sistema renina-angiotensina; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>Cuando la TFGe sea < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, hay que evitar el uso de tiazidas o análogos tiazídicos y considerar el uso de diuréticos de asa si se requiere tratamiento diurético.

## 8.12. Hipertensión y enfermedad renal crónica

La HTA es un importante factor de riesgo de aparición y progresión de la ERC, independientemente de la causa de esta. En pacientes con ERC son frecuentes la HTA resistente, la HTA enmascarada y la PA nocturna elevada, las cuales se asocian con una TFGe baja, mayores niveles de albuminuria y daño orgánico<sup>483,484</sup>.

Los efectos de reducir la PA de los pacientes con ERC se han estudiado en numerosos metanálisis. Recientemente, en un metanálisis se ha observado que la reducción de la PA reduce significativamente la enfermedad renal terminal de pacientes con ERC, pero solo aquellos con albuminuria, y sin beneficio en complicaciones CV<sup>203</sup>. Sin embargo, uno más reciente muestra una reducción significativa de la mortalidad por todas las causas con la reducción de la PA de los pacientes con ERC<sup>485</sup>.

También se ha considerado como objetivo terapéutico la reducción de la albuminuria. Varios análisis de datos de ECA han encontrado que los cambios en la excreción urinaria de albúmina son predictores de complicaciones renales y CV<sup>186,486</sup>. Sin embargo, en algunos estudios en los que el tratamiento fue menos efectivo para la reducción de la albuminuria<sup>175</sup>, fue más efectivo para la reducción de complicaciones CV, y viceversa<sup>176,291</sup>. De modo que no se ha resuelto si la reducción de la albuminuria *per se* puede ser útil para la prevención de la ECV.

Los pacientes con ERC deben recibir consejos sobre el estilo de vida, especialmente la restricción de sodio, y tratamiento farmacológico cuando tengan valores de PA en consulta > 140/90 mmHg. Para alcanzar los objetivos de PA recomendados para pacientes con ERC, normalmente se requiere tratamiento combinado con un bloqueador del SRA más un BCC o un diurético. No se recomienda la combinación de 2 bloqueadores del SRA<sup>291</sup>. Se debe sustituir las tiacidas por diuréticos de asa cuando la TFGe sea < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

En cuanto a los objetivos de PA para los pacientes con ERC, la evidencia es compleja. En pacientes con ERC no diabética, un metanálisis mostró que la menor tasa de progresión de la ERC se obtuvo con una PAS tratada en el intervalo de 110-119 mmHg en pacientes con albuminuria > 1 g/día<sup>487</sup>. Por el contrario, en los pacientes con proteinuria < 1 g/día, el menor riesgo de ERC (no el riesgo CV) se alcanzó con una PAS < 140 mmHg<sup>487</sup>. Otra revisión sistemática no logró demostrar que un objetivo de PA < 130/80 mmHg mejorase los resultados clínicos frente a un objetivo < 140/90 mmHg en la ERC no diabética<sup>488</sup>. En una gran cohorte retrospectiva que incluyó a 398.419 pacientes hiperten-

sos tratados (el 30% con diabetes), el nadir de la PAS y la PAD para el menor riesgo de enfermedad renal terminal y mortalidad fue de 137 y 71 mmHg respectivamente, con un claro incremento de la mortalidad con valores de PAS < 120 mmHg<sup>489</sup>.

La evidencia actual indica que, en pacientes con ERC, la PA se debe reducir a < 140/90 mmHg y tendentes a 130/80 mmHg. Los cambios en el estilo de vida, especialmente la restricción de sodio, pueden ser muy efectivos para ayudar a reducir la PA de los pacientes con ERC. Debido a que la reducción de la PA disminuye la presión de perfusión renal, la TFGe de los pacientes tratados para la HTA puede bajar en un 10-20%. Por ello, es esencial la monitorización de los electrolitos sanguíneos y la TFGe, aunque la disminución anticipada de la TFGe al inicio del tratamiento no deber ser motivo de alarma. Esta disminución ocurre en las primeras semanas de tratamiento y después se estabiliza. Si la disminución de la TFGe continúa o se agrava, es preciso suspender el tratamiento y examinar al paciente para determinar si hay enfermedad renovascular.

## 8.13. Hipertensión y enfermedad pulmonar obstructiva crónica

La HTA es la comorbilidad más frecuente en los pacientes con EPOC, y la coincidencia de ambas enfermedades puede afectar al 2,5% de la población adulta<sup>490</sup>. Los pacientes con HTA y EPOC tienen un riesgo CV particularmente elevado<sup>490,491</sup>. Ambas enfermedades comparten los mismos riesgos ambientales y, además, la hipoxia puede exacerbar el riesgo<sup>490,491</sup>. El tratamiento de la EPOC con fármacos anticolinérgicos y antagonistas adrenérgicos beta 2 de acción prolongada pueden afectar negativamente al sistema CV (aumento de la frecuencia cardíaca y la PA). La EPOC también influye en la selección del tratamiento antihipertensivo, ya que es preciso considerar sus efectos en la función pulmonar. A este respecto, se ha prestado una atención especial a los BB, aunque hay evidencia de que en la EPOC estos fármacos mantienen su efecto de protección CV<sup>492,493</sup>. Los BB pueden afectar negativamente a la función pulmonar basal, que ya está disminuida en los pacientes con EPOC, reducir la eficacia de la administración urgente de agonistas beta, reducir el beneficio del tratamiento con agonistas beta de acción prolongada y dificultar la discriminación entre asma y EPOC. Aparte de esto, cuando se toleran bien, el uso de bloqueadores beta 1 cardioselectivos en pacientes con EPOC se ha demostrado seguro en diferentes contextos, incluida la HTA<sup>494</sup>. Hay que señalar que los diuréticos pueden disminuir la concentración plasmática de potasio (además de los efectos de los glucocorticoides y los antagonistas adrenérgicos beta 2 en la reducción de potasio), empeorar la retención de dióxido de carbono (incluida la hipoxia relacionada con alcalosis metabólica en pacientes hipoventilados), aumentar el hematocrito y disminuir la secreción de mucosidad bronquial. Por lo tanto, no se recomienda el uso generalizado de diuréticos para pacientes hipertensos con EPOC<sup>490,495</sup>.

En conclusión, el tratamiento de pacientes hipertensos con EPOC debe incluir cambios en el estilo de vida, entre los que dejar de fumar es esencial. Para el tratamiento farmacológico inicial, se recomienda el uso de BCC, ARA-II o IECA, o la combinación de un bloqueador del SRA con un BCC. Si la respuesta de la PA es inadecuada, o depende de otras comorbilidades, se puede considerar el uso de tiacidas o análogos tiacídicos y bloqueadores beta 1 selectivos.

## 8.14. Hipertensión y cardiopatía

### 8.14.1. Enfermedad coronaria

Existe una fuerte relación epidemiológica entre la EC y la HTA. El estudio INTERHEART mostró que un ~50% del riesgo de IM atribuible a la población corresponde al perfil lipídico y un ~25%, a la HTA<sup>10</sup>. Otro estudio de registros que incluyeron a más de 1 millón de pacientes mostró que la cardiopatía isquémica (angina e IM) era la principal

### Estrategias terapéuticas para el tratamiento de la HTA en la ERC

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Para los pacientes con ERC diabética o no diabética y PA ≥ 140/90 mmHg, se recomiendan las intervenciones en el estilo de vida y tratamiento antihipertensivo <sup>9,203,485</sup>	I	A
Para los pacientes con ERC diabética o no diabética:	I	A
• Se recomienda reducir la PAS al intervalo de 130-139 mmHg <sup>9,487,489</sup>		
• Se debe considerar el tratamiento individualizado según la tolerancia y el impacto en la función renal y los electrolitos	IIa	C
Los bloqueadores del SRA son más efectivos que otros antihipertensivos para la reducción de la albuminuria y se recomiendan como parte de la estrategia terapéutica para pacientes hipertensos con microalbuminuria o proteinuria <sup>487,489</sup>	I	A
Se recomienda la combinación de un bloqueador del SRA con un BCC o un diurético <sup>c</sup> como tratamiento inicial <sup>175</sup>	I	A
No se recomienda la combinación de 2 bloqueadores del SRA <sup>298</sup>	III	A

©ESC/ESH 2018

BCC: bloqueadores de los canales del calcio; ERC: enfermedad renal crónica; HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial; PAS: presión arterial sistólica; SRA: sistema renina-angiotensina; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>Cuando la TFGe sea < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, hay que evitar el uso de tiacidas o análogos tiacídicos y considerar el uso de diuréticos de asa si se requiere tratamiento diurético.

causa (43%) de pérdida de años libres de ECV debida a HTA a partir de los 30 años<sup>7</sup>.

El beneficio del tratamiento de la PA en el riesgo de IM es aún más llamativo. Un reciente metanálisis sobre el tratamiento antihipertensivo ha mostrado que, por cada 10 mmHg de reducción de las PAS, el riesgo de EC se reduce en un 17%<sup>2</sup>. En otros estudios se ha observado una reducción similar del riesgo con un control de la PA más intensivo<sup>496</sup>. Los beneficios de la reducción de complicaciones cardíacas es también evidente en grupos de pacientes con alto riesgo, como los diabéticos<sup>231,425</sup>.

Hay ciertas discordancias sobre el objetivo de PA óptimo para pacientes con EAC manifiesta, y si existe una relación con curva en J entre la PA alcanzada y los resultados CV en la EC<sup>497-500</sup>. Un reciente metanálisis<sup>501</sup> de 22.672 pacientes con EC estable tratados para la HTA ha encontrado que, tras un seguimiento medio de 5,0 años, una PAS ≥ 140 y una PAD ≥ 80 mmHg se asocian con un aumento del riesgo de complicaciones CV. Una PAS < 120 mmHg también se asocia con un aumento del riesgo, al igual que una PAD < 70 mmHg. Otros metanálisis de ECA que evaluaron la relación entre la PA alcanzada y el riesgo CV obtuvieron hallazgos similares<sup>222</sup>. No está claro si el fenómeno de la curva en J se da en pacientes con EC revascularizados. Otros análisis no confirman la existencia de este fenómeno, ni siquiera en pacientes hipertensos con riesgo CV alto<sup>239</sup>. Por ejemplo, en los pacientes con EC e inicialmente sin insuficiencia cardíaca congestiva reclutados en el estudio ONTARGET, una reducción de la PA basal más allá del intervalo de PA investigado tuvo un efecto muy pequeño en el riesgo de IM y predijo un riesgo de ictus más bajo<sup>502</sup>. Por lo tanto, un objetivo de PA < 130/80 mmHg en pacientes con EC parece ser seguro y se puede recomendar, pero no se recomienda alcanzar una PA < 120/80 mmHg.

En los pacientes hipertensos con EC, el uso de BB y bloqueadores del SRA puede mejorar los resultados tras un IM reciente<sup>503</sup>. Para los pacientes con angina sintomática, los BB y los BCC son los fármacos preferidos para el tratamiento farmacológico.

dependiente de la HTA y la alteración estructural de vasos grandes y pequeños (enfermedad microvascular).

El tratamiento de la HTA tiene un impacto importante en la reducción del riesgo de insuficiencia cardíaca y hospitalización por insuficiencia cardíaca, especialmente de los pacientes mayores y ancianos<sup>51,213,316</sup>. Esto se ha observado con el uso de BB, IECA o ARA-II, mientras que la administración de BCC fue menos efectiva en estudios comparativos<sup>504</sup>.

La reducción de la PA puede llevar a la regresión de la HVI y se acompaña de una reducción de las complicaciones CV y la mortalidad<sup>125</sup>. La magnitud de la regresión de la HVI se asocia con la masa del VI basal, la duración del tratamiento, la reducción de la PAS<sup>505,506</sup> y los fármacos usados; los ARA-II, los IECA y los BCC son más efectivos que los BB<sup>173</sup> o los diuréticos para la regresión de la HVI.

Para los pacientes con IC-Fer, el tratamiento antihipertensivo debe comenzar (si no se ha iniciado ya) siempre que la PA sea > 140/90 mmHg. No está claro cuánto se ha de reducir la PA de los pacientes con insuficiencia cardíaca. En pacientes con insuficiencia cardíaca se han obtenido malos resultados cuando los valores de PA son bajos (aunque la interpretación de los datos es difícil por la posible causalidad inversa), por lo que podría ser aconsejable evitar la reducción de la PA a < 120/70 mmHg. Sin embargo, algunos pacientes pueden alcanzar una PA aún más baja en aras de mantener la medicación para la insuficiencia cardíaca recomendada en la GPC pues, si se tolera bien, no se debe suspender, ya que tiene un efecto protector<sup>136</sup>.

Se recomienda tratar la HTA de los pacientes con IC-Fer con los fármacos para la insuficiencia cardíaca recomendados por las GPC<sup>136</sup>. El uso de IECA, ARA-II, BB y ARM (espironolactona y eplerenona) mejora los resultados clínicos de los pacientes con IC-Fer establecida, mientras que la evidencia sobre el uso de diuréticos se limita a la mejoría sintomática. Si fuera necesaria una reducción adicional de la PA, puede considerarse la administración de un BCC dihidropiridínico. La combinación de sacubitrilo-valsartán reduce la PA, mejora los

#### Estrategias terapéuticas para pacientes hipertensos con enfermedad coronaria

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Para los pacientes con EC en tratamiento antihipertensivo, se recomienda:		
• Un objetivo de PAS ≤ 130 mmHg, pero no < 120 mmHg <sup>2,496</sup>	I	A
• Un objetivo de PAS en el intervalo de 130-140 mmHg para pacientes mayores (≥ 65 años) <sup>2,496</sup>	I	A
• Un objetivo de PAD < 80 mmHg, pero no < 70 mmHg	I	C
Para los pacientes hipertensos con antecedente de infarto de miocardio, se recomiendan los BB y los bloqueadores del SRA como parte del tratamiento <sup>503</sup>	I	A
Para los pacientes con angina sintomática, se recomienda el tratamiento con BB o BCC <sup>503</sup>	I	A

BB: bloqueadores beta; BCC: bloqueadores de los canales del calcio; EC: enfermedad coronaria; HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; SRA: sistema renina-angiotensina.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

©ESC/ESH 2018

#### Estrategias terapéuticas para pacientes hipertensos con insuficiencia cardíaca o HVI

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Para los pacientes hipertensos con IC-Fec o IC-Fer, debe considerarse el tratamiento antihipertensivo cuando la PA sea ≥ 140/90 mmHg <sup>136</sup>	Ila	B
Para los pacientes con IC-Fer, se recomienda el tratamiento combinado con un IECA o ARA-II más un BB y un diurético o un ARM cuando sea necesario <sup>136</sup>	I	A
Puede añadirse un BCC dihidropiridínico si no se logra el control de la PA <sup>4</sup>	Ilb	C
Para los pacientes con IC-Fec, los umbrales y objetivos del tratamiento son similares que con IC-Fer <sup>136</sup>	Ila	B
Dado que no se ha probado la superioridad de un fármaco específico, pueden emplearse todas las clases principales	I	C
Para todos los pacientes con HVI:	I	A
• Se recomienda el tratamiento con un bloqueador del SRA combinado con un BCC o un diurético <sup>504</sup>		
• La PAS debe reducirse al intervalo de 120-130 mmHg <sup>504,506</sup>	Ila	B

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; ARM: antagonistas del receptor de mineralocorticoides; BB: bloqueadores beta; BCC: bloqueadores de los canales del calcio; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IC-Fec: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada; IC-Fer: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; PA: presión arterial; PAS: presión arterial sistólica; SRA: sistema renina-angiotensina.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>4</sup>No se establece el menor valor de seguridad porque muchos pacientes que reciben tratamiento intensivo para la insuficiencia cardíaca alcanzan cifras de PA mucho más bajas que los objetivos recomendados.

<sup>5</sup>Los no dihidropiridínicos no se recomiendan para la IC-Fer, pero pueden usarse en la IC-Fec.

©ESC/ESH 2018

#### 8.14.2. Hipertrofia ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca

La HTA es el más importante factor de riesgo de insuficiencia cardíaca<sup>7</sup> y la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen antecedentes de HTA. Esta podría ser la consecuencia de la EC que causa IC-Fer. La HTA también causa HVI, que afecta a la relajación del VI (disfunción diastólica) y es un importante predictor de insuficiencia cardíaca, aun cuando la función sistólica del VI sea normal y no haya IM previo (IC-Fec). Otros factores que contribuyen son la fibrosis

resultados en pacientes con IC-FER y está indicada para el tratamiento de esta entidad como alternativa a los IECA o los ARA-II<sup>507</sup>. No se debe emplear los BCC no dihidropiridínicos (diltiazem y verapamilo), los bloqueadores alfa ni los compuestos de acción central, como la moxonidina.

A menudo los pacientes con IC-FER requieren tratamiento antihipertensivo; deben aplicarse los mismos umbrales y objetivos del tratamiento farmacológico para la PA que en la IC-FER. Se desconoce la estrategia de tratamiento óptima para los pacientes hipertensos con IC-FER, pero podría adoptarse la misma estrategia que para los pacientes con IC-FER. Los pacientes con IC-FER suelen tener múltiples comorbilidades que pueden afectar negativamente a su evolución y complicar el tratamiento.

### 8.15. Enfermedad cerebrovascular y función cognitiva

La HTA es un importante factor de riesgo de ictus hemorrágico o isquémico, y un factor de riesgo de ictus recurrente. El control de la PA durante la fase aguda del ictus hemorrágico o isquémico sigue siendo una cuestión sin aclarar, ya que la PA suele estar elevada en el momento de la presentación aguda, pero luego disminuye sin ninguna intervención<sup>508</sup>.

#### 8.15.1. Hemorragia cerebral aguda

En las hemorragias cerebrales agudas, es frecuente el aumento de la PA, que se asocia con un mayor riesgo de expansión del hematoma, un aumento del riesgo de mortalidad y un peor pronóstico de recuperación neurológica<sup>509,510</sup>. Los resultados de un ECA indican que la reducción inmediata de la PA (en las primeras 6 h) a  $< 140/90$  mmHg no se asocia con beneficio en la variable principal compuesta de discapacidad o muerte a los 3 meses, pero podría reducir la expansión del hematoma y mejorar la recuperación funcional, y además, en términos generales, fue segura<sup>511</sup>. Un estudio posterior, en el que la PAS se redujo inmediatamente ( $< 4,5$  h) desde una media de 200 mmHg a valores en 2 intervalos distintos (140-170 frente a 110-139 mmHg), mostró que la reducción más intensiva de la PA no se asoció con beneficio alguno en la variable principal (discapacidad y muerte), pero se asoció con más complicaciones renales adversas<sup>512</sup>. Por todo ello, no se recomienda el tratamiento farmacológico para reducir inmediatamente la PA de los pacientes con hemorragia cerebral aguda. Una posible excepción a esta recomendación serían los pacientes con hemorragia cerebral aguda e hipertensión muy grave (PAS  $\geq 220$  mmHg), aunque los datos sobre este grupo de pacientes son todavía más escasos. Un metanálisis<sup>513</sup> y los resultados de las variables secundarias de un estudio clínico<sup>511</sup> indican que puede haber un beneficio en la recuperación funcional a los 3 meses y que la reducción inmediata de la PAS a  $< 180$  mmHg puede ser beneficiosa para estos pacientes. Por lo tanto, puede considerarse la reducción de la PA mediante infusión i.v. para los pacientes con la PA muy elevada (PAS  $\geq 220$  mmHg).

#### 8.15.2. Accidente cerebrovascular isquémico

Los efectos beneficiosos de la reducción de la PA son aún menos claros en el ictus isquémico agudo. Una consideración clave es si el paciente va a recibir tratamiento trombolítico, ya que en estudios observacionales se observó un aumento del riesgo de hemorragia intracerebral en pacientes con una elevación pronunciada de la PA que recibieron trombolisis<sup>514,515</sup>. En los pacientes en tratamiento trombolítico i.v., se debe reducir y mantener la PA en valores  $< 180/105$  mmHg durante al menos 24 h tras la trombolisis. El beneficio de la reducción inmediata de la PA para los pacientes con ictus isquémico agudo que no reciben trombolisis no está claro. En un metanálisis se observó que la reducción temprana de la PA tras el ictus isquémico agudo tuvo un efecto neutro en la prevención de la muerte

o la dependencia<sup>516,517</sup>. Para los pacientes con PAS o PAD muy alta ( $\geq 220$  o  $\geq 120$  mmHg respectivamente), se debe aplicar el juicio clínico para determinar si es necesario el tratamiento farmacológico, en cuyo caso un objetivo razonable sería una reducción de la PA del 15%, con vigilancia estrecha durante las primeras 24 h tras la presentación del ictus<sup>516,518-520</sup>. Los pacientes con ictus isquémico agudo y cifras de PA más bajas que las mencionadas en las primeras 72 h no parecen beneficiarse de la instauración o reinstauración de la medicación antihipertensiva<sup>516,521</sup>. Para los pacientes estables que permanecen hipertensos ( $\geq 140/90$  mmHg) más de 3 días después del ictus isquémico agudo, debe considerarse la instauración o reinstauración de la medicación antihipertensiva<sup>522</sup>.

#### 8.15.3. Antecedente de accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio

Los estudios sobre el tratamiento antihipertensivo (controlados con placebo) de los pacientes con antecedentes de ictus o AIT, clínicamente estables y con PA  $> 140/90$  mmHg han mostrado que la reducción de la PA disminuye el riesgo de recurrencia del ictus<sup>338,523</sup>. No hay evidencia de que el ictus recurrente se pueda prevenir instaurando tratamiento cuando la PA está en el intervalo normal-alto. Para la prevención del ictus recurrente y otras complicaciones CV, se recomienda la instauración del tratamiento hipotensor varios días después de la presentación del ictus o inmediatamente después de un AIT para los pacientes con HTA previamente tratados o no.

Los objetivos de PA para prevenir el ictus recurrente no están claramente establecidos, pero se deben considerar en el contexto de los hallazgos de numerosos metanálisis, que indican que el ictus es una de las complicaciones CV cuyo riesgo se puede reducir con cifras de PA bajas. Esto se ha confirmado en los resultados del reciente estudio *Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes*<sup>3244,524</sup> en pacientes con ictus lacunar reciente, que propone un objetivo de PAS  $< 130$  mmHg<sup>525</sup>, y en otros estudios<sup>526</sup>.

La prevención del ictus es uno de los beneficios confirmados del tratamiento antihipertensivo que se ha demostrado en todos los grandes estudios con distintos regímenes de tratamiento farmacológico. Sin embargo, ECA individuales que compararon regímenes modernos de tratamiento<sup>317,527</sup> y metanálisis indican que los BB son menos efectivos para la prevención del ictus que otras clases de fármacos antihipertensivos<sup>2,528</sup>. El BB utilizado en dichos estudios fue atenolol, y no hay datos sobre BB más modernos en cuanto a prevención del ictus en la HTA. Por ello, el tratamiento antihipertensivo óptimo para la prevención del ictus no debe incluir BB, excepto cuando la indicación sea imperiosa, y siendo conscientes de que el evento más frecuente tras un ictus es el ictus recurrente, y no el IM<sup>529</sup>.

#### 8.15.4. Deterioro cognitivo y demencia

Varios estudios clínicos y epidemiológicos han mostrado que la HTA en adultos de mediana edad predice el deterioro cognitivo y la demencia (tanto enfermedad de Alzheimer como demencia vascular) en pacientes mayores<sup>530-533</sup>. La evidencia sobre los efectos beneficiosos de la reducción de la PA sobre la función cognitiva es escasa y contradictoria. Un metanálisis de 12 estudios que investigaron el impacto de diferentes fármacos antihipertensivos sobre la demencia y la función cognitiva llegó a la conclusión de que el tratamiento antihipertensivo redujo la incidencia y el riesgo de deterioro cognitivo y demencia en un 9%<sup>534</sup>. Un estudio mostró que un buen control de la PA durante 4 años redujo la progresión de lesiones de sustancia blanca y la pérdida de rendimiento cognitivo global<sup>535</sup>.

Es urgente la necesidad de estudios que definan adecuadamente el impacto potencial del tratamiento hipotensor en la prevención del deterioro cognitivo y el retraso de la demencia cuando la disfunción cognitiva ya se ha presentado.



**Estrategias terapéuticas para pacientes hipertensos con ACV y enfermedad cerebrovascular**

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Para los pacientes con hemorragia intracerebral aguda:	III	A
• No se recomienda la reducción inmediata de la PA de los pacientes con PAS < 220 mmHg <sup>509-513</sup>		
• Para los pacientes con PAS ≥ 220 mmHg, debe considerarse una cuidadosa reducción inmediata a < 180 mmHg con tratamiento i.v. <sup>509-513</sup>	Ila	B
Para los pacientes con ictus isquémico, no se recomienda reducir sistemáticamente la PA con tratamiento antihipertensivo <sup>516,517</sup> , con las siguientes excepciones:	III	A
• En pacientes con ictus isquémico candidatos a tratamiento trombolítico intravenoso, la PA debe reducirse cuidadosamente y mantenerse < 180/105 mmHg durante al menos las primeras 24 h tras la trombolisis <sup>514,515</sup>	Ila	B
• Para los pacientes con elevación pronunciada de la PA que no reciben tratamiento trombolítico, puede considerarse el tratamiento farmacológico basado en el juicio médico para reducir la PA en un 15% durante al menos las primeras 24 h tras el ictus	Iib	C
Para los pacientes hipertensos con un evento cerebrovascular agudo, se recomienda el tratamiento antihipertensivo:	I	A
• Inmediatamente tras un AIT <sup>526</sup>		
• Después de unos días en caso de ictus isquémico <sup>526</sup>	I	A
Para todo paciente hipertenso con ictus isquémico o AIT, debe considerarse un objetivo de PAS en el intervalo de 120-130 mmHg <sup>244,524,526</sup>	Ila	B
El tratamiento antihipertensivo recomendado para la prevención del ictus es la combinación de un bloqueador del SRA más un BCC o una tiacida <sup>338</sup>	I	A

ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio; BCC: bloqueadores de los canales del calcio; PA: presión arterial; PAS: presión arterial sistólica; SRA: sistema renina-angiotensina.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

©ESC/ESH 2018

**8.16. Hipertensión, fibrilación auricular y otras arritmias**

La HTA predispone a sufrir arritmias cardíacas, también arritmias ventriculares pero más frecuentemente FA<sup>536-538</sup>, que se debe considerar como una manifestación de cardiopatía hipertensiva<sup>539</sup>. Incluso una PA normal-alta se asocia con la aparición de FA<sup>540,541</sup> y la HTA es la entidad concomitante con mayor prevalencia en pacientes con FA. El riesgo de ictus e insuficiencia cardíaca aumenta con la FA. La FA requiere la prevención del ictus con anticoagulación oral, mientras se monitorizan los riesgos asociados y se previene el sangrado<sup>542</sup>.

La mayoría de los pacientes sufren un aumento de la frecuencia ventricular durante los episodios de FA<sup>542</sup>; para estos pacientes, se recomienda el uso de BB o antagonistas del calcio no dihidropiridínicos (como diltiazem y verapamilo) como fármacos antihipertensivos. Para los pacientes con función sistólica del VI disminuida, se debe evitar los BCC no dihidropiridínicos, que pueden precipitar insuficiencia cardíaca en algunos casos. A menudo para ellos está indicado el uso de BB, que pueden combinarse con digoxina para controlar la frecuencia cardíaca<sup>542</sup>.

Estudios clínicos de pacientes hipertensos con HVI o riesgo CV elevado<sup>543,544</sup> mostraron que los bloqueadores del SRA son más eficaces para la prevención del primer episodio de FA que los BB o los BCC, como se ha observado también en pacientes con insuficiencia car-

diaca<sup>545-547</sup>. Los bloqueadores del SRA no previenen la recurrencia de la FA paroxística o persistente<sup>548-550</sup>. En pacientes con insuficiencia cardíaca, los BB<sup>551</sup> y ARM<sup>552</sup> pueden prevenir la FA. El efecto preventivo de los bloqueadores del SRA contra la aparición de FA se apoya indirectamente en una base de datos de atención primaria de Reino Unido, que incluye aproximadamente 5 millones de historias médicas, que muestran que los IECA, ARA-II y BB se asocian con menos riesgo de FA que los BCC<sup>553</sup>. Por ello, se debe considerar el uso de bloqueadores del SRA como parte del tratamiento antihipertensivo de los pacientes hipertensos con alto riesgo de FA (p. ej., con HVI) para prevenir la FA incidente.

**8.16.1. Anticoagulantes orales e hipertensión**

Un gran número de pacientes que requieren anticoagulantes orales (p. ej., con FA) serán hipertensos. La HTA no es una contraindicación para el uso de anticoagulación oral. No obstante, aunque no se apreciara su importancia en estudios antiguos y recientes sobre el tratamiento anticoagulante<sup>537</sup>, la HTA aumenta significativamente el riesgo de hemorragia intracerebral de los pacientes tratados con anticoagulantes orales, por lo que debe hacerse un esfuerzo en que este grupo de pacientes alcance una PA < 130/80 mmHg. Recientemente se ha publicado información detallada sobre HTA y anticoagu-

**Estrategias terapéuticas para pacientes hipertensos con FA**

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Se recomienda el cribado de la HTA en pacientes con FA <sup>536</sup>	I	C
Debe considerarse la administración de un BB o un BCC no dihidropiridínico como parte del tratamiento de la HTA cuando sea necesario el control de la frecuencia cardíaca <sup>536</sup>	Ila	B
Se recomienda prevenir el ictus con anticoagulación oral en pacientes con FA y HTA y CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ≥ 2 puntos los varones y ≥ 3 puntos las mujeres <sup>536,556</sup>	I	A
Debe considerarse la prevención del ictus con anticoagulación oral para los pacientes con FA y HTA, incluso cuando la HTA sea el único factor adicional de riesgo (CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc = 1 punto) <sup>536,556</sup>	Ila	B
Los anticoagulantes orales deben emplearse con precaución en pacientes con una elevación pronunciada de la PA (PAS ≥ 180 mmHg o PAD ≥ 100 mmHg); el objetivo debe ser reducir la PAS a al menos < 140 mmHg, considerando también un objetivo < 130 mmHg. Si no es posible, los pacientes deben tomar la decisión informada de asumir que la prevención del ictus proporcionada por la anticoagulación se asocia con un aumento del riesgo de sangrado <sup>536</sup>	Ila	B

BB: bloqueadores beta; BCC: bloqueadores de los canales del calcio; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc: insuficiencia cardíaca, hipertensión, edad ≥ 75 (doble), diabetes, ictus (doble)-enfermedad vascular, edad 65-74 y sexo (mujer); FA: fibrilación auricular; HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

©ESC/ESH 2018



lantes orales<sup>526,536</sup>. Los anticoagulantes orales se deben emplear para reducir el riesgo de ictus de la mayoría de los pacientes con FA e hipertensión, como aquellos cuya HTA es el único factor adicional de riesgo de ictus<sup>554,555</sup>. El control de la PA es importante para minimizar el riesgo de ictus relacionado con FA y el sangrado relacionado con la anticoagulación oral. Hasta que haya más datos disponibles, los pacientes con FA tratados con anticoagulantes orales deben tener una PAS  $\leq$  140 mmHg y una PAD  $\leq$  90 mmHg. Los anticoagulantes orales deben usarse con precaución en pacientes con HTA persistente no controlada (PAS  $\geq$  180 mmHg o PAD  $\geq$  100 mmHg), que requieren medidas urgentes para el control de la PA.

## 8.17. Hipertensión y enfermedad vascular

### 8.17.1. Aterosclerosis carotídea

Son un pequeño número los estudios que han comunicado efectos de las clases de fármacos antihipertensivos en el GIM carotídeo, y solo unos pocos, en la placa carotídea. La reducción de la PA produce reduce el GIM carotídeo y puede retrasar el proceso aterosclerótico de la íntima. Parece que los efectos de los fármacos son diferentes en cuanto a la regresión del GIM, con mayor eficacia de los BCC frente a los diuréticos o los BB<sup>146</sup> y de los IECA frente a los diuréticos<sup>557</sup>. Sin embargo, no está clara la relevancia de estos hallazgos, ya que la mayoría de los pacientes reciben combinaciones de fármacos y la progresión o los cambios en el GIM inducidos por el tratamiento no son buenos predictores de complicaciones CV en el futuro<sup>184,558</sup>. Los pacientes con placas carotídeas tienen alto riesgo de ictus ateroembólico y complicaciones CV, y para ellos la reducción de la PA debe acompañarse de consejos sobre el estilo de vida y tratamiento con estatinas y antiagregantes. Un cuadro al que se enfrentan los médicos a menudo son los pacientes hipertensos con estenosis carotídeas de alto grado, especialmente si son bilaterales. Ningún ensayo ha estudiado esta situación; por lo tanto, los consejos son necesariamente pragmáticos. Se recomienda una estrategia cautelosa para la reducción de la PA, iniciando el tratamiento con monoterapia y monitorizando estrechamente a los pacientes en búsqueda de efectos adversos.

### 8.17.2. Aterosclerosis y aumento de la rigidez arterial

La rigidez arterial extensa es un importante factor contribuyente a la elevación de la PAS y a la caída de la PAD con el envejecimiento. La rigidez arterial se mide normalmente como la velocidad de la onda de pulso (PWV) en los estudios clínicos. La rigidez arterial es el resultado de cambios estructurales ateroscleróticos en las grandes arterias, que llevan a la pérdida de la elasticidad arterial y de la fuerza de distensión que resulta de la presión ejercida contra la pared arterial. Por ello, todos los fármacos antihipertensivos, al reducir la PA disminuyen la rigidez arterial, ya que la reducción de la PA conlleva una descarga de los componentes que producen rigidez en la pared arterial y una disminución pasiva de la PWV. Estudios farmacodinámicos<sup>559</sup> y meta-análisis<sup>560,561</sup> indican que los IECA y ARA-II, aparte de reducir la PA, pueden reducir adicionalmente la PWV en el largo plazo. En este sentido, no se ha demostrado que los bloqueadores del SRA sean más efectivos que otros fármacos antihipertensivos. Además, tampoco se ha demostrado que la reducción de la rigidez aórtica a largo plazo<sup>562</sup> se traduzca en una reducción de las complicaciones CV más allá del impacto de la reducción de la PA *per se*<sup>563</sup>.

### 8.17.3. Arteriopatía de las extremidades inferiores

La EAP de las extremidades inferiores es a menudo una manifestación de aterosclerosis extensa, especialmente de enfermedad renal aterosclerótica<sup>564</sup>, que se asocia con un riesgo CV muy alto<sup>190</sup>. En estos pacientes, es importante el control de la PA como parte de la

estrategia de reducción del riesgo CV. En 2 metanálisis, el uso de BB no se asoció con un empeoramiento de los síntomas de claudicación<sup>565,566</sup>. Los BB siguen siendo una opción de tratamiento para los pacientes hipertensos con EAP de extremidades inferiores cuando haya una indicación específica para su uso. En presencia de isquemia crítica de las extremidades inferiores, el tratamiento de reducción de la PA debe instaurarse lentamente, ya que podría empeorar la isquemia. En pacientes con esta enfermedad, el tratamiento antihipertensivo debe complementarse con cambios en el estilo de vida, especialmente dejar de fumar, y la administración de estatinas y antiagregantes<sup>190</sup>.

### Estrategias terapéuticas para pacientes hipertensos con enfermedad arterial de las extremidades inferiores

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Se recomienda el tratamiento antihipertensivo para reducir el riesgo CV <sup>2,190,503</sup>	I	A
Debe considerarse la combinación de un bloqueador del SRA, BCC o un diurético como tratamiento inicial <sup>2</sup>	IIa	B
Puede considerarse la administración de BB <sup>566</sup>	IIb	C

BB: bloqueadores beta; BCC: bloqueadores de los canales del calcio; CV: cardiovascular; PA: presión arterial; SRA: sistema renina-angiotensina.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

©ESC/ESH 2018

## 8.18. Hipertensión en enfermedad valvular y aórtica

### 8.18.1. Coartación de aorta

Siempre que sea posible, el tratamiento de la coartación aórtica es sobre todo quirúrgico y normalmente se realiza durante la infancia. Incluso tras la corrección quirúrgica, estos pacientes pueden sufrir HTA sistólica a temprana edad, por lo que requieren seguimiento a largo plazo. En pocos pacientes la coartación aórtica se detecta en la edad adulta, momento en el que ya tienen HTA grave, daño orgánico (especialmente HVI y disfunción del VI) y circulación colateral extensa por debajo del nivel de la coartación. Estos pacientes deben ser examinados en centros especializados. El tratamiento farmacológico de la HTA para pacientes con coartación aórtica debe seguir el algoritmo de tratamiento que se describe en la sección 7, ya que no se han realizado estudios clínicos para definir la estrategia de tratamiento óptima<sup>567</sup>.

### 8.18.2. Prevención de la dilatación y la disección aórticas en sujetos con alto riesgo

La HTA crónica puede asociarse con una discreta dilatación de la raíz aórtica. Cuando la dilatación de la raíz aórtica es más amplia o se extiende más allá de la raíz aórtica, es preciso buscar otras causas de la enfermedad aórtica. Todo paciente hipertenso con dilatación aórtica, esté asociada o no con el síndrome de Marfan o con valvulopatía aórtica bicúspide, deben tener controlada la PA, con valores  $\leq$  130/80 mmHg<sup>568</sup>. Parece que, en los pacientes con síndrome de Marfan, el uso profiláctico de IECA, ARA-II o BB reduce la progresión de la dilatación aórtica o la incidencia de complicaciones<sup>568-570</sup>. No obstante, no hay evidencia sobre la eficacia de estos tratamientos en la enfermedad aórtica de otras etiologías.

### 8.18.3. Hipertensión en la enfermedad aórtica relacionada con válvula aórtica bicúspide

La valvulopatía aórtica bicúspide ocurre en alrededor de 1/100 personas, más frecuentemente en los varones, y se asocia con

coartación aórtica concomitante, que se debe descartar en pacientes con valvulopatía aórtica bicúspide. Esta valvulopatía se asocia con enfermedad aórtica, y el riesgo de dilatación aórtica, que probablemente esté exacerbado por la presencia de HTA, es más alto en pacientes con válvula aórtica bicúspide que en la población general<sup>571</sup>. Además de dilatación aórtica y formación de aneurismas, la valvulopatía aórtica bicúspide es un factor de riesgo de disección y rotura<sup>572</sup>. Por ello, debe controlarse estrechamente la PA de los pacientes con valvulopatía aórtica bicúspide, con un objetivo  $\leq 130/80$  mmHg, siempre que se tolere. Hay una idea equivocada de que el tratamiento antihipertensivo tiene efectos perjudiciales para los pacientes con estenosis aórtica e hipertensión, cuando en realidad toleran bien el tratamiento incluso los pacientes con estenosis aórtica grave. Además, también se toleran bien los vasodilatadores (incluidos los bloqueadores del SRA). Por ello, debe considerarse el tratamiento de la HTA de estos pacientes<sup>573</sup>.

### 8.19. Hipertensión y disfunción sexual

La disfunción sexual puede tener un importante impacto negativo en la calidad de vida de varones y mujeres. Comparados con la población normotensa, la prevalencia de disfunción sexual es mayor en los hipertensos, en los que es una causa importante de falta de adherencia o interrupción del tratamiento<sup>574</sup>. Un amplio metanálisis de estudios prospectivos de cohortes ha proporcionado evidencia firme de que la disfunción eréctil es un importante factor independiente de riesgo de complicaciones CV y mortalidad en los varones<sup>575</sup>, lo cual indica que se debe considerar como un marcador temprano de daño vascular<sup>576</sup>. La disfunción sexual puede desencadenarse o agravarse por el tratamiento con tiacidas o análogos tiacídicos, BB convencionales o compuestos de acción central (p. ej. clonidina), mientras que los IECA, ARA-II, BCC o BB vasodilatadores pueden tener un efecto neutro o incluso beneficioso<sup>574,577</sup>. Los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 son efectivos contra la disfunción eréctil en pacientes con HTA. Se deben administrar solo en ausencia de nitratos, pero parecen seguros para los pacientes tratados con varios fármacos hipotensores<sup>578</sup>, con precaución si el tratamiento incluye bloqueadores alfa<sup>577</sup>. Sin embargo, parece prudente que los pacientes con riesgo CV alto o HTA grave no controlada pospongan la actividad sexual hasta que estén estables y se pueda iniciar el tratamiento de la disfunción eréctil<sup>575</sup>. Los estudios sobre los efectos de la HTA y el tratamiento antihipertensivo en la disfunción sexual femenina son escasos y la situación es menos clara que con los varones<sup>577,579</sup>, aunque un reciente análisis transversal de mujeres de mediana edad y mayores tratadas para la HTA incluidas en el estudio SPRINT, los valores de PA y la medicación antihipertensiva no se asociaron con disfunción sexual<sup>579</sup>.

Se recomienda obtener información sobre la disfunción sexual de todos los pacientes hipertensos durante el diagnóstico y en las consultas de seguimiento, prestando especial atención a su posible relación con la reticencia a iniciar el tratamiento o a la falta de adherencia. Para los varones que refieren disfunción sexual, se debe evitar o sustituir los fármacos antihipertensivos que pueden tener relación con este efecto (BB y tiacidas), excepto cuando su uso sea estrictamente necesario por el estado clínico del paciente.

### 8.20. Hipertensión y tratamiento del cáncer

La HTA es la comorbilidad CV más frecuente en los registros sobre cáncer, en los que se halla PA elevada en más de un tercio de los pacientes<sup>580</sup>. Esto puede deberse a la alta prevalencia de la HTA a una edad en la que el cáncer es frecuente. Sin embargo, también se debe al efecto vasopresor de 2 grupos de fármacos anticancerígenos ampliamente utilizados: los inhibidores de la señalización molecular del factor de crecimiento endotelial (bevacizumab, sorafenib, sunitinib y pazopanib) y los inhibidores del proteosoma (carfilzomib). Mientras que el primer grupo inhibe la producción de óxido nítrico en la pared

arterial, el segundo reduce la respuesta vasodilatadora a la acetilcolina, lo que favorece la vasoconstricción y el vasospasmo<sup>581</sup>.

Se ha observado aumento de la PA en un porcentaje variable pero alto de los pacientes tratados con los fármacos anticancerígenos mencionados ( $\leq 30\%$ ). El aumento ocurre a menudo en los primeros meses del tratamiento anticancerígeno, por lo que esta relación temporal pone en evidencia el papel fisiopatológico de los anticancerígenos. Consecuentemente, la PA debe medirse en consulta durante la fase inicial del primer ciclo de tratamiento y al menos cada 2-3 semanas a partir de entonces<sup>582</sup>. Tras la finalización del primer ciclo y cuando la PA parezca estable, la PA se debe medir en las consultas clínicas habituales o mediante AMPA. Los pacientes que sufran HTA ( $\geq 140/90$  mmHg) o tengan aumentos de la PAD  $\geq 20$  mmHg respecto los valores previos al tratamiento, deben iniciar u optimizar el tratamiento antihipertensivo, para el que los bloqueadores del SRA y los BCC son los fármacos de elección, y frecuentemente es necesaria la combinación de ambos fármacos. Se debe emplear solo los BCC dihidropiridínicos, porque el diltiazem y el verapamilo bloquean la isoenzima CYP3A4, que interviene en la ruta metabólica del sorafenib, y aumentan la concentración del fármaco en sangre y el potencial de toxicidad<sup>583</sup>. Aunque obviamente el tratamiento anticancerígeno tiene prioridad, puede considerarse la interrupción temporal cuando los valores de PA sean excesivamente altos a pesar del tratamiento con varios fármacos, en presencia de síntomas graves causados por HTA o en caso de una complicación CV que requiera el control inmediato y efectivo de la PA<sup>584</sup>.

### 8.21. Tratamiento perioperatorio de la hipertensión

Con el aumento del número de pacientes que se someten a cirugía, el tratamiento de la HTA en el periodo perioperatorio (término que incluye la fase intraoperatoria) se ha convertido en un tema relevante para la práctica clínica<sup>585</sup>. La ESC ha elaborado una guía sobre la evaluación de las variables, el riesgo y el tratamiento de las ECV de los pacientes que se someten a cirugía no cardíaca<sup>586</sup>. Aunque la elevación de la PA *per se* no es un gran factor de riesgo de complicaciones CV en la cirugía no cardíaca, la evaluación del riesgo CV total, que incluya la búsqueda de daño orgánico, es importante para los pacientes hipertensos, tratados o no, y es esencial cuando la elevación de la PA se detecta por primera vez<sup>537,586</sup>. A menudo no es necesario aplazar la cirugía de los pacientes con HTA de grado 1 o 2, mientras que es aconsejable para los pacientes con PAS  $\geq 180$  o PAD  $\geq 110$  mmHg hasta que la PA disminuya o se controle, a excepción de situaciones de emergencia. Lo que también parece importante es evitar grandes fluctuaciones de la PA durante la fase perioperatoria<sup>537,586</sup>. Este enfoque se basa en los hallazgos de un reciente estudio que ha mostrado que, para los pacientes sometidos a cirugía abdominal, una estrategia de tratamiento intraoperatorio individualizada (que mantuvo los valores de PA con una diferencia del 10% de la PAS preoperatoria medida en consulta) se asocia con una reducción del riesgo de disfunción orgánica posoperatoria<sup>587</sup>. No existe evidencia firme a favor o en contra de una u otra modalidad de tratamiento antihipertensivo para los pacientes que se someten a cirugía no cardíaca, por lo que es preciso aplicar a estos pacientes el algoritmo general de tratamiento farmacológico<sup>588,589</sup>. No obstante, el uso perioperatorio de BB fue durante muchos años objeto de debate, el cual se ha reavivado hace poco por los resultados de un metanálisis que muestran cierto aumento del riesgo de hipotensión, ictus y mortalidad en pacientes en tratamiento perioperatorio con BB, comparados con placebo<sup>586,588,589</sup>. Sin embargo, se recomienda tratar con BB a los pacientes hipertensos en tratamiento crónico con estos fármacos<sup>586</sup>, en los que una interrupción abrupta podría tener un efecto de rebote de la PA o la frecuencia cardíaca<sup>537</sup>. Esto también podría ocurrir con la interrupción repentina de fármacos de acción central, como la clonidina. Más recientemente ha surgido la cuestión de si se debe interrumpir la administración de bloqueadores del SRA antes de la cirugía para reducir el riesgo

**Tratamiento perioperatorio de la HTA**

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Se recomienda el cribado de daño orgánico y la evaluación del riesgo CV para pacientes con diagnóstico reciente de HTA que están programados para cirugía electiva	I	C
Es recomendable evitar fluctuaciones marcadas de la PA durante el perioperatorio <sup>587</sup>	I	C
No es necesario aplazar la cirugía no cardíaca de pacientes con HTA de grado 1 o 2 (PAS < 180 mmHg; PAD < 110 mmHg)	IIb	C
Se recomienda mantener el tratamiento con BB durante el perioperatorio de los pacientes hipertensos en tratamiento crónico con BB <sup>592,593</sup>	I	B
La suspensión repentina del tratamiento con BB o fármacos de acción central (como la clonidina) es potencialmente perjudicial y no se recomienda <sup>589,594</sup>	III	B
Puede considerarse la suspensión temporal preoperatoria del tratamiento con bloqueadores del SRA de los pacientes que se someten a cirugía no cardíaca	IIa	C

©ESC/ESH 2018

HTA: hipertensión arterial; CV: cardiovascular; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; SRA: sistema renina-angiotensina.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

de hipotensión intraoperatoria<sup>586,590</sup>. Un estudio internacional prospectivo de cohortes, con una población de pacientes heterogénea, ha respaldado la suspensión preoperatoria de estos fármacos; la suspensión de IECA o ARA-II 24 h antes de la cirugía no cardíaca se asocia con una reducción significativa de las complicaciones CV y la mortalidad a los 30 días de la intervención<sup>591</sup>.

**9. TRATAMIENTO CONCOMITANTE DEL RIESGO CARDIOVASCULAR****9.1. Estatinas y fármacos hipolipemiantes**

Los pacientes con HTA, y especialmente los pacientes con DM2 o síndrome metabólico, suelen presentar dislipemia aterogénica, que se caracteriza por altas concentraciones de triglicéridos y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y bajas concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL)<sup>595</sup>. El beneficio de la adición de una estatina al tratamiento antihipertensivo se estableció claramente en el estudio ASCOT<sup>596</sup> y estudios posteriores, como se ha descrito en guías europeas anteriores<sup>16,35</sup>. El efecto beneficioso de la administración de estatinas a pacientes sin complicaciones CV previas (objetivo de cLDL < 3,0 mmol/l [115 mg/dl]) se ha constatado en los hallazgos de los estudios JUPITER<sup>597</sup> y HOPE-3<sup>343,598</sup>, que mostraron que la reducción de las concentraciones de cLDL de los pacientes con cifras basales < 3,4 mmol/l (130 mg/dl) redujo la incidencia de complicaciones CV en un 44 y un 24%. Estos datos justifican el uso de estatinas para los pacientes con riesgo CV moderado o alto<sup>599</sup>.

Como se describe en la reciente guía de la ESC/EAS<sup>599</sup>, en presencia de ECV franca y riesgo CV muy alto, se debe administrar estatinas para alcanzar concentraciones de cLDL < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) o una reducción ≥ 50% si las basales están en 1,8-3,5 mmol/l (70-135 mg/dl)<sup>600-602</sup>. Para los pacientes con riesgo CV alto, se recomienda un objetivo de cLDL < 2,6 mmol/l (100 mg/dl) o una reducción ≥ 50% si las cifras basales de cLDL están en 2,6-5,2 mmol/l (100-200 mg/dl)<sup>602</sup>. Los efectos beneficiosos de las estatinas también se han observado en pacientes con ictus previo, con objetivos de cLDL < 2,6 mmol/l (100 mg/dl)<sup>525</sup>. Que estos pacientes puedan beneficiarse de objetivos < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) queda abierto a futuros estudios. La revisión de la evidencia disponible indica que un gran número de pacientes con HTA podrían beneficiarse del tratamiento con estatinas.

**9.2. Tratamiento antiagregante y anticoagulante**

Las complicaciones más comunes de la HTA se relacionan con la trombosis<sup>603</sup>. La HTA predispone a un estado protrombótico<sup>603</sup> y también a la EAP de las extremidades inferiores, la insuficiencia cardíaca o la FA, enfermedades comúnmente vinculadas a la tromboembolia sistémica o venosa.

El uso de tratamiento antiagregante y anticoagulante en pacientes con HTA se ha sometido a una revisión sistemática del grupo

Cochrane<sup>604</sup> que incluyó 4 estudios aleatorizados con un total de 44.012 pacientes. Los autores concluyeron que la administración de ácido acetilsalicílico no reduce la incidencia de ictus o complicaciones CV, comparado con el placebo, para la prevención primaria en pacientes con PA elevada y sin ECV previa<sup>604</sup>. En cuanto a la prevención secundaria, el tratamiento antiagregante en pacientes con PA elevada se asoció con una reducción absoluta del 4,1% de los eventos vasculares comparado con placebo<sup>604</sup>.

No se ha demostrado beneficio del tratamiento anticoagulante solo o combinado con ácido acetilsalicílico en pacientes con HTA, en ausencia de otras indicaciones que requieran anticoagulación, como FA o tromboembolia venosa<sup>604</sup>. En los pacientes anticoagulados, la HTA no controlada es uno de los factores independientes de riesgo de hemorragia intracraneal y sangrado mayor<sup>605</sup>. En estos pacientes es preciso prestar atención a los factores modificables del riesgo de sangrado en cada contacto con el paciente. La evaluación del riesgo hemorrágico mediante escalas clínicas de riesgo, como HAS-BLED (hipertensión, función renal/hepática anormal [1 punto cada una], ictus, historia o predisposición al sangrado, INR lábil, edad [> 65 años], consumo concomitante de drogas/alcohol [1 punto cada uno]), incluye la HTA no controlada (definida como una PAS > 160 mmHg) como uno de los factores de riesgo hemorrágico<sup>606</sup> que se podría emplear para identificar a los pacientes con riesgo particularmente alto (p. ej., HAS-BLED ≥ 3 puntos) que podrían beneficiarse de revisión y seguimiento más estrechos<sup>607</sup>.

En resumen, no se recomienda el ácido acetilsalicílico para la prevención primaria en pacientes hipertensos sin ECV<sup>35</sup>. Para la prevención secundaria, el beneficio del tratamiento antiagregante para los pacientes con HTA puede ser superior a los riesgos<sup>35,604</sup>. El uso de ticlopidina, clopidogrel y otros antiagregantes nuevos, como prasugrel o ticagrelor, no se ha evaluado suficientemente en pacientes con PA elevada.

**9.3. Fármacos hipoglucemiantes y presión arterial**

El impacto de los nuevos fármacos hipoglucemiantes en la PA y la reducción del riesgo CV y renal, aparte de su efecto de control glucémico, han despertado interés a partir de la publicación de las recomendaciones de la FDA sobre la evaluación del riesgo CV con los nuevos tratamientos para la DM2. Los fármacos antidiabéticos de nueva generación, como los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 y los agonistas del péptido 1 similar al glucagón, reducen ligeramente la PA y también el peso corporal con los agonistas del péptido 1 similar al glucagón. La liraglutida y la semaglutida, 2 agonistas del péptido 1 similar al glucagón, redujeron la mortalidad CV y total, pero no la insuficiencia cardíaca, en pacientes con DM2<sup>608,609</sup>. Son necesarios más datos sobre la capacidad de los agonistas del péptido 1 similar al glucagón y los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 para prevenir la insuficiencia cardíaca.

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 son la única clase de fármacos hipoglucemiantes que agregan reducciones de

**Tratamiento de los factores de riesgo CV asociados con la HTA**

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Se recomienda la evaluación con el sistema SCORE del riesgo CV de los pacientes hipertensos que aún no tienen riesgo alto o muy alto debido a ECV establecida, enfermedad renal o diabetes <sup>33</sup>	I	B
Para pacientes con riesgo CV muy alto, se recomienda el tratamiento con estatinas para alcanzar concentraciones de cLDL < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) o una reducción ≥ 50% si la concentración basal de cLDL está en 1,8-3,5 mmol/l (70-135 mg/dl) <sup>596,599,602</sup>	I	B
Para pacientes con riesgo CV alto, se recomiendan las estatinas para alcanzar concentraciones de cLDL < 2,6 mmol/l (100 mg/dl) o una reducción ≥ 50% si la concentración basal de cLDL está en 2,6-5,2 mmol/l (100-200 mg/dl) <sup>599,602</sup>	I	B
Para pacientes con riesgo CV bajo-moderado, debe considerarse la administración de estatinas para lograr cifras de cLDL < 3,0 mmol/l (115 mg/dl) <sup>598</sup>	IIa	C
Se recomienda el tratamiento antiagregante, especialmente dosis bajas de ácido acetilsalicílico, para la prevención secundaria en pacientes hipertensos <sup>35,604</sup>	I	A
No se recomienda el uso de ácido acetilsalicílico para la prevención primaria en pacientes hipertensos sin ECV <sup>35,604</sup>	III	A

©ESC/JESH 2018

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CV: cardiovascular; ECV: enfermedad cardiovascular; HTA: hipertensión arterial.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

la PA a las proporcionadas por la reducción del peso. Con la empagliflozina<sup>475</sup> y la canagliflozina<sup>476</sup> se ha demostrado una reducción de la insuficiencia cardíaca y la mortalidad CV y total, además de un efecto protector de la función renal. Varios mecanismos podrían producir estos efectos; entre ellos, se han propuesto el aumento de excreción de sodio y una mejor regulación de la función renal tubular y glomerular como los mecanismos de protección CV y renal respectivamente.

**10. SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES****10.1. Seguimiento de los pacientes hipertensos**

Tras el inicio del tratamiento antihipertensivo, es importante examinar al paciente al menos 1 vez en los primeros 2 meses para evaluar los efectos del tratamiento en la PA y los posibles efectos secundarios hasta que la PA esté controlada. La frecuencia del seguimiento depende de la gravedad de la HTA, la urgencia en lograr el control de la PA y las comorbilidades del paciente. El tratamiento combinado en una sola píldora debería reducir la PA en 1-2 semanas, y esta continuará disminuyendo en los siguientes 2 meses. Una vez que se alcance el objetivo de PA, es razonable un intervalo de varios meses entre consultas; la evidencia confirma que no hay diferencia entre intervalos de 3 y 6 meses para determinar la PA<sup>610</sup>. Dependiendo de la organización local de los recursos sanitarios, muchas de las últimas consultas de seguimiento las puede llevar a cabo personal sanitario no médico, como el de enfermería<sup>611</sup>. En pacientes estables, la AMPA y la comunicación electrónica con el médico son una alternativa aceptable para reducir la frecuencia de las consultas<sup>60,612,613</sup>. En cualquier caso, es recomendable evaluar los factores de riesgo y el daño orgánico asintomático al menos cada 2 años.

**10.2. Seguimiento de sujetos con presión arterial normal-alta e hipertensión de bata blanca**

Los pacientes con PA normal-alta o HTA de bata blanca suelen tener factores de riesgo adicionales, como daño orgánico asintomático, y mayor riesgo de HTA persistente (véase la sección 4)<sup>427,614-618</sup>. Por lo que, aunque no reciban tratamiento, se debe citar a estos pacientes al

menos 1 vez al año para consultas de seguimiento en las que se determine la PA dentro/fuera de consulta y se revise el perfil de riesgo CV. Estas consultas anuales son una buena ocasión para reforzar las recomendaciones sobre los cambios en el estilo de vida, que constituyen el tratamiento adecuado para la mayoría de estos pacientes.

**10.3. Presión arterial elevada en las consultas de seguimiento**

El hallazgo de una PA elevada siempre debe llevar al médico a investigar las causas, particularmente las más comunes, como la falta de adherencia al régimen de tratamiento, la persistencia del efecto de bata blanca y el consumo ocasional o regular de sal, drogas o sustancias que aumentan la PA o interfieren con los efectos del tratamiento antihipertensivo (como el alcohol o los antiinflamatorios no esteroideos). Esta situación requiere interrogar al paciente (y sus familiares) con tacto, pero también con decisión, para identificar factores que pudieran estar interfiriendo, y repetir las mediciones de la PA en las siguientes semanas para confirmar que la PA vuelve a estar controlada. Si se considera que la ineficacia del tratamiento es la razón de la falta de control de la PA, el régimen de tratamiento debe ajustarse sin demora (véase la sección 7); esto evita la inercia terapéutica, que es uno de los principales factores que contribuyen al inadecuado control de la PA en todo el mundo<sup>311</sup>.

**10.4. Mejora del control de la presión arterial en la hipertensión: adherencia al tratamiento farmacológico**

Hay cada vez más evidencia de que la mala adherencia al tratamiento, además de la inercia médica (falta de medidas terapéuticas ante la PA no controlada), es la principal causa del inadecuado control de la PA<sup>293,619-621</sup>. La falta de adherencia al tratamiento antihipertensivo se correlaciona con un mayor riesgo de complicaciones CV<sup>312,622</sup>.

La interrupción temprana del tratamiento y el uso de dosis diarias del régimen prescrito insuficientes son las características más frecuentes de la falta de adherencia. Más de 1/3 pacientes abandonan el tratamiento inicial después de 6 meses y alrededor de la mitad, al año<sup>623</sup>. Los estudios basados en la detección de la medicación antihipertensiva en orina o sangre muestran que la mala adherencia al tratamiento afecta a menos del 50% de los pacientes con HTA aparentemente resistente<sup>352,624</sup> y que la mala adherencia tiene una estrecha correlación con el número de píldoras prescritas. La detección temprana de la falta de adherencia al tratamiento puede reducir la necesidad de pruebas y procedimientos costosos (incluidos procedimientos intervencionistas) y evitar la prescripción de fármacos innecesarios<sup>625</sup>.

En esta guía se ha hecho un esfuerzo por simplificar la estrategia terapéutica para mejorar la adherencia al tratamiento y el control de la PA con la prescripción de la píldora única para la mayoría de los pacientes hipertensos. Se pretende así dar respuesta al hecho de que, a pesar de los beneficios del tratamiento de la PA demostrados en estudios clínicos, en la vida real la mayoría de los pacientes tratados no alcanzan los objetivos de PA recomendados. Dado que los objetivos de PA recomendados en esta guía son más bajos, esto implica que las tasas de control de la PA serán todavía peores si no se toman las medidas necesarias para mejorar la adherencia de los pacientes a las combinaciones de tratamiento recomendadas.

Existen varios métodos para detectar la mala adherencia al tratamiento, pero la mayoría son indirectos y poco fiables y proporcionan escasa información sobre la cuestión más importante: la historia de las dosis. Hoy el método más preciso que se puede recomendar, a pesar de sus limitaciones, es la detección de los fármacos prescritos en muestras de orina o sangre. La observación directa de las tomas, seguida de la medición de la PA en las siguientes horas mediante AMPA o MAPA, también puede ser muy útil para determinar si la PA



de los pacientes con HTA aparentemente resistente no se controla pese a haberse observado la toma de la medicación. En cambio, los cuestionarios suelen sobrestimar la adherencia al tratamiento. La evaluación de la adherencia debe mejorar con el desarrollo de métodos más económicos y fiables que puedan aplicarse fácilmente en la práctica clínica cotidiana<sup>354,626</sup>.

Las principales barreras a la óptima adherencia al tratamiento están relacionadas con la actitud médica, las creencias y el comportamiento de los pacientes, la complejidad y la tolerabilidad de los tratamientos farmacológicos y el sistema de salud, entre otros factores. La evaluación de la adherencia se debe plantear sin culpar, favoreciendo que se traten abiertamente los problemas específicos que limitan la capacidad de los pacientes para seguir las recomendaciones terapéuticas. Se debe buscar soluciones individualizadas y animar a los pacientes a ser conscientes de su salud CV.

La adherencia al tratamiento se puede mejorar con distintas intervenciones. Las más útiles son las que vinculan la ingesta de la medicación con los hábitos<sup>347</sup>, las que devuelven información al paciente sobre su adherencia y la automonitorización del tratamiento<sup>64</sup> mediante pastilleros y envases especiales y las entrevistas de motivación. Las estrategias que integran a los profesionales de la salud, con la participación de farmacéuticos y enfermeros, aumentan la adherencia al tratamiento farmacológico. El uso de múltiples componentes tiene un mayor efecto en la adherencia, ya que el efecto de cada intervención es en general discreto. Datos recientes indican que la adherencia al tratamiento se puede mejorar también usando telemetría para la transmisión de datos registrados en el domicilio y mantener el contacto entre los pacientes y los médicos; se están desarrollando estudios sobre esta intervención<sup>627</sup>.

**Tabla 33**

Intervenciones para mejorar la adherencia al tratamiento farmacológico en la HTA

<i>Del facultativo</i>
Proporcionar información sobre los riesgos de la HTA y los beneficios del tratamiento y acordar una estrategia de tratamiento para el control de la PA mediante intervenciones en el estilo de vida y tratamiento farmacológico con una combinación en un solo comprimido cuando sea posible (material informativo, instrucción programada y apoyo con herramientas informáticas)
Empoderamiento del paciente
Retroalimentación sobre mejoras clínicas y del comportamiento
Evaluación y resolución de las barreras individuales a la adherencia terapéutica
Colaboración con otros profesionales sanitarios, especialmente de enfermería y farmacia
<i>Del paciente</i>
AMPA (incluida la telemonitorización)
Sesiones de grupo
Instrucciones combinadas con estrategias de motivación
Autocuidado con sistemas simples para los pacientes
Uso de recordatorios
Obtener apoyo familiar, social o de personal de enfermería
Suministro de los fármacos en el lugar de trabajo
<i>Del tratamiento farmacológico</i>
Simplificación del régimen de tratamiento farmacológico con el uso de combinaciones en un solo comprimido
Envases con recordatorios
<i>Del sistema de salud</i>
Promover el desarrollo de sistemas de monitorización (seguimiento telefónico, consultas a domicilio y telemonitorización de la PA)
Destinar fondos para promover la colaboración entre profesionales de la salud (p. ej., enfermería y farmacia)
Reembolso de los costes de los preparados en un solo comprimido
Desarrollo de bases de datos nacionales que incluyan información sobre la prescripción de fármacos y que estén disponibles para los médicos y farmacéuticos
Acceso a la medicación

AMPA: automedición de la presión arterial; HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial.

Es crucial la prescripción de un régimen de tratamiento adecuado<sup>389</sup>. Para ello es preciso considerar: *a)* la evaluación de posibles efectos adversos relacionados con la medicación; *b)* el uso de fármacos de acción prolongada que solo requieren una dosis diaria<sup>628,629</sup>; *c)* evitar un régimen de dosis complejo; *d)* el uso de combinaciones de fármacos en una única píldora siempre que sea posible, y *e)* tener en cuenta el efecto del tratamiento en la economía de los pacientes.

Frente a los numerosos estudios sobre fármacos y tratamientos específicos, los estudios rigurosos sobre intervenciones para mejorar la adherencia son muy escasos. Por ello, el nivel de evidencia sobre el aumento de la adherencia al tratamiento mediante los recursos disponibles hoy en la práctica clínica es bajo. Esto se debe fundamentalmente a la corta duración de los estudios, su heterogeneidad y un diseño cuestionable, por lo que todavía está por demostrar en estudios adecuados si las intervenciones disponibles actualmente pueden mejorar la adherencia al tratamiento.

La tabla 33 incluye una lista de las intervenciones asociadas con el aumento de adherencia del paciente a su tratamiento.

## 10.5. Búsqueda continuada de daño orgánico causado por hipertensión

La importancia y la necesidad de detectar el daño orgánico en la evaluación inicial para estratificar el riesgo de los pacientes y revisar su progresión o regresión en el seguimiento se describen en la sección 4. La presencia de daño orgánico demuestra que la PA está aumentada y que el paciente puede beneficiarse del tratamiento. La regresión del daño orgánico asintomático que ocurre durante el tratamiento a menudo indica una mejora del pronóstico (véase la sección 5).



## 10.6. ¿Se puede reducir o suspender la medicación antihipertensiva?

A algunos pacientes, cuyo tratamiento se acompaña de un control efectivo de la PA durante un tiempo largo, se les puede reducir el número y la dosis de los fármacos utilizados. Este puede ser el caso particularmente cuando el control de la PA va acompañado de cam-

bios saludables en el estilo de vida, como pérdida de peso, ejercicio regular y dieta baja en sal y grasas, con lo cual desaparece su influencia vasopresora. La reducción de la medicación debe ser gradual y se debe examinar al paciente con frecuencia porque la reaparición de la HTA puede ocurrir rápidamente (en unas semanas) o meses más tarde. A los pacientes que ya han tenido daño orgánico o HTA acelerada no se les debe retirar el tratamiento.

## 11. LAGUNAS EN LA EVIDENCIA Y NECESIDAD DE ESTUDIOS ADICIONALES

### Lagunas en la evidencia y necesidad de estudios adicionales

¿Cuál es el programa óptimo para el cribado poblacional de la HTA?

¿Cuál es el método óptimo para medir la PA de los pacientes con FA?

¿Cuál es el incremento de beneficio con el uso adicional de mediciones de la PA fuera de consulta (AMPA y MAPA) para la predicción del riesgo CV?

¿Cuál es el incremento de beneficio, añadido al de usar el sistema SCORE, de evaluar el daño orgánico en la reclasificación del riesgo CV de los pacientes con HTA?

¿Cuáles son los umbrales y objetivos apropiados del tratamiento de la PA de los pacientes jóvenes hipertensos?

¿Cuáles son los objetivos óptimos del tratamiento de la PA determinada por AMPA y MAPA?

¿Cuáles son los beneficios asociados al tratamiento antihipertensivo para los pacientes con HTA resistente?

¿Cuáles son los beneficios del tratamiento de la PA para pacientes con valores de PA normal-alta?

¿Qué nivel de riesgo CV basal predice el beneficio del tratamiento?

Son necesarios más datos sobre los beneficios del tratamiento de la PA para pacientes ancianos y sobre la influencia de la fragilidad

Son necesarios estudios comparativos de resultados clínicos con el tratamiento guiado por la PA medida dentro y fuera de la consulta

Son necesarios estudios comparativos de resultados clínicos entre distintos tratamientos guiados por el control de la PA y la reducción del daño orgánico, especialmente en pacientes jóvenes

Son necesarios más estudios clínicos sobre el objetivo óptimo de tratamiento de la PAS para pacientes con distintos niveles de riesgo CV basal y diferentes comorbilidades, incluida la diabetes y la ERC

Son necesarios más estudios clínicos sobre el objetivo óptimo de tratamiento de la PAD

¿Cuál es el impacto de la estrategia de tratamiento con un solo comprimido frente a múltiples comprimidos en la adherencia al tratamiento, el control de la PA y las variables clínicas?

Son necesarios estudios comparativos de resultados clínicos entre distintas estrategias de tratamiento basadas en el tratamiento inicial con monoterapia o con terapia combinada

¿Cuál es la ingesta de sal óptima para reducir el riesgo CV y de mortalidad?

¿Cuáles son los beneficios a largo plazo de los cambios en el estilo de vida recomendados?

Es necesaria la comparación de tratamientos basados en tiacidas frente a análogos tiacídicos

¿Cuál es el valor adicional de la PA central frente a la PA periférica para la estimación del riesgo y su reducción mediante tratamiento?

Es necesario comparar el tratamiento de la PA con BB clásicos frente a BB vasodilatadores

¿Cuáles son los objetivos óptimos del tratamiento de la PA en entidades clínicas específicas (p. ej., diabetes, ERC e ictus reciente)?

¿Cuál es el efecto protector del tratamiento antihipertensivo para los pacientes con disfunción cognitiva o demencia?

¿Cuál es la utilidad del tratamiento antihipertensivo en la HTA de bata blanca?

¿Cuál es la utilidad del tratamiento antihipertensivo en la HTA enmascarada?

¿Cuál es el tratamiento óptimo para diferentes grupos étnicos?

AMPA: automedición de la presión arterial; CV: cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; FA: fibrilación auricular; HTA: hipertensión arterial; MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

## 12. MENSAJES CLAVE

- 1. PA, epidemiología y riesgo.** La HTA afecta a alrededor de 1.000 millones de personas en el mundo. A medida que las poblaciones envejecen y adoptan estilos de vida más sedentarios, la prevalencia de la HTA sigue aumentando y se estima que llegará a 1.500 millones en 2025. La PA elevada es la causa más importante de muerte prematura en todo el mundo; originó casi 10 millones de muertes en 2015, de las que 4,9 millones fueron por cardiopatía isquémica y 3,5 millones, por ictus. La HTA es uno de los más importantes factores de riesgo de FA, ERC, EAP y deterioro cognitivo.
- 2. Definición de la hipertensión.** La clasificación de la PA y la definición de la HTA no han cambiado desde la última edición de la guía. La HTA se define como una PAS  $\geq 140$  o una PAD  $\geq 90$  mmHg, que son equivalentes a una media de PA ambulatoria (MAPA)  $\geq 130/80$  mmHg o una media de PA domiciliaria (AMPA)  $\geq 135/85$  mmHg.
- 3. Cribado y diagnóstico de la hipertensión.** La HTA normalmente cursa asintomática (de ahí el término «asesina silenciosa»). Debido a su alta prevalencia, deben establecerse programas de cribado que garanticen la medición de la PA de todos los adultos al menos cada 5 años y con más frecuencia en personas con PA normal-alta. Cuando se sospeche HTA por hallarse valores de PA altos, se debe confirmar el diagnóstico mediante la medición de la PA en varias consultas o fuera de consulta (MAPA o AMPA).
- 4. Importancia de la evaluación del riesgo CV y la detección de daño orgánico.** Otros factores de riesgo CV, como la dislipemia o el síndrome metabólico, a menudo se agrupan con la HTA. Excepto en pacientes con riesgo alto o muy alto debido a ECV establecida, se recomienda la evaluación formal del riesgo CV mediante el método SCORE para los demás pacientes. Además, la presencia de daño orgánico, especialmente HVI, ERC o retinopatía avanzada, añade riesgo de morbimortalidad CV y se debe explorar como parte de la evaluación del riesgo de pacientes hipertensos, ya que el método SCORE por sí solo podría subestimar el riesgo.
- 5. Valorar una posible hipertensión secundaria.** En la mayoría de las personas con HTA no se detecta una causa subyacente. Las causas secundarias (y potencialmente remediables) de la HTA son más probables en personas jóvenes (< 40 años), personas con HTA grave refractaria al tratamiento o adultos de mediana edad con antecedentes de PA normal que repentinamente contraen una HTA significativa. Se debe referir a estos pacientes a consulta con un especialista.
- 6. Tratamiento de la hipertensión: importancia de las intervenciones en el estilo de vida.** El tratamiento de la HTA incluye intervenciones en el estilo de vida y tratamiento farmacológico. Muchos pacientes hipertensos requieren tratamiento farmacológico, pero las intervenciones en el estilo de vida son importantes porque pueden retrasar la necesidad de tratamiento o complementar el efecto hipotensor de la medicación. Además, las intervenciones en el estilo de vida, como la restricción de sodio, la moderación en el consumo de alcohol, la dieta saludable, el ejercicio regular, el control del peso y dejar de fumar, aportan beneficios para la salud más allá de su impacto en la PA.
- 7. ¿Cuándo se debe considerar el tratamiento farmacológico para la hipertensión?** Los umbrales de tratamiento para la HTA son ahora menos conservadores que en la edición anterior de la guía. Actualmente se recomienda que los pacientes con HTA de grado 1 (PA en consulta de 140-159/90-99 mmHg) y riesgo bajo o moderado, aunque no tengan daño orgánico, reciban tratamiento farmacológico si la PA no se controla después de un periodo de intervenciones en el estilo de vida. Para pacientes con alto riesgo y con HTA de grado 1, como aquellos con daño orgánico, o con HTA de mayor grado (p. ej., de grado 2, PA  $\geq 160/100$  mmHg), se recomienda iniciar el tratamiento farmacológico al mismo tiempo que las intervenciones en el estilo de vida. Estas recomendaciones se refieren a todos los adultos menores de 80 años.
- 8. Consideraciones especiales sobre pacientes frágiles o mayores.** Cada vez más se reconoce que la edad biológica —más que la edad cronológica—, la fragilidad y la independencia son factores determinantes de la tolerancia al tratamiento y de los beneficios de la medicación hipotensora. Es importante señalar que incluso en pacientes ancianos (> 80 años), el tratamiento antihipertensivo reduce la mortalidad, el ictus y la insuficiencia cardiaca. Por lo tanto, no se debe negar o retirar el tratamiento a estos pacientes con base únicamente en la edad. Para pacientes no tratados mayores de 80 años, se recomienda el tratamiento antihipertensivo cuando la PAS sea  $\geq 160$  mmHg, siempre que se tolere.
- 9. ¿Cuánto se debe reducir la PAS?** Este es un tema muy debatido. Una cuestión clave es el balance entre los beneficios y los riesgos o los efectos adversos potenciales. Esto es especialmente importante cuando los objetivos de la PA son más bajos, ya que es más probable que los daños potenciales superen a los beneficios; por todo ello, esta guía recomienda un intervalo de valores de PA. La evidencia indica claramente que reducir la PAS en consulta a < 140 mmHg es beneficioso para todos los grupos de pacientes, incluidos los mayores independientes. También hay evidencia en respaldo de un objetivo de PAS de 130 mmHg para la mayoría de los pacientes, siempre que se tolere. Incluso cifras de PAS más bajas (< 130 mmHg) pueden tolerarse y ser beneficiosas para algunos pacientes, especialmente para reducir aún más el riesgo de ictus. No se debe establecer objetivos de PAS < 120 mmHg porque la relación entre el riesgo y el beneficio es preocupante con estos niveles de PAS tratada.
- 10. Objetivos de PA para los pacientes mayores y ancianos.** Como ya se ha mencionado, la independencia, la fragilidad y las comorbilidades influyen en las decisiones sobre el tratamiento, especialmente para los pacientes mayores ( $\geq 65$  años) y ancianos (> 80 años). El objetivo de PAS deseable para todos los pacientes mayores de 65 años es 130-139 mmHg. Este objetivo es más bajo que en ediciones anteriores y puede no ser alcanzable para todos los pacientes mayores, pero cualquier reducción de la PA hacia este objetivo es potencialmente beneficiosa, siempre que se tolere bien.
- 11. Objetivos de PA para los pacientes con diabetes o ERC.** Los objetivos de PA para estos pacientes han variado en ediciones anteriores debido a los resultados contradictorios de los estudios de resultados y metanálisis más importantes. En la diabetes, un objetivo de PAS < 140 mmHg y tendente a 130 mmHg, como se recomienda para los demás pacientes, tiene un efecto beneficioso en las variables principales. Además, un objetivo < 130 mmHg, si se tolera bien, puede reducir el riesgo de ictus aún más, pero no el de otras variables principales. La PAS no debe ser < 120 mmHg. Para pacientes con ERC, la evidencia indica que el objetivo de PAS debe estar en el intervalo de 130-139 mmHg.
- 12. ¿Cuánto se debe reducir la PAD?** El objetivo de PAD óptimo está menos definido, pero se recomienda que sea < 80 mmHg. Algunos pacientes con rigidez arterial e hipertensión sistólica aislada presentan valores de PAD por debajo de este objetivo. Estos son pacientes con alto riesgo, en quienes los valores de PAD bajos no contraindican el tratamiento de la PAS hasta los objetivos recomendados, siempre que se tolere bien.
- 13. Necesidad de mejorar en el control de la PA.** Un mensaje clave de esta guía es esforzarse en mejorar las tasas de control de la PA. A pesar de la clara evidencia del beneficio del tratamiento, como media, menos del 50% de los pacientes con HTA tratada alcanzan un objetivo de PAS < 140 mmHg. La inercia médica (falta de intensificación del tratamiento, especialmente desde la monoterapia) y la falta de adherencia de los pacientes (sobre todo cuando se usan múltiples píldoras) son los factores que más contribuyen a un control inadecuado de la PA.
- 14. Iniciar el tratamiento de la mayoría de los pacientes con 2 fármacos en lugar de 1.** La monoterapia suele ser inadecuada para la mayoría de los pacientes con HTA, y especialmente ahora que los objetivos del tratamiento de la PA son más bajos que en guías anteriores. La

presente edición se propone normalizar el concepto de que el tratamiento inicial para la mayoría de los pacientes con HTA debe consistir en una combinación de 2 fármacos, y no 1 único fármaco. La única excepción es para un escaso número de pacientes con una PA basal cercana al objetivo recomendado, que podrían alcanzarlo con un solo fármaco, o los pacientes mayores o ancianos frágiles para quienes es aconsejable una reducción menos brusca de la PA. La evidencia indica que esta estrategia mejora la rapidez, la eficacia y la persistencia de la reducción y el control de la PA iniciales y que los pacientes la toleran bien.

15. *Estrategia de una sola pastilla para tratar la hipertensión.* La falta de adherencia a largo plazo a la medicación antihipertensiva es uno de los factores que más contribuyen a las malas cifras de control de la PA. Los estudios realizados muestran que hay correlación directa entre el número de pastillas y la mala adherencia al tratamiento y que la terapia con 1 sola pastilla mejora la adherencia. La terapia con una sola pastilla es la estrategia preferida para el tratamiento inicial de la HTA con 2 fármacos y para la combinación de 3 fármacos cuando sea necesaria. Esta estrategia logrará con una sola pastilla el control de la PA de la mayoría de los pacientes y mejorará las tasas de control de la PA.

16. *Algoritmo simplificado de tratamiento farmacológico.* Se ha simplificado la estrategia de tratamiento de modo que los pacientes con HTA no complicada y muchos con ciertas comorbilidades (como daño orgánico, diabetes, EAP o enfermedad cerebrovascular) reciban la misma medicación. Como tratamiento inicial, se recomienda una combinación de un IECA o un ARA-II más un BCC o una tiacida o análogo tiacídico para la mayoría de los pacientes. Para los que requieran 3 fármacos, se recomienda una combinación de un IECA o ARA-II más un BCC y una tiacida o análogo tiacídico. Los BB deben emplearse cuando haya una indicación

específica (p. ej., angina, IM reciente o IC-Fer o cuando se requiera controlar la frecuencia cardiaca).

17. *Hipertensión en mujeres y durante el embarazo.* Las mujeres hipertensas que deseen gestar deben evitar el uso de IECA o ARA-II y diuréticos; el tratamiento hipotensor de elección, cuando sea preciso, incluye alfametildopa, labetalol o BCC. Estos fármacos también son adecuados cuando se precise reducir la PA de una embarazada. Las embarazadas deben evitar los IECA o ARA-II.

18. *¿Las terapias con dispositivos son útiles para el tratamiento de la hipertensión?* En los últimos años se ha desarrollado y evaluado una serie de intervenciones basadas en dispositivos para el tratamiento de la HTA. Hasta la fecha, los resultados de estudios no proporcionan suficiente evidencia para recomendar su uso en la práctica clínica, por lo que no están recomendados para el tratamiento de la HTA, excepto en el contexto de estudios clínicos, hasta que se disponga de más datos sobre su seguridad y eficacia.

19. *Tratar el riesgo de ECV de los pacientes hipertensos más allá de la PA: estatinas.* En los pacientes con riesgo de ECV moderado o alto o con ECV establecida, la reducción de la PA por sí sola no optimiza la disminución del riesgo. Estos pacientes se benefician del tratamiento con estatinas, que suma una disminución del riesgo de IM en alrededor de un tercio y el riesgo de ictus en alrededor de un cuarto, incluso cuando la PA esté controlada. Se han observado beneficios similares en pacientes con un nivel de riesgo entre bajo y moderado. Por ello, podría beneficiarse del tratamiento con estatinas un grupo de pacientes hipertensos mucho mayor que el que actualmente lo recibe.

20. *Tratar el riesgo de ECV de los pacientes hipertensos más allá de la PA: tratamiento antiagregante.* Se recomienda el tratamiento antiagregante, especialmente dosis bajas de ácido acetilsalicílico, para la prevención secundaria en pacientes hipertensos, pero no se recomienda para la prevención primaria (es decir, para pacientes sin ECV).

### 13. MENSAJES CLAVE DE LA GUÍA SOBRE QUÉ HACER Y QUÉ NO

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
<i>Clasificación de la PA</i>		
Se debe clasificar la PA como óptima, normal, normal-alta o HTA de grados 1-3 según la PA medida en consulta	I	C
<i>Cribado de la PA</i>		
Se recomienda implementar programas de cribado de la HTA. Se debe medir y registrar en la historia médica la PA de toda persona de 18 o más años, que deben ser conscientes de su PA	I	B
<i>Diagnóstico de la HTA</i>		
El diagnóstico de HTA debe basarse en:	I	C
<ul style="list-style-type: none"> <li>Mediciones de la PA en varias consultas, excepto en los casos de HTA grave (como la de grado 3 y especialmente en pacientes con alto riesgo). En cada consulta se deben tomar 3 mediciones de la PA, dejando 1-2 min entre ellas; se debe repetir las mediciones cuando entre las primeras 2 hay una diferencia &gt; 10 mmHg. La PA es el promedio de las últimas 2 mediciones</li> </ul>		
o		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Mediciones de la PA fuera de consulta mediante MAPA o AMPA siempre que sean logística y económicamente viables</li> </ul>	I	C
<i>Umbral de PA en consulta para iniciar el tratamiento antihipertensivo</i>		
Se recomienda el inicio inmediato de medicación antihipertensiva para los pacientes con HTA de grado 2 o 3 y cualquier nivel de riesgo CV, y el inicio simultáneo de intervenciones en el estilo de vida	I	A
Para los pacientes con HTA de grado 1:	I	B
<ul style="list-style-type: none"> <li>Se recomiendan las intervenciones en el estilo de vida para determinar si con ello se puede normalizar la PA</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>En pacientes con HTA de grado 1, riesgo bajo-moderado y sin evidencia de daño orgánico, se recomienda el tratamiento farmacológico antihipertensivo si el paciente permanece hipertenso después de un periodo de cambios en el estilo de vida<sup>c</sup></li> </ul>	I	A
<ul style="list-style-type: none"> <li>Para los pacientes con HTA de grado 1, riesgo alto o evidencia de daño orgánico, se recomienda el inicio inmediato de tratamiento farmacológico antihipertensivo y el inicio simultáneo de intervenciones en el estilo de vida</li> </ul>	I	A
Para los pacientes mayores con HTA y buena forma física (incluso mayores de 80 años), se recomiendan el tratamiento farmacológico antihipertensivo e intervenciones en el estilo de vida cuando la PAS sea $\geq$ 160 mmHg	I	A
Se recomiendan el tratamiento farmacológico antihipertensivo y las intervenciones en el estilo de vida para los pacientes mayores en buena forma física (> 65 años, pero no > 80) cuando la PAS esté en el intervalo de grado 1 (140-159 mmHg) siempre que se tolere bien el tratamiento	I	A
Para los pacientes con PA normal-alta (130-139/85-89 mmHg), se recomiendan las intervenciones en el estilo de vida	I	A
No se recomienda retirar el tratamiento farmacológico antihipertensivo con base en la edad, incluso para pacientes que sobrepasen los 80 años, siempre que el tratamiento se tolere bien	III	A

<i>Objetivos del tratamiento para la PA medida en consulta</i>		
El primer objetivo recomendado del tratamiento es reducir la PA a < 140/90 mmHg en todos los pacientes y, si el tratamiento se tolera bien, el objetivo se debe bajar a 130/80 mmHg o menos para la mayoría de los pacientes	I	A
Para la mayoría de los pacientes menores de 65 años tratados, se recomienda reducir la PAS al intervalo de 120-129 mmHg <sup>d</sup>	I	A
Para los pacientes mayores (edad ≥ 65 años) en tratamiento antihipertensivo, se recomienda un objetivo de PAS en el intervalo de 130-139 mmHg	I	A
<i>Tratamiento de la HTA: intervenciones en el estilo de vida</i>		
Se recomienda restringir la ingesta de sal a < 5 g/día	I	A
Se recomienda restringir el consumo de alcohol a < 14 unidades a la semana los varones y < 8 unidades a la semana las mujeres	I	A
Se recomienda aumentar el consumo de verduras, frutas frescas, pescado, frutos secos y ácidos grasos no saturados (aceite de oliva), se aconseja un bajo consumo de carne roja y consumo de productos lácteos bajos en grasa	I	A
Está indicado el control del peso corporal para evitar la obesidad (IMC > 30 o circunferencia de cintura > 102 cm los varones y > 88 cm las mujeres, y mantener un IMC saludable (alrededor de 20-25) y una circunferencia de cintura adecuada (< 94 cm los varones y < 80 cm las mujeres) para reducir la PA y el riesgo CV	I	A
Se recomienda el ejercicio aeróbico regular (al menos 30 min de ejercicio dinámico moderado 5-7 días a la semana)	I	A
Se recomiendan el abandono del tabaco, los servicios de apoyo y los programas para el abandono del hábito tabáquico	I	B
Se recomienda evitar los estados de ebriedad	III	A
<i>Tratamiento de la HTA: tratamiento farmacológico</i>		
Se recomienda el tratamiento combinado para la mayoría de los pacientes como tratamiento inicial. Las combinaciones preferidas deben incluir un bloqueador del SRA (IECA o ARA-II) más un BCC o un diurético. Pueden emplearse otras combinaciones de las 5 principales clases de fármacos	I	A
Se recomienda combinar los BB con cualquier fármaco de las 5 clases principales cuando haya una indicación específica (p. ej., angina, infarto de miocardio reciente o insuficiencia cardiaca o para el control de la frecuencia cardiaca)	I	A
Se recomienda iniciar el tratamiento antihipertensivo con una combinación de 2 fármacos, preferiblemente en un solo comprimido. Las excepciones son los pacientes mayores y los pacientes con bajo riesgo y HTA de grado 1 (especialmente si la PAS es < 150 mmHg)	I	B
Si la PA no se controla <sup>a</sup> con una combinación de 2 fármacos, se recomienda intensificar el tratamiento con una combinación de 3 fármacos, normalmente un bloqueador del SRA con un BCC y una tiacida o análogo tiacídico, preferiblemente combinados en un solo comprimido	I	A
Si la PA no se controla <sup>a</sup> con una combinación de 3 fármacos, se recomienda intensificar el tratamiento con la adición de espironolactona o, si no se tolera, con otros diuréticos, como amilorida o dosis más altas de otros diuréticos, un BB o un bloqueador alfa	I	B
No se recomienda la combinación de 2 bloqueadores del SRA	III	A
<i>Tratamiento de la HTA: terapias basadas en dispositivos</i>		
No se recomienda el uso de tratamientos basados en dispositivos para el tratamiento de la HTA en la práctica clínica habitual, excepto en el contexto de estudios clínicos, hasta que se disponga de evidencia sobre su seguridad y su eficacia	III	B
<i>Tratamiento del riesgo de ECV en pacientes hipertensos</i>		
Se recomienda la evaluación del riesgo CV con el sistema SCORE para pacientes hipertensos que aún no tienen riesgo alto o muy alto debido a ECV establecida, enfermedad renal o diabetes	I	B
Para pacientes con riesgo CV alto, se recomienda el tratamiento con estatinas	I	B
Se recomienda el tratamiento antiagregante, especialmente dosis bajas de ácido acetilsalicílico, para la prevención secundaria en pacientes hipertensos	I	A
No se recomienda el uso de ácido acetilsalicílico para la prevención primaria en pacientes hipertensos sin ECV	III	A
No se recomienda la realización sistemática de pruebas genéticas a pacientes hipertensos	III	C

AMPA: automedición de la presión arterial; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; BCC: bloqueadores de los canales del calcio; CV: cardiovascular; ECV: enfermedad cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; IMC: índice de masa corporal; MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial; PA: presión arterial; PAS: presión arterial sistólica; SRA: sistema renina-angiotensina.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>Para los pacientes con HTA de grado 1 y riesgo bajo-moderado, el tratamiento farmacológico puede ir precedido de un largo periodo de intervenciones en el estilo de vida para comprobar si esta estrategia normaliza la PA. La duración de las intervenciones dependerá del nivel de PA dentro del intervalo de la HTA de grado 1, es decir, de la posibilidad de alcanzar el control de la PA con cambios en el estilo de vida únicamente y de las oportunidades de implementar dichos cambios en pacientes individuales.

<sup>d</sup>Hay menos evidencia sobre este objetivo en pacientes con riesgo bajo-moderado.

<sup>e</sup>Es preciso vigilar la adherencia a la medicación.

## 14. APÉNDICE

**Comité de la ESC para la elaboración de GPC:** Stephan Windecker (coordinador) (Suiza), Victor Aboyans (Francia), Stefan Agewall (Noruega), Emanuele Barbato (Italia), Héctor Bueno (España), Antonio Coca (España), Jean-Philippe Collet (Francia), Ioan Mircea Coman (Rumania), Veronica Dean (Francia), Victoria Delgado (Países Bajos), Donna Fitzsimons (Reino Unido), Oliver Gaemperli (Suiza), Gerhard Hindricks (Alemania), Bernard Jung (Francia), Peter Jüni (Canadá), Hugo A. Katus (Alemania), Juhani Knuuti (Finlandia), Patrizio Lancellotti (Bélgica), Christophe Leclercq (Francia), Theresa A.

McDonagh (Reino Unido), Massimo Francesco Piepoli (Italia), Piotr Ponikowski (Polonia), Dimitrios J. Richter (Grecia), Marco Roffi (Suiza), Evgeny Shlyakhto (Rusia), Iain A. Simpson (Reino Unido), Miguel Sousa-Uva (Portugal) y José Luis Zamorano (España).

**Consejo de la ESH:** Costas Tsioufis (presidente) (Grecia), Empar Lurbe (España), Reinhold Kreutz (Alemania), Murielle Bochud (Suiza), Enrico Agabiti Rosei (Italia), Bojan Jelakovic (Croacia), Michel Azizi (Francia), Andrzej Januszewics (Polonia), Thomas Kahan (Suecia), Jorge Polonia (Portugal), Philippe van de Borne (Bélgica), Bryan Williams (Reino Unido), Claudio Borghi (Italia), Giuseppe



Mancia (Italia), Gianfranco Parati (Italia), Denis L. Clement (Bélgica), Antonio Coca (España), Athanasios Manolis (Grecia) y Dragan Lovic (Serbia).

### Sociedades nacionales de la ESC que participaron activamente en el proceso de revisión de la GPC ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial

**Alemania:** German Cardiac Society, Heribert Schunkert; **Antigua República Yugoslava de Macedonia:** Macedonian FYR Society of Cardiology, Marija Vavlukis; **Argelia:** Algerian Society of Cardiology, Salim Benkhedda; **Armenia:** Armenian Cardiologists Association, Parounak Zelveian; **Austria:** Austrian Society of Cardiology, Peter Siostrzonek; **Azerbaiyán:** Azerbaijan Society of Cardiology, Ruslan Najafov; **Bélgica:** Belgian Society of Cardiology, Michel De Pauw; **Bielorrusia:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Olga Pavlova; **Bosnia-Herzegovina:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Larisa Dizdarevic-Hudic; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Dimitar Raev; **Chipre:** Cyprus Society of Cardiology, Nikos Karpettas; **Dinamarca:** Danish Society of Cardiology, Michael Hecht Olsen; **Egipto:** Egyptian Society of Cardiology, Amin Fouad Shaker; **Eslovaquia:** Slovak Society of Cardiology, Slavomira Filipova; **Eslovenia:** Slovenian Society of Cardiology, Zlatko Fras; **España:** Sociedad Española de Cardiología, Vicente Bertomeu-Martínez; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Margus Viigimaa; **Federación Rusa:** Russian Society of Cardiology, Elena I. Baranova; **Finlandia:** Finnish Cardiac Society, Kaj Metsärinne; **Francia:** French Society of Cardiology, Jean-Michel Halimi; **Georgia:** Georgian Society of Cardiology, Zurab Pagava; **Grecia:** Hellenic Society of Cardiology, Costas Thomopoulos; **Hungría:** Hungarian Society of Cardiology, Dénes Páll; **Islandia:** Icelandic Society of Cardiology, Karl Andersen; **Israel:** Israel Heart Society, Michael Shechter; **Italia:** Italian Federation of Cardiology, Giuseppe Mercurio; **Kirguistán:** Kyrgyz Society of Cardiology, Tatiana Romanova; **Kosovo:** Kosovo Society of Cardiology, Gani Bajraktari; **Letonia:** Latvian Society of Cardiology, Kārlis Trušinskis; **Líbano:** Lebanese Society of Cardiology, Georges A. Saade; **Lituania:** Lithuanian Society of Cardiology, Gintare Sakalyte; **Luxemburgo:** Luxembourg Society of Cardiology, Stéphanie Noppe; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Daniela Cassar DeMarco; **Moldavia:** Moldavian Society of Cardiology, Alexandru Caraus; **Noruega:** Norwegian Society of Cardiology, Tonje Amb Aksnes; **Países Bajos:** Netherlands Society of Cardiology, Janneke Wittekoek; **Polonia:** Polish Cardiac Society, Piotr Jankowski; **Portugal:** Portuguese Society of Cardiology, Jorge Polonia; **Reino Unido:** British Cardiovascular Society, Adrian Brady; **República Checa:** Czech Society of Cardiology, Aleš Linhart; **Rumanía:** Romanian Society of Cardiology, Dragos Vinereanu; **San Marino:** San Marino Society of Cardiology, Marina Foscoli; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Ana Djordjevic Dikic; **Suecia:** Swedish Society of Cardiology, Bo Carlberg; **Suiza:** Swiss Society of Cardiology, Thilo Burkard; **Túnez:** Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Wissem Sdiri; **Turquía:** Turkish Society of Cardiology, Sinan Aydogdu; **Ucrania:** Ukrainian Association of Cardiology, Yuriy Sirenko.

### Sociedades nacionales de la ESH que participaron activamente en el proceso de revisión de la GPC ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial

**Austria:** Austrian Society of Hypertension, Thomas Weber; **Alemania:** German Hypertension Society, Bernhard K. Krämer; **Bélgica:** Belgian Hypertension Committee, Tine De Backer; **Bielorrusia:** Belarussian Hypertension League, Irina Lazareva; **Bosnia-Herzegovina:** Bosnia and Herzegovina Society of Hypertension, Sekib Sokolovic; **Croacia:** Croatian Society of Hypertension, Bojan Jelakovic; **Eslovaquia:** Slovak Society of Hypertension, Slavomira Filipova; **Eslovenia:** Slovenian Hypertension Society, Jana Brguljan; **España:** Sociedad Española de Hipertensión, Julian Segura; **Estonia:** Estonian Society of Hypertension, Margus Viigimaa; **Federación Rusa:** Russian Society of Hypertension, Irina Chazova; **Finlandia:** Finnish Hypertension

Society, Ilkka Pörsti; **Francia:** French Society of Hypertension, Thierry Denolle; **Grecia:** Hellenic Society of Hypertension, George S. Stergiou; **Italia:** Italian Society of Hypertension, Gianfranco Parati; **Letonia:** Latvian Society of Hypertension and Atherosclerosis, Kārlis Trušinskis; **Lituania:** Lithuanian Hypertension Society, Marius Miglinas; **Noruega:** Norwegian Society of Hypertension, Eva Gerdt; **Polonia:** Polish Society of Hypertension, Andrzej Tykarski; **Portugal:** Portuguese Society of Hypertension, Manuel de Carvalho Rodrigues; **Reino Unido:** British and Irish Hypertension Society, Adrian Brady; **República Checa:** Czech Society of Hypertension, Jiri Widimsky; **Rumanía:** Romanian Society of Hypertension, Maria Dorobantu; **Serbia:** Serbian Society of Hypertension, Dragan Lovic; **Suecia:** Swedish Society of Hypertension, Stroke and Vascular Medicine, Anders Gottsäter; **Suiza:** Swiss Society of Hypertension, Antoinette Pechère-Bertschi; **Turquía:** Turkish Society of Hypertension and Atherosclerosis, Serap Erdine; **Ucrania:** Ukrainian Antihypertensive Society, Yuriy Sirenko.

## 15. BIBLIOGRAFÍA

- Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2015;313:603-615.
- Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, Chalmers J, Rodgers A, Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387:957-967.
- Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, Alexander L, Estep K, Hassen Abate K, Akinyemiju TF, Ali R, Alvis-Guzman N, Azzopardi P, Banerjee A, Barnighausen T, Basu A, Bekele T, Bennett DA, Biadgilign S, Catala-Lopez F, Feigin VL, Fernandes JC, Fischer F, Gebru AA, Gona P, Gupta R, Hankey CJ, Jonas JB, Judd SE, Khang YH, Khosravi A, Kim YJ, Kimokoti RW, Kokubo Y, Kolte D, Lopez A, Lotufo PA, Malekzadeh R, Melaku YA, Mensah GA, Misganaw A, Mokdad AH, Moran AE, Nawaz H, Neal B, Ngalesoni FN, Ohkubo T, Pourmalek F, Rafay A, Rai RK, Rojas-Rueda D, Sampson UK, Santos IS, Sawhney M, Schutte AE, Sepanlou SG, Shifa GT, Shuiue I, Tedla BA, Thrift AG, Tonelli M, Truelsen T, Tsilimiparis N, Ukwaja KN, Uthman OA, Vasankari T, Venketasubramanian N, Vlassov VV, Vos T, Westerman R, Yan LL, Yano Y, Yonemoto N, Zaki ME, Murray CJ. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115mmHg, 1990-2015. *JAMA*. 2017;317:165-182.
- 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. *Lancet*. 2002;360:1903-1913.
- NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet*. 2017;389:37-55.
- O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, Rao-Melacini P, Zhang X, Pais P, Agapay S, Lopez-Jaramillo P, Damasceno A, Langhorne P, McQueen MJ, Rosengren A, Dehghan M, Hankey GJ, Dans AL, Elsayed A, Avezum A, Mondo C, Diener HC, Ryglewicz D, Czlonkowska A, Pogosova N, Weimar C, Iqbal R, Diaz R, Yusuf K, Yusufali A, Oguz A, Wang X, Penaherrera E, Lanas F, Ogah OS, Ogunniyi A, Iversen HK, Malaga G, Rumboldt Z, Oveisgharan S, Al Hussain F, Magazi D, Nilanont Y, Ferguson J, Pare G, Yusuf S. INTERSTROKE Investigators. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*. 2016;388:761-775.
- Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, White IR, Caulfield MJ, Deanfield JE, Smeeth L, Williams B, Hingorani A, Hemingway H. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet*. 2014;383:1899-1911.
- Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014;32:2285-2295.
- Tsai WC, Wu HY, Peng YS, Yang JY, Chen HY, Chiu YL, Hsu SP, Ko MJ, Pai MF, Tu YK, Hung KY, Chien KL. Association of intensive blood pressure control and kidney disease progression in nondiabetic patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2017;177:792-799.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L, INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-952.
- Banegas JR, Lopez-Garcia E, Dallongeville J, Guallar E, Halcox JP, Borghi C, Masso-Gonzalez EL, Jimenez FJ, Perk J, Steg PG, De Backer G, Rodriguez-Artalejo F. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURICA study. *Eur Heart J*. 2011;32:2143-2152.
- Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, Bahonar A, Chifamba J, Dagenais G, Diaz R, Kazmi K, Lanas F, Wei L, Lopez-Jaramillo P, Fanghong L, Ismail NH, Puoane T, Rosengren A, Szuba A, Temizhan A, Wielgosz A, Yusuf R, Yusufali A, McKee M, Liu L, Mony P, Yusuf S, PURE Study Investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013;310:959-968.



13. Falaschetti E, Mindell J, Knott C, Poulter N. Hypertension management in England: a serial cross-sectional study from 1994 to 2011. *Lancet*. 2014;383:1912–1919.
14. Tocci G, Rosei EA, Ambrosioni E, Borghi C, Ferri C, Ferrucci A, Mancia G, Morganti A, Pontremoli R, Trimarco B, Zanchetti A, Volpe M. Blood pressure control in Italy: analysis of clinical data from 2005–2011 surveys on hypertension. *J Hypertens*. 2012;30:1065–1074.
15. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003;21:1011–1053.
16. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Erdine S, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Lindholm LH, Viigimaa M, Adamopoulos S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Bertomeu V, Clement D, Erdine S, Farsang C, Gaita D, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, Manolis PM, O'Brien E, Ponikowski P, Redon J, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Waeber B, Williams B. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007;25:1105–1187.
17. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Redon J, Dominiczak A, Narkiewicz K, Nilsson PM, Burnier M, Viigimaa M, Ambrosioni E, Caulfield M, Coca A, Olsen MH, Schmieder RE, Tsioufis C, van de Borne P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo J, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Clement DL, Coca A, Gillebert JL, Tendera M, Rosei EA, Ambrosioni E, Anker SD, Bauersachs J, Hitij JB, Caulfield M, De Buyzere M, De Geest S, Derumeaux GA, Erdine S, Farsang C, Funck-Brentano C, Gerc V, Germano G, Gielen S, Haller H, Hoes AW, Jordan J, Kahan T, Komajda M, Lovic D, Mahrholdt H, Olsen MH, Ostergren J, Parati G, Perk J, Polonia J, Popescu BA, Reiner Z, Ryden L, Sirenko Y, Stanton A, Struijker-Boudier H, Tsioufis C, van de Borne P, Vlachopoulos C, Volpe M, Wood DA. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34:2159–2219.
18. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, Invitti C, Litwin M, Mancia G, Pall D, Rascher W, Redon J, Schaefer F, Seeman T, Sinha M, Stabouli S, Webb NJ, Wuhl E, Zanchetti A. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens*. 2016;34:1887–1920.
19. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365:217–223.
20. Lip GYH, Coca A, Kahan T, Boriani G, Manolis AS, Olsen MH, Oto A, Potpara TS, Steffel J, Marin F, de Oliveira Figueiredo MJ, de Simone G, Tzou WS, En Chiang C, Williams B. Hypertension and cardiac arrhythmias: executive summary of a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardiaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017;3:235–250.
21. Gottesman RF, Albert MS, Alonso A, Coker LH, Coresh J, Davis SM, Deal JA, McKhann GM, Mosley TH, Sharrett AR, Schneider ALC, Windham BG, Wruck LM, Knopman DS. Associations between midlife vascular risk factors and 25-year incident dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. *JAMA Neurol*. 2017;74:1246–1254.
22. Rovio SP, Pahkala K, Nevalainen J, Juonala M, Salo P, Kahonen M, Hutri-Kahonen N, Lehtimäki T, Jokinen E, Laitinen T, Taittonen L, Tossavainen P, Viikari JSA, Rinne JO, Raitakari OT. Cardiovascular risk factors from childhood and midlife cognitive performance: the Young Finns study. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2279–2289.
23. Vishram JK, Borglykke A, Andreasen AH, Jeppesen J, Ibsen H, Jorgensen T, Broda G, Palmieri L, Giampaoli S, Donfrancesco C, Kee F, Mancia G, Cesana G, Kuulasmaa K, Sans S, Olsen MH, MORGAM Project. Impact of age on the importance of systolic and diastolic blood pressures for stroke risk: the MONica, Risk, Genetics, Archiving, and Monograph (MORGAM) project. *Hypertension*. 2012;60:1117–1123.
24. Brown DW, Giles WH, Greenlund KJ. Blood pressure parameters and risk of fatal stroke, NHANES II mortality study. *Am J Hypertens*. 2007;20:338–341.
25. Lawes CM, Rodgers A, Bennett DA, Parag V, Suh I, Ueshima H, MacMahon S, Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *J Hypertens*. 2003;21:707–716.
26. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham heart study. *Circulation*. 1999;100:354–360.
27. Williams B, Lindholm LH, Sever P. Systolic pressure is all that matters. *Lancet*. 2008;371:2219–2221.
28. Domanski M, Mitchell G, Pfeffer M, Neaton JD, Norman J, Svendsen K, Grimm R, Cohen J, Stamler J, MRFIT Research Group. Pulse pressure and cardiovascular disease-related mortality: follow-up study of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA*. 2002;287:2677–2683.
29. Franklin SS, Lopez VA, Wong ND, Mitchell GF, Larson MG, Vasan RS, Levy D. Single versus combined blood pressure components and risk for cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2009;119:243–250.
30. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, Goto S, Liao CS, Richard AJ, Rother J, Wilson PW, REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2006;295:180–189.
31. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Polo Friz H, Grassi G, Giannattasio C, Sega R. Relationship of office, home, and ambulatory blood pressure to blood glucose and lipid variables in the PAMELA population. *Hypertension*. 2005;45:1072–1077.
32. Berry JD, Dyer A, Cai X, Garside DB, Ning H, Thomas A, Greenland P, Van Horn L, Tracy RP, Lloyd-Jones DM. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2014;366:321–329.
33. Aktas MK, Ozduran V, Pothier CE, Lang R, Lauer MS. Global risk scores and exercise testing for predicting all-cause mortality in a preventive medicine program. *JAMA*. 2004;292:1462–1468.
34. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1209–1227.
35. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Lochen ML, Lollgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S, ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37:2315–2381.
36. Borghi C, Rosei EA, Bardin T, Dawson J, Dominiczak A, Kielstein JT, Manolis AJ, Perez-Ruiz F, Mancia G. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J Hypertens*. 2015;33:1729–1741; discussion 1741.
37. van Dis I, Geleijnse JM, Boer JM, Kromhout D, Boshuizen H, Grobbee DE, van der Schouw YT, Verschuren WM. Effect of including nonfatal events in cardiovascular risk estimation, illustrated with data from The Netherlands. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21:377–383.
38. Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Zanchetti A. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J Hypertens*. 2002;20:1307–1314.
39. Roman MJ, Pickering TG, Schwartz JE, Pini R, Devereux RB. Association of carotid atherosclerosis and left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:83–90.
40. Cuspidi C, Valerio C, Sala C, Esposito A, Masaidi M, Negri F, Zanchetti A, Mancia G. Prevalence and correlates of multiple organ damage in a never-treated hypertensive population: role of ambulatory blood pressure. *Blood Press Monit*. 2008;13:7–13.
41. Pontremoli R, Ravera M, Bezante GP, Viazzi F, Nicoletta C, Berruti V, Leoncini G, Del Sette M, Brunelli C, Tomolillo C, Deferrari G. Left ventricular geometry and function in patients with essential hypertension and microalbuminuria. *J Hypertens*. 1999;17:993–1000.
42. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Pedersen C, Hildebrandt P, Olsen MH. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J*. 2010;31:883–891.
43. Perrone-Filardi P, Coca A, Galderisi M, Paolillo S, Alpendurada F, de Simone G, Donal E, Kahan T, Mancia G, Redon J, Schmieder R, Williams B, Agabiti-Rosei E. Noninvasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: a consensus article from the European Association of Cardiovascular Imaging, the European Society of Cardiology Council on Hypertension and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2017;35:1727–1741.
44. Stergiou GS, Alpert B, Mieke S, Asmar R, Atkins N, Eckert S, Frick G, Friedman B, Grassl T, Ichikawa T, Ioannidis JP, Lacy P, McManus R, Murray A, Myers M, Palatini P, Parati G, Quinn D, Sarkis J, Shennan A, Usuda T, Wang J, Wu CO, O'Brien E. A universal standard for the validation of blood pressure measuring devices: Association for the Advancement of Medical Instrumentation/European Society of Hypertension/International Organization for Standardization (AAMI/ESH/ISO) Collaboration Statement. *J Hypertens*. 2018;36:472–478.
45. Clark CE, Taylor RS, Shore AC, Ukoumunne OC, Campbell JL. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012;379:905–914.
46. Fagard RH, De Cort P. Orthostatic hypotension is a more robust predictor of cardiovascular events than nighttime reverse dipping in elderly. *Hypertension*. 2010;56:56–61.
47. Julius S, Palatini P, Kjeldsen SE, Zanchetti A, Weber MA, McInnes GT, Brunner HR, Mancia G, Schork MA, Hua TA, Holzhauer B, Zappe D, Majahalm S, Jamerson K, Koylan N. Usefulness of heart rate to predict cardiac events in treated patients with high-risk systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 2012;109:685–692.
48. Myers MG. A short history of automated office blood pressure - 15 years to SPRINT. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016;18:721–724.
49. Parati G, Pomidossi G, Casadei R, Mancia G. Lack of alerting reactions to intermittent cuff inflations during noninvasive blood pressure monitoring. *Hypertension*. 1985;7:597–601.
50. Myers MG, Godwin M, Dawes M, Kiss A, Tobe SW, Kaczorowski J. Measurement of blood pressure in the office: recognizing the problem and proposing the solution. *Hypertension*. 2010;55:195–200.

51. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC Jr, Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015;373:2103–2116.
52. Filipovsky J, Seidlerova J, Kratochvil Z, Karnosova P, Hronova M, Mayer O Jr. Automated compared to manual office blood pressure and to home blood pressure in hypertensive patients. *Blood Press*. 2016;25:228–234.
53. Myers MG, Kaczorowski J, Dolovich L, Tu K, Paterson JM. Cardiovascular risk in hypertension in relation to achieved blood pressure using automated office blood pressure measurement. *Hypertension*. 2016;68:866–872.
54. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G, Clement D, de la Sierra A, de Leeuw P, Dolan E, Fagard R, Graves J, Head GA, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Mallion JM, Mancia G, Mengden T, Myers M, Ogedegbe G, Ohkubo T, Omboni S, Palatini P, Redon J, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, vanMontfrans G, Verdecchia P, Waeber B, Wang J, Zanchetti A, Zhang Y. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2014;32:1359–1366.
55. Stergiou GS, Parati G, Vlachopoulos C, Achimastos A, Andreadis E, Asmar R, Avolio A, Benetos A, Bilo G, Boubouhairpoulou N, Boutouyrie P, Castiglioni P, de la Sierra A, Dolan E, Head G, Imai Y, Kario K, Kollias A, Kotsis V, Manios E, McManus R, Mengden T, Mihailidou A, Myers M, Niiranen T, Ochoa JE, Ohkubo T, Omboni S, Padfield P, Palatini P, Papaioannou T, Protogerou A, Redon J, Verdecchia P, Wang J, Zanchetti A, Mancia G, O'Brien E. Methodology and technology for peripheral and central blood pressure and blood pressure variability measurement: current status and future directions - Position statement of the European Society of Hypertension Working Group on blood pressure monitoring and cardiovascular variability. *J Hypertens*. 2016;34:1665–1677.
56. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, Clement D, de la Sierra A, de Leeuw P, Dolan E, Fagard R, Graves J, Head GA, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Mallion JM, Mancia G, Mengden T, Myers M, Ogedegbe G, Ohkubo T, Omboni S, Palatini P, Redon J, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, vanMontfrans G, Verdecchia P, Waeber B, Wang J, Zanchetti A, Zhang Y. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure M. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2013;31:1731–1768.
57. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Manolis A, Mengden T, O'Brien E, Ohkubo T, Padfield P, Palatini P, Pickering T, Redon J, Revere M, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, Tisler A, Waeber B, Zanchetti A, Mancia G. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens*. 2008;26:1505–1526.
58. Bliziotis IA, Destounis A, Stergiou GS. Home versus ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2012;30:1289–1299.
59. Ward AM, Takahashi O, Stevens R, Heneghan C. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens*. 2012;30:449–456.
60. McManus RJ, Mant J, Bray EP, Holder R, Jones MI, Greenfield S, Kaambwa B, Banting M, Bryan S, Little P, Williams B, Hobbs FD. Telemonitoring and selfmanagement in the control of hypertension (TASMINH2): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376:163–172.
61. McManus RJ, Mant J, Haque MS, Bray EP, Bryan S, Greenfield SM, Jones MI, Jowett S, Little P, Penaloza C, Schwartz C, Shackelford H, Shovelton C, Varghese J, Williams B, Hobbs FD, Gooding T, Morrey I, Fisher C, Buckley D. Effect of self-monitoring and medication self-titration on systolic blood pressure in hypertensive patients at high risk of cardiovascular disease: the TASMIN-SR randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:799–808.
62. Tucker KL, Sheppard JP, Stevens R, Bosworth HB, Bove A, Bray EP, Earle K, George J, Godwin M, Green BB, Hebert P, Hobbs FDR, Kantola I, Kerry SM, Leiva A, Magid DJ, Mant J, Margolis KL, McKinstry B, McLaughlin MA, Omboni S, Ogedegbe O, Parati G, Qamar N, Tabaie BP, Varis J, Verberk WJ, Wakefield BJ, McManus RJ. Self-monitoring of blood pressure in hypertension: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *PLoS Med*. 2017;14:e1002389.
63. Omboni S, Gazzola T, Carabelli G, Parati G. Clinical usefulness and cost effectiveness of home blood pressure telemonitoring: meta-analysis of randomized controlled studies. *J Hypertens*. 2013;31:455–467; discussion 467–458.
64. Parati G, Omboni S. Role of home blood pressure telemonitoring in hypertension management: an update. *Blood Press Monit*. 2010;15:285–295.
65. Gaborieau V, Delarche N, Gosse P. Ambulatory blood pressure monitoring versus self-measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage. *J Hypertens*. 2008;26:1919–1927.
66. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, Gheeraert PJ, Missault LH, Brauu JJ, Six RO, Van Der Niepen P, O'Brien E. Office versus Ambulatory Pressure Study Investigators. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med*. 2003;348:2407–2415.
67. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, Mancia G. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation*. 2005;111:1777–1783.
68. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, Vinyoles E, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Ruiz-Hurtado G, Segura J, Rodriguez-Artalejo F, Williams B. Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measurements and mortality. *N Engl J Med*. 2018;378:1509–1520.
69. Investigators ABC-H, Roush GC, Fagard RH, Salles GF, Pierdomenico SD, Reboldi G, Verdecchia P, Eguchi K, Kario K, Hoshide S, Polonia J, de la Sierra A, Hermida RC, Dolan E, Zamalloa H. Prognostic impact from clinic, daytime, and night-time systolic blood pressure in nine cohorts of 13,844 patients with hypertension. *J Hypertens*. 2014;32:2332–2340; discussion 2340.
70. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension*. 2008;51:55–61.
71. Parati G, Ochoa JE, Bilo G, Agarwal R, Covic A, Dekker FW, Fliser D, Heine GH, Jager KJ, Gargani L, Kanbay M, Mallamaci F, Massy Z, Ortiz A, Picano E, Rossignol P, Sarafidis P, Sicari R, Vanholder R, Wiecek A, London G, Zoccali C. European Renal and Cardiovascular Medicine Working Group of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. Hypertension in chronic kidney disease part 2: role of ambulatory and home blood pressure monitoring for assessing alterations in blood pressure variability and blood pressure profiles. *Hypertension*. 2016;67:1102–1110.
72. Piper MA, Evans CV, Burda BU, Margolis KL, O'Connor E, Whitlock EP. Diagnostic and predictive accuracy of blood pressure screening methods with consideration of rescreening intervals: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2015;162:192–204.
73. Omboni S, Parati G, Palatini P, Vanasia A, Muiesan ML, Cuspidi C, Mancia G. Reproducibility and clinical value of nocturnal hypotension: prospective evidence from the SAMPLE study. Study on Ambulatory Monitoring of Pressure and Lisinopril Evaluation. *J Hypertens*. 1998;16:733–738.
74. Mancia G, Verdecchia P. Clinical value of ambulatory blood pressure: evidence and limits. *Circ Res*. 2015;116:1034–1045.
75. Salles GF, Reboldi G, Fagard RH, Cardoso CR, Pierdomenico SD, Verdecchia P, Eguchi K, Kario K, Hoshide S, Polonia J, de la Sierra A, Hermida RC, Dolan E, O'Brien E, Roush GC, ABC-H Investigators. Prognostic effect of the nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients: the Ambulatory Blood pressure Collaboration in patients with Hypertension (ABC-H) meta-analysis. *Hypertension*. 2016;67:693–700.
76. Mancia G. Short- and long-term blood pressure variability: present and future. *Hypertension*. 2012;60:512–517.
77. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshide S, Hoshide Y, Morinari M, Murata M, Kuroda T, Schwartz JE, Shimada K. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation*. 2003;107:1401–1406.
78. Parati G, Schillaci G. What are the real determinants of the ambulatory arterial stiffness index? *J Hypertens*. 2012;30:472–476.
79. Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, Asayama K, Hara A, Obara T, Inoue R, Hoshi H, Hashimoto J, Totsune K, Satoh H, Imai Y. Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama study. *Hypertension*. 2008;52:1045–1050.
80. Mancia G, Zanchetti A. White-coat hypertension: misnomers, misconceptions and misunderstandings. What should we do next? *J Hypertens*. 1996;14:1049–1052.
81. Bobrie G, Clerson P, Menard J, Postel-Vinay N, Chatellier G, Plouin PF. Masked hypertension: a systematic review. *J Hypertens*. 2008;26:1715–1725.
82. Mancia G, Bombelli M, Cuspidi C, Facchetti R, Grassi G. Cardiovascular risk associated with white-coat hypertension: pro side of the argument. *Hypertension*. 2017;70:668–675.
83. Parati G, Omboni S, Staessen J, Thijs L, Fagard R, Ulian L, Mancia G. Limitations of the difference between clinic and daytime blood pressure as a surrogate measure of the 'white-coat' effect. Syst-Eur investigators. *J Hypertens*. 1998;16:23–29.
84. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, de la Cruz JJ, Gorostidi M, Segura J, Martell N, Garcia-Puig J, Deanfield J, Williams B. High prevalence of masked uncontrolled hypertension in people with treated hypertension. *Eur Heart J*. 2014;35:3304–3312.
85. Huang Y, Huang W, Mai W, Cai X, An D, Liu Z, Huang H, Zeng J, Hu Y, Xu D. White-coat hypertension is a risk factor for cardiovascular diseases and total mortality. *J Hypertens*. 2017;35:677–688.
86. Briasoulis A, Androulakis E, Palla M, Papageorgiou N, Tousoulis D. White-coat hypertension and cardiovascular events: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2016;34:593–599.
87. Grassi G, Seravalle G, Trevano FQ, Dell'oro R, Bolla G, Cuspidi C, Arenare F, Mancia G. Neurogenic abnormalities in masked hypertension. *Hypertension*. 2007;50:537–542.
88. Mancia G. Clinical significance of white-coat hypertension. *J Hypertens*. 2016;34:623–626.
89. Mancia G. White-coat hypertension: growing evidence in favour of its adverse prognostic significance. *J Hypertens*. 2017;35:710–712.
90. Mancia G, Grassi G. The heterogeneous nature of white-coat hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2044–2046.
91. Asayama K, Li Y, Franklin SS, Thijs L, O'Brien E, Staessen JA. Cardiovascular risk associated with white-coat hypertension: con side of the argument. *Hypertension*. 2017;70:676–682.
92. Lurbe E, Torro I, Alvarez V, Nawrot T, Paya R, Redon J, Staessen JA. Prevalence, persistence, and clinical significance of masked hypertension in youth. *Hypertension*. 2005;45:493–498.
93. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension*. 2006;47:846–853.
94. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, Clerson P, Vaur L, Vaisse B, Menard J, Mallion JM. Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure

- self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA*. 2004;291:1342–1349.
95. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2007;25:2193–2198.
  96. Franklin SS, Thijs L, Li Y, Hansen TW, Boggia J, Liu Y, Asayama K, Björklund-Bodegard K, Ohkubo T, Jeppesen J, Torp-Pedersen C, Dolan E, Kuznetsova T, Stolarz-Skrzypiec K, Tikhonoff V, Maljutina S, Casiglia E, Nikitin Y, Lind L, Sandoya E, Kawecka-Jaszcz K, Filipovsky J, Imai Y, Wang J, Ibsen H, O'Brien E, Staessen JA. Response to masked hypertension in untreated and treated patients with diabetes mellitus: attractive but questionable interpretations and response to Is masked hypertension related to diabetes mellitus? *Hypertension*. 2013;62:e23–e25.
  97. Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, Battle D. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *New Engl J Med*. 2002;347:797–805.
  98. Lindholt JS, Sogaard R. Population screening and intervention for vascular disease in Danish men (VIVA): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;390:2256–2265.
  99. Hodgkinson J, Mant J, Martin U, Guo B, Hobbs FD, Deeks JJ, Heneghan C, Roberts N, McManus RJ. Relative effectiveness of clinic and home blood pressure monitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: systematic review. *BMJ*. 2011;342:d3621.
  100. Vinyoles E, Felip A, Pujol E, de la Sierra A, Dura R, del Rey RH, Sobrino J, Gorostidi M, de la Figuera M, Segura J, Banegas JR, Ruilope LM. Clinical characteristics of isolated clinic hypertension. *J Hypertens*. 2008;26:438–445.
  101. McManus RJ, Mant J. Do differences in blood pressure between arms matter? *Lancet*. 2012;379:872–873.
  102. McManus RJ, Mant J, Franssen M, Nickless A, Schwartz C, Hodgkinson J, Bradburn P, Farmer A, Grant S, Greenfield SM, Heneghan C, Jowett S, Martin U, Milner S, Monahan M, Mort S, Ogburn E, Perera-Salazar R, Shah SA, Yu LM, Tarassenko L, Hobbs FDR. Efficacy of self-monitored blood pressure, with or without telemonitoring, for titration of antihypertensive medication (TASMINH4): an unmasked randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391:949–959.
  103. Le VV, Mitiku T, Sungar G, Myers J, Froelicher V. The blood pressure response to dynamic exercise testing: a systematic review. *Prog Cardiovasc Dis*. 2008;51:135–160.
  104. Holmqvist L, Mortensen L, Kanckos C, Ljungman C, Mehlig K, Manhem K. Exercise blood pressure and the risk of future hypertension. *J Hum Hypertens*. 2012;26:691–695.
  105. Parati G, Agostoni P, Pasnyat B, Bilo G, Brugger H, Coca A, Festi L, Giardini G, Lironcurti A, Luks AM, Maggiorini M, Modesti PA, Swenson ER, Williams B, Bartsch P, Torlasco C. Clinical recommendations for high altitude exposure of individuals with pre-existing cardiovascular conditions. *Eur Heart J*. 2018;39:1546–1554.
  106. Picone DS, Schultz MG, Otahal P, Aakhus S, Al-Jumaily AM, Black JA, Bos WJ, Chambers JB, Chen CH, Cheng HM, Cremer A, Davies JE, Dwyer N, Gould BA, Hughes AD, Lacy PS, Laugesen E, Liang F, Melamed R, Muecke S, Ohte N, Okada S, Omboni S, Ott C, Peng X, Pereira T, Pucci G, Rajani R, Roberts-Thomson P, Rossen NB, Sueti D, Sinha MD, Schmieder RE, Smulyan H, Srikanth VK, Stewart R, Stouffer GA, Takazawa K, Wang J, Westerhof BE, Weber F, Weeber T, Williams B, Yamada H, Yamamoto E, Sharman JE. Accuracy of cuff-measured blood pressure: systematic reviews and meta-analyses. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:572–586.
  107. Herbert A, Cruickshank JK, Laurent S, Boutouyrie P. Establishing reference values for central blood pressure and its amplification in a general healthy population and according to cardiovascular risk factors. *Eur Heart J*. 2014;35:3122–3133.
  108. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, Hughes AD, Thurston H, O'Rourke M, CAFE Investigators, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators, CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006;113:1213–1225.
  109. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2010;31:1865–1871.
  110. Lurbe E, Redon J. Isolated systolic hypertension in young people is not spurious and should be treated: con side of the argument. *Hypertension*. 2016;68:276–280.
  111. McEniery CM, Franklin SS, Cockcroft JR, Wilkinson IB. Isolated systolic hypertension in young people is not spurious and should be treated: pro side of the argument. *Hypertension*. 2016;68:269–275.
  112. Devereux RB, Alderman MH. Role of preclinical cardiovascular disease in the evolution from risk factor exposure to development of morbid events. *Circulation*. 1993;88:1444–1455.
  113. Cordero A, Morillas P, Bertomeu-Gonzalez V, Quiles J, Mazon P, Guindo J, Soria F, Llacer A, Lekuona I, Gonzalez-Juanatey JR, Bertomeu V. Prevalence of Peripheral Arterial Disease in Patients with Acute Coronary Syndrome Investigators. Clustering of target organ damage increases mortality after acute coronary syndromes in patients with arterial hypertension. *J Hum Hypertens*. 2011;25:600–607.
  114. Greve SV, Blicher MK, Sehestedt T, Gram-Kampmann EM, Rasmussen S, Vishram JK, Olsen MH. Effective risk stratification in patients with moderate cardiovascular risk using albuminuria and atherosclerotic plaques in the carotid arteries. *J Hypertens*. 2015;33:1563–1570.
  115. de Simone G, Devereux RB, Izzo R, Girifoglio D, Lee ET, Howard BV, Roman MJ. Lack of reduction of left ventricular mass in treated hypertension: the strong heart study. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e000144.
  116. Lonnemann MT, Izzo R, Mancusi C, Gerds E, Losi MA, Canciello G, Giugliano G, De Luca N, Trimarco B, de Simone G. Left ventricular hypertrophy regression during antihypertensive treatment in an outpatient clinic (the Campania Salute Network). *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e004152.
  117. Volpe M, Battistoni A, Tocci G, Rosei EA, Catapano AL, Coppo R, del Prato S, Gentile S, Mannarino E, Novo S, Prisco D, Mancia G. Cardiovascular risk assessment beyond systemic coronary risk estimation: a role for organ damage markers. *J Hypertens*. 2012;30:1056–1064.
  118. Bacharova L, Schocken D, Estes EH, Strauss D. The role of ECG in the diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Curr Cardiol Rev*. 2014;10:257–261.
  119. Pahor M, Guralnik JM, Ambrosius WT, Blair S, Bonds DE, Church TS, Espeland MA, Fielding RA, Gill TM, Groessl EJ, King AC, Kritchevsky SB, Manini TM, McDermott MM, Miller ME, Newman AB, Rejeski WJ, Sink KM, Williamson JD. Effect of structured physical activity on prevention of major mobility disability in older adults: the LIFE study randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:2387–2396.
  120. Lehtonen AO, Puukka P, Varis J, Porthan K, Tikkanen JT, Nieminen MS, Huikuri HV, Anttila I, Nikus K, Kahonen M, Jula A, Niiranen TJ. Prevalence and prognosis of ECG abnormalities in normotensive and hypertensive individuals. *J Hypertens*. 2016;34:959–966.
  121. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, Snapinn S, Harris KE, Aurup P, Edelman JM, Wedel H, Lindholm LH, Dahlöf B, LIFE Study Investigators. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA*. 2004;292:2343–2349.
  122. Okin PM, Oikarinen L, Viitasalo M, Toivonen L, Kjeldsen SE, Nieminen MS, Edelman JM, Dahlöf B, Devereux RB, LIFE Study Investigators. Prognostic value of changes in the electrocardiographic strain pattern during antihypertensive treatment: the Losartan Intervention for End-Point Reduction in Hypertension Study (LIFE). *Circulation*. 2009;119:1883–1891.
  123. de Simone G, Izzo R, Chinali M, De Marco M, Casalnuovo G, Rozza F, Girifoglio D, Iovino GL, Trimarco B, De Luca N. Does information on systolic and diastolic function improve prediction of a cardiovascular event by left ventricular hypertrophy in arterial hypertension? *Hypertension*. 2010;56:99–104.
  124. Bombelli M, Facchetti R, Cuspidi C, Villa P, Dozio D, Brambilla G, Grassi G, Mancia G. Prognostic significance of left atrial enlargement in a general population: results of the PAMELA study. *Hypertension*. 2014;64:1205–1211.
  125. Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, Rokkedal J, Harris K, Aurup P, Dahlöf B. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA*. 2004;292:2350–2356.
  126. de Simone G, Izzo R, Aurigemma GP, De Marco M, Rozza F, Trimarco V, Stabile E, De Luca N, Trimarco B. Cardiovascular risk in relation to a new classification of hypertensive left ventricular geometric abnormalities. *J Hypertens*. 2015;33:745–754; discussion 754.
  127. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, Chirinos J, Derumeaux G, Galderisi M, Gottdiener J, Haluska B, Ofili E, Segers P, Senior R, Tapp RJ, Zamorano JL. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:577–605.
  128. Gerds E, Wachtell K, Omvik P, Otterstad JE, Oikarinen L, Boman K, Dahlöf B, Devereux RB. Left atrial size and risk of major cardiovascular events during antihypertensive treatment: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension trial. *Hypertension*. 2007;49:311–316.
  129. Muiases ML, Salvetti M, Monteduro C, Bonzi B, Paini A, Viola S, Poisa P, Rizzoni D, Castellano M, Agabiti-Rosei E. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension*. 2004;43:731–738.
  130. Takeuchi M, Nishikage T, Mor-Avi V, Sugeng L, Weinert L, Nakai H, Salgo IS, Gerard O, Lang RM. Measurement of left ventricular mass by real-time three-dimensional echocardiography: validation against magnetic resonance and comparison with two-dimensional and m-mode measurements. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21:1001–1005.
  131. Stanton T, Jenkins C, Haluska BA, Marwick TH. Association of outcome with left ventricular parameters measured by two-dimensional and three-dimensional echocardiography in patients at high cardiovascular risk. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27:65–73.
  132. Codella NC, Lee HY, Fieno DS, Chen DW, Hurtado-Rua S, Kochar M, Finn JP, Judd R, Goyal P, Schenendorf J, Cham MD, Devereux RB, Prince M, Wang Y, Weinsaft JW. Improved left ventricular mass quantification with partial voxel interpolation: in vivo and necropsy validation of a novel cardiac MRI segmentation algorithm. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5:137–146.
  133. Weinsaft JW, Cham MD, Janik M, Min JK, Henschke CI, Yankelevitz DF, Devereux RB. Left ventricular papillary muscles and trabeculae are significant determinants of cardiac MRI volumetric measurements: effects on clinical standards in patients with advanced systolic dysfunction. *Int J Cardiol*. 2008;126:359–365.
  134. Perrone-Filardi P, Coca A, Galderisi M, Paolillo S, Alpendurada F, de Simone G, Donal E, Kahan T, Mancia G, Redon J, Schmieder R, Williams B, Agabiti-Rosei E. Non-invasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: a consensus paper from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), the European Society of Cardiology Council on Hypertension, and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18:945–960.
  135. de Simone G, Kitzman DW, Chinali M, Oberman A, Hopkins PN, Rao DC, Arnett DK, Devereux RB. Left ventricular concentric geometry is associated with impaired relaxation in hypertension: the HyperGEN study. *Eur Heart J*. 2005;26:1039–1045.
  136. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C,



- Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129–2200.
137. Yaghi S, Moon YP, Mora-McLaughlin C, Willey JZ, Cheung K, Di Tullio MR, Homma S, Kamel H, Sacco RL, Elkind MS. Left atrial enlargement and stroke recurrence: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*. 2015;46:1488–1493.
  138. Losi MA, Izzo R, De Marco M, Cancellio G, Rapacciuolo A, Trimarco V, Stabile E, Rozza F, Esposito G, De Luca N, de Simone G, Trimarco B. Cardiovascular ultrasound exploration contributes to predict incident atrial fibrillation in arterial hypertension: the Campania Salute Network. *Int J Cardiol*. 2015;199:290–295.
  139. Douglas PS. The left atrium: a biomarker of chronic diastolic dysfunction and cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1206–1207.
  140. Kuznetsova T, Haddad F, Tikhonoff V, Kloch-Badelek M, Ryabikov A, Knez J, Maljutina S, Stolarz-Skrzypek K, Thijs L, Schnittger I, Wu JC, Casiglia E, Narkiewicz K, Kawecka-Jaszcz K, Staessen JA, European Project On Genes in Hypertension Investigators. Impact and pitfalls of scaling of left ventricular and atrial structure in population-based studies. *J Hypertens*. 2016;34:1186–1194.
  141. Evangelista A, Flachskampf FA, Erbel R, Antonini-Canterin F, Vlachopoulos C, Rocchi G, Sicari R, Nihoyannopoulos P, Zamorano J, European Association of Echocardiography, Document Reviewers: Pepi M, Breithardt OA, Plonska-Gosciniak E. Echocardiography in aortic diseases: EAE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11:645–658.
  142. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, Volcik K, Boerwinkle E, Ballantyne CM. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1600–1607.
  143. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cifkova R, Cosentino F, De Carlo M, Gallino A, Landmesser U, Laurent S, Lekakis J, Mikhailidis DP, Naka KK, Protogerou AD, Rizzoni D, Schmidt-Trucksass A, Van Bortel L, Weber T, Yamashina A, Zimlichman R, Boutouyrie P, Cockcroft J, O'Rourke M, Park JB, Schillaci G, Sillesen H, Townsend RR. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis*. 2015;241:507–523.
  144. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarencu P, Desvarieux M, Ebrahim S, Fatar M, Hernandez Hernandez R, Kownator S, Prati P, Rundek T, Taylor A, Bornstein N, Csiba L, Vicaut E, Woo KS, Zannad F, Advisory Board of the 3rd Watching the Risk Symposium 2004, 13th European Stroke Conference. Mannheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovasc Dis*. 2004;18:346–349.
  145. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2012;220:128–133.
  146. Zanchetti A, Hennig M, Hollweck R, Bond G, Tang R, Cuspidi C, Parati G, Facchetti R, Mancia G. Baseline values but not treatment-induced changes in carotid intima-media thickness predict incident cardiovascular events in treated hypertensive patients: findings in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *Circulation*. 2009;120:1084–1090.
  147. Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, O'Donnell CJ, Wolf PA, D'Agostino RB Sr. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2011;365:213–221.
  148. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H, European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27:2588–2605.
  149. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, Filipovsky J, Huybrechts S, Mattace-Raso FU, Protogerou AD, Schillaci G, Segers P, Vermeersch S, Weber T, Artery Society, European Society of Hypertension Working Group on Vascular Structure and Function, European Network for Noninvasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2012;30:445–448.
  150. Reference Values for Arterial Stiffness Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J*. 2010;31:2338–2350.
  151. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, Boutouyrie P, Cameron J, Chen CH, Cruickshank JK, Hwang SJ, Lakatta EG, Laurent S, Maldonado J, Mitchell GF, Najjar SS, Newman AB, Ohishi M, Pannier B, Pereira T, Vasan RS, Shokawa T, Sutton-Tyrrell K, Verbeke F, Wang KL, Webb DJ, Willum Hansen T, Zoungas S, McEniery CM, Cockcroft JR, Wilkinson IB. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:636–646.
  152. Feringa HH, Bax JJ, van Waning VH, Boersma E, Elhendy A, Schouten O, Tangelder MJ, van Sambeek MH, van den Meiracker AH, Poldermans D. The long-term prognostic value of the resting and postexercise ankle-brachial index. *Arch Intern Med*. 2006;166:529–535.
  153. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, Folsom AR, Hirsch AT, Dromaix M, deBacker G, Wautrecht JC, Kornitzer M, Newman AB, Cushman M, Sutton-Tyrrell K, Fowkes FG, Lee AJ, Price JF, d'Agostino RB, Murabito JM, Norman PE, Jamrozik K, Curb JD, Masaki KH, Rodriguez BL, Dekker JM, Bouter LM, Heine RJ, Nijpels G, Stehouwer CD, Ferrucci L, McDermott MM, Stoffers HE, Hooi JD, Knottnerus JA, Ogren M, Hedblad B, Witteman JC, Breteler MM, Hunink MG, Hofman A, Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Hiatt WR, Hamman R, Resnick HE, Guralnik J, McDermott MM. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:197–208.
  154. De Buyzere ML, Clement DL. Management of hypertension in peripheral arterial disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2008;50:238–263.
  155. Clase CM, Barzilay J, Gao P, Smyth A, Schmieder RE, Tobe S, Teo KK, Yusuf S, Mann JF. Acute change in glomerular filtration rate with inhibition of the renin-angiotensin system does not predict subsequent renal and cardiovascular outcomes. *Kidney Int*. 2017;91:683–690.
  156. Schmidt M, Mansfield KE, Bhaskaran K, Nitsch D, Sørensen HT, Smeeth L, Tomlinson LA. Serum creatinine elevation after renin-angiotensin system blockade and long term cardiorenal risks: cohort study. *BMJ*. 2017;356:j791.
  157. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF III, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J, Ckd EPI. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150:604–612.
  158. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, Halle JP, Young J, Rashkow A, Joyce C, Nawaz S, Yusuf S, HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA*. 2001;286:421–426.
  159. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2013;3:1–150.
  160. McTaggart MP, Newall RG, Hirst JA, Bankhead CR, Lamb EJ, Roberts NW, Price CP. Diagnostic accuracy of point-of-care tests for detecting albuminuria: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;160:550–557.
  161. Breslin DJ, Gifford RW Jr, Fairbairn JF II, Kearns TP. Prognostic importance of ophthalmoscopic findings in essential hypertension. *JAMA*. 1966;195:335–338.
  162. Frant R, Groen J. Prognosis of vascular hypertension; a 9 year follow-up study of 418 cases. *Arch Intern Med (Chic)*. 1950;85:727–750.
  163. Sairenchi T, Iso H, Yamagishi K, Irie F, Okubo Y, Gunji J, Muto T, Ota H. Mild retinopathy is a risk factor for cardiovascular mortality in Japanese with and without hypertension: the Ibaraki Prefectural Health Study. *Circulation*. 2011;124:2502–2511.
  164. Dimmitt SB, West JN, Eames SM, Gibson JM, Gosling P, Littler WA. Usefulness of ophthalmoscopy in mild to moderate hypertension. *Lancet*. 1989;1:1103–1106.
  165. Muehlen ML, Salvetti M, Di Castelnuovo A, Painsi A, Assanelli D, Costanzo S, Badilini F, Vaglio M, Donati MB, Agabiti Rosei E, de Gaetano G, Iacoviello L, Moli-sani Study Investigators. Obesity and ECG left ventricular hypertrophy. *J Hypertens*. 2017;35:162–169.
  166. Longstreth WT Jr, Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, Enright PL, O'Leary D, Fried L. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 1996;27:1274–1282.
  167. Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2007;6:611–619.
  168. Iadecola C, Yaffe K, Biller J, Bratzke LC, Faraci FM, Gorelick PB, Gulati M, Kamel H, Knopman DS, Launer LJ, Saccubini JS, Seshadri S, Zeki Al Hazzouri A, American Heart Association Council on Hypertension, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Quality of Care and Outcomes Research, Stroke Council. Impact of hypertension on cognitive function: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2016;68:e67–e94.
  169. Kearney-Schwartz A, Rossignol P, Bracad S, Felblinger J, Fay R, Boivin JM, Lecompte T, Lacolley P, Benetos A, Zannad F. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints. *Stroke*. 2009;40:1229–1236.
  170. Tsoi KK, Chan JY, Hirai HW, Wong SY, Kwok TC. Cognitive tests to detect dementia: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2015;175:1450–1458.
  171. Kato Y, Suzuki S, Uejima T, Semba H, Yamashita T. Variable prognostic value of blood pressure response to exercise. *J Cardiol*. 2018;71:31–35.
  172. Bang CN, Devereux RB, Okin PM. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy or strain is associated with lower incidence of cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients independent of blood pressure reduction - A LIFE review. *J Electrocardiol*. 2014;47:630–635.
  173. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies. *Hypertension*. 2009;54:1084–1091.
  174. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlöf B, Devereux RB, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wan Y. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension*. 2005;45:198–202.
  175. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, Dahlöf B, Pitt B, Jamerson K, Velazquez EJ, Staikos-Burne L, Kelly RY, Shi V, Chiang YT, Weber MA, ACCOMPLISH Trial Investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375:1173–1181.
  176. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, Januszewicz A, Katayama S, Menne J, Mimran A, Rabelink TJ, Ritz E, Ruilope LM, Rump LC, Viberti G, Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2011;364:907–917.

177. Holtkamp FA, de Zeeuw D, de Graeff PA, Laverman GD, Berl T, Remuzzi G, Packham D, Lewis JB, Parving HH, Lammers Heerspink HJ. Albuminuria and blood pressure, independent targets for cardioprotective therapy in patients with diabetes and nephropathy: a post hoc analysis of the combined RENAAL and IDNT trials. *Eur Heart J*. 2011;32:1493–1499.
178. Inker LA, Levey AS, Pandya K, Stoycheff N, Okparavero A, Greene T. Early change in proteinuria as a surrogate end point for kidney disease progression: an individual patient meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2014;64:74–85.
179. de Galan BE, Perkovic V, Ninomiya T, Pillai A, Patel A, Cass A, Neal B, Poulter N, Harrap S, Mogensen CE, Cooper M, Marre M, Williams B, Hamet P, Mancia G, Woodward M, Glasziou P, Grobbee DE, MacMahon S, Chalmers J. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:883–892.
180. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, Patel A, Cass A, Neal B, Poulter N, Mogensen CE, Cooper M, Marre M, Williams B, Hamet P, Mancia G, Woodward M, MacMahon S, Chalmers J, ADVANCE Collaborative Group. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:1813–1821.
181. Chowdhury EK, Langham RG, Ademi Z, Owen A, Krum H, Wing LM, Nelson MR, Reid CM. Rate of change in renal function and mortality in elderly treated hypertensive patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:1154–1161.
182. Matsushita K, Selvin E, Bash LD, Franceschini N, Astor BC, Coresh J. Change in estimated GFR associates with coronary heart disease and mortality. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:2617–2624.
183. Costanzo P, Perrone-Filardi P, Vassallo E, Paolillo S, Cesarano P, Brevetti G, Chiariello G. Does carotid intima-media thickness regression predict reduction of cardiovascular events? A meta-analysis of 41 randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:2006–2020.
184. Wang JG, Staessen JA, Li Y, Van Bortel LM, Nawrot T, Fagard R, Messerli FH, Safar M. Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*. 2006;37:1933–1940.
185. Izzo R, Losi MA, Stabile E, Lonnebakken MT, Cacciello G, Esposito G, Barbato E, De Luca N, Trimarco B, de Simone G. Development of left ventricular hypertrophy in treated hypertensive outpatients: the Campania Salute Network. *Hypertension*. 2017;69:136–142.
186. Schmieder RE, Mann JF, Schumacher H, Gao P, Mancia G, Weber MA, McQueen M, Koon T, Yusuf S, ONTARGET Investigators. Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:1353–1364.
187. Verdecchia P, Dagenais G, Healey J, Gao P, Dans AL, Chazova I, Binbrek AS, Iacobellis G, Ferreira R, Holwerda N, Karatzas N, Keltai M, Mancia G, Sleight P, Teo K, Yusuf S. Blood pressure and other determinants of new-onset atrial fibrillation in patients at high cardiovascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease studies. *J Hypertens*. 2012;30:1004–1014.
188. Criqui MH, Ninomiya JK, Wingard DL, Ji M, Fronek A. Progression of peripheral arterial disease predicts cardiovascular disease morbidity and mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1736–1742.
189. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001;37:1236–1241.
190. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, Collet JP, Czerny M, De Carlo M, Debus S, Espinola-Klein C, Kahan T, Kownator S, Mazzola I, Naylor AR, Roff M, Rother J, Sprynger M, Tendera M, Tepe G, Venermo M, Vlachopoulos C, Desormais I. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2017;39:763–816.
191. Fagard R, Brguljan J, Staessen J, Thijs L, Derom C, Thomis M, Vlietinck R. Heritability of conventional and ambulatory blood pressures. A study in twins. *Hypertension*. 1995;26:919–924.
192. Luft FC. Twins in cardiovascular genetic research. *Hypertension*. 2001;37:350–356.
193. Warren HR, Evangelou E, Cabrera CP, Gao H, Ren M, Mifsud B, Ntalla I, Surendran P, Liu C, Cook JP, Kraja AT, Drenos F, Loh M, Verweij N, Marten J, Karaman I, Lepe MP, O'Reilly PF, Knight J, Snieder H, Kato N, He J, Tai ES, Said MA, Porteous D, Alver M, Poulter N, Farrall M, Gansevoort RT, Padmanabhan S, Magi R, Stanton A, Connell J, Bakker SJ, Metspalu A, Shields DC, Thom S, Brown M, Sever P, Esko T, Hayward C, van der Harst P, Saleheen D, Chowdhury R, Chambers JC, Chasman DI, Chakravarti A, Newton-Cheh C, Lindgren CM, Levy D, Kooper JS, Keavney B, Tomaszewski M, Samani NJ, Howson JM, Tobin MD, Munroe PB, Ehret GB, Wain LV, International Consortium of Blood Pressure 1000G Analyses, Bios Consortium, Lifelines Cohort Study, Understanding Society Scientific Group, CHD Exome Consortium, ExomeBP Consortium, T2D Genes Consortium, GoT2D Genes Consortium, Cohorts for Heart and Ageing Research in Genome Epidemiology (CHARGE), Consortium BE, International Genomics of Blood Pressure Consortium, Group UBCCBW. Genome-wide association analysis identifies novel blood pressure loci and offers biological insights into cardiovascular risk. *Nat Genet*. 2017;49:403–415.
194. Burrello J, Monticone S, Buffolo F, Tetti M, Veglio F, Williams TA, Mulatero P. Is there a role for genomics in the management of hypertension? *Int J Mol Sci*. 2017;18:1131.
195. Dominiczak A, Delles C, Padmanabhan S. Genomics and precision medicine for clinicians and scientists in hypertension. *Hypertension*. 2017;69:e10–e13.
196. Zennaro MC, Boulkroun S, Fernandes-Rosa F. An update on novel mechanisms of primary aldosteronism. *J Endocrinol*. 2015;224:R63–R77.
197. Favier J, Amar L, Gimenez-Roqueplo AP. Paraganglioma and pheochromocytoma: from genetics to personalized medicine. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11:101–111.
198. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, Naruse M, Pacak K, Young WF Jr, Endocrine Society. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:1915–1942.
199. in PPGL Study Group NGS, Toledo RA, Burnichon N, Cascon A, Benn DE, Bayley JP, Welander J, Tops CM, Firth H, Dwight T, Ercolino T, Mannelli M, Opocher G, Clifton-Bligh R, Gimm O, Maher ER, Robledo M, Gimenez-Roqueplo AP, Dahia PL. Consensus Statement on next-generation-sequencing-based diagnostic testing of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13:233–247.
200. Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, Fassnacht M, Gimenez-Roqueplo AP, Lenders JW, Lussey-Lepoutre C, Steichen O, Guideline Working Group. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma. *Eur J Endocrinol*. 2016;174:G1–G10.
201. Brunstrom M, Carlberg B. Association of blood pressure lowering with mortality and cardiovascular disease across blood pressure levels: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2018;178:28–36.
202. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull*. 1994;50:272–298.
203. Lv J, Ehteshami P, Sarnak MJ, Tighiouart H, Jun M, Ninomiya T, Foote C, Rodgers A, Zhang H, Wang H, Strippoli GF, Perkovic V. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2013;185:949–957.
204. Chalmers J, Woodward M, Borghi C, Manolis A, Mancia G. Strategies to meet the need for long-term data. *J Hypertens*. 2016;34:1473–1479.
205. Cirillo M, Terradura-Vagnarelli O, Mancini M, Menotti A, Zanchetti A, Laurenzi M. Cohort profile: the Gubbio Population Study. *Int J Epidemiol*. 2014;43:713–720.
206. Sytkowski PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Secular trends in long-term sustained hypertension, long-term treatment, and cardiovascular mortality. The Framingham Heart Study 1950 to 1990. *Circulation*. 1996;93:697–703.
207. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Li Q, Hirakawa Y, Arima H, Monaghan H, Joshi R, Colagiuri S, Cooper ME, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Lisheng L, Mancia G, Marre M, Matthews DR, Mogensen CE, Perkovic V, Poulter N, Rodgers A, Williams B, MacMahon S, Patel A, Woodward M. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2014;371:1392–1406.
208. Kjeldsen S, Feldman RD, Lisheng L, Mourad JJ, Chiang CE, Zhang W, Wu Z, Li W, Williams B. Updated national and international hypertension guidelines: a review of current recommendations. *Drugs*. 2014;74:2033–2051.
209. Diao D, Wright JM, Cundiff DK, Gueyffier F. Pharmacotherapy for mild hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;8:CD006742.
210. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens*. 2009;27:923–934.
211. Sundstrom J, Arima H, Jackson R, Turnbull F, Rahimi K, Chalmers J, Woodward M, Neal B. Blood Pressure-Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;162:184–191.
212. Lonn EM, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, Zhu J, Liu L, Pais P, Diaz R, Xavier D, Sliwa K, Dans A, Avezum A, Piegas LS, Keltai K, Keltai M, Chazova I, Peters RJ, Held C, Yusuf K, Lewis BS, Jansky P, Parkhomenko A, Khunti K, Toff WD, Reid CM, Varigos J, Leiter LA, Molina DI, McKelvie R, Pogue J, Wilkinson J, Jung H, Dagenais G, Yusuf S, HOPE-3 Investigators. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2016;374:2009–2020.
213. Beckett N, Peters R, Leonetti G, Duggan J, Fagard R, Thijs L, Narkiewicz K, McCormack T, Banya W, Fletcher A, Bulpitt C, HYVET Study Group. Subgroup and per-protocol analyses from the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens*. 2014;32:1478–1487.
214. Benetos A, Bulpitt CJ, Petrovic M, Ungar A, Agabiti Rosei E, Cherubini A, Redon J, Grodzicki T, Dominiczak A, Strandberg T, Mancia G. An expert opinion from the European Society of Hypertension-European Union Geriatric Medicine Society Working Group on the management of hypertension in very old, frail subjects. *Hypertension*. 2016;67:820–825.
215. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM, Fine LJ, Haley WE, Hawfield AT, Ix JH, Kitzman DW, Kostis JB, Krousel-Wood MA, Launer LJ, Oparil S, Rodriguez CJ, Roumie CL, Shorr RI, Sink KM, Wadley VG, Whelton PK, Whittle J, Woolard NF, Wright JT Jr, Pajewski NM, SPRINT Research Group. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged  $\geq 75$  years: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:2673–2682.
216. Carlberg B. What do we know about the risks of stopping antihypertensive treatment? *J Hypertens*. 2014;32:1400–1401.
217. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence. 12. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2017;35:2150–2160.
218. Blood Pressure-Lowering Treatment Trialists' Collaboration, Sundstrom J, Arima H, Woodward M, Jackson R, Karmali K, Lloyd-Jones D, Baigent C, Emberson J, Rahimi K, MacMahon S, Patel A, Perkovic V, Turnbull F, Neal B. Blood pressure-



- lowering treatment based on cardiovascular risk: a metaanalysis of individual patient data. *Lancet*. 2014;384:591–598.
219. Lim GB. Hypertension: low sodium and DASH diet to lower blood pressure. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15:68.
  220. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ, HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358:1887–1898.
  221. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, Cifkova R, Clement D, Coca A, Dominiczak A, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Grassi G, Haller H, Heagerty A, Kjeldsen SE, Kiowski W, Mallion JM, Manolis A, Narkiewicz K, Nilsson P, Olsen MH, Rahm KH, Redon J, Rodicio J, Ruilope L, Schmieder RE, Struijker-Boudier HA, van Zwieten PA, Viigimaa M, Zanchetti A. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 2009;27:2121–2158.
  222. Bohm M, Schumacher H, Teo KK, Lonn EM, Mahfoud F, Mann JFE, Mancia G, Redon J, Schmieder RE, Sliwa K, Weber MA, Williams B, Yusuf S. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *Lancet*. 2017;389:2226–2237.
  223. Kjeldsen SE, Berge E, Bangalore S, Messerli FH, Mancia G, Holzhauer B, Hua TA, Zappe D, Zanchetti A, Weber MA, Julius S. No evidence for a J-shaped curve in treated hypertensive patients with increased cardiovascular risk: The VALUE trial. *Blood Press*. 2016;25:83–92.
  224. Mancia G, Kjeldsen SE, Zappe DH, Holzhauer B, Hua TA, Zanchetti A, Julius S, Weber MA. Cardiovascular outcomes at different on-treatment blood pressures in the hypertensive patients of the VALUE trial. *Eur Heart J*. 2016;37:955–964.
  225. Kjeldsen SE, Lund-Johansen P, Nilsson PM, Mancia G. Unattended blood pressure measurements in the systolic blood pressure intervention trial: implications for entry and achieved blood pressure values compared with other trials. *Hypertension*. 2016;67:808–812.
  226. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels – updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2016;34:613–622.
  227. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering treatment in hypertension: 8. Outcome reductions vs. discontinuations because of adverse drug events – meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2016;34:1451–1463.
  228. Tarnow L, Rossing P, Jensen C, Hansen BV, Parving HH. Long-term renoprotective effect of nisoldipine and lisinopril in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 2000;23:1725–1730.
  229. Patel A, ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poultier N, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Liu LS, Mancia G, Mogensen CE, Pan CY, Rodgers A, Williams B. 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;370:829–840.
  230. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, Simons-Morton DG, Basile JN, Corson MA, Probstfield JL, Katz L, Peterson KA, Friedewald WT, Buse JB, Bigger JT, Gerstein HC, Ismail-Beigi F. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1575–1585.
  231. Brunstrom M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2016;352:i717.
  232. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation*. 2011;123:2799–2810, 9 p following 2810.
  233. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB, Neaton JD, Grimm RH Jr, Hansson L, Lacourciere Y, Muller J, Sleight P, Weber MA, Williams G, Wittes J, Zanchetti A, Anders RJ, CONVINCENCE Research Group. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA*. 2003;289:2073–2082.
  234. Steptoe A, Breeze E, Banks J, Nazroo J. Cohort profile: the English longitudinal study of ageing. *Int J Epidemiol*. 2013;42:1640–1648.
  235. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 - Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2017;35:922–944.
  236. Margolis KL, O'Connor PJ, Morgan TM, Buse JB, Cohen RM, Cushman WC, Cutler JA, Evans GW, Gerstein HC, Grimm RH Jr, Lipkin EW, Narayan KM, Riddle MC Jr, Sood A, Goff DC Jr. Outcomes of combined cardiovascular risk factor management strategies in type 2 diabetes: the ACCORD randomized trial. *Diabetes Care*. 2014;37:1721–1728.
  237. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahm KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998;351:1755–1762.
  238. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998;317:703–713.
  239. Mancia G, Messerli F, Bakris G, Zhou Q, Champion A, Pepine CJ. Blood pressure control and improved cardiovascular outcomes in the International Verapamil SR-Trandolapril Study. *Hypertension*. 2007;50:299–305.
  240. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlof B, Sever PS, Poulter NR. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet*. 2010;375:895–905.
  241. Mancia G, Schumacher H, Bohm M, Redon J, Schmieder RE, Verdecchia P, Sleight P, Teo K, Yusuf S. Relative and combined prognostic importance of on-treatment mean and visit-to-visit blood pressure variability in ONTARGET and TRANSCEND patients. *Hypertension*. 2017;70:938–948.
  242. Parati G, Ochoa JE, Bilo G, Zanchetti A. SPRINT blood pressure: sprinting back to Smirk's basal blood pressure? *Hypertension*. 2017;69:15–19.
  243. Mancia G, Parati G, Gao P, Fagard R, Redon J, Czurgu I, Polak M, Ribeiro JM, Sanchez R, Trimarco B, Verdecchia P, van Mieghem W, Teo K, Sleight P, Yusuf S. Ambulatory blood pressure values in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET). *Hypertension*. 2012;60:1400–1406.
  244. Odden MC, McClure LA, Sawaya BP, White CL, Peralta CA, Field TS, Hart RG, Benavente OR, Pergola PE. Achieved blood pressure and outcomes in the Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes Trial. *Hypertension*. 2016;67:63–69.
  245. Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, Lee IM, Appel LJ, Smith West D, Milas NC, Mattfeldt-Beman M, Belden L, Bragg C, Millstone M, Raczynski J, Brewer A, Singh B, Cohen J. Trials for the Hypertension Prevention Research G. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Ann Intern Med*. 2001;134:1–11.
  246. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WH Jr, Kostis JB, Kumanyika S, Lacy CR, Johnson KC, Folmar S, Cutler JA. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. *JAMA*. 1998;279:839–846.
  247. Elliott P, Stamler J, Nichols R, Dyer AR, Stamler R, Kesteloot H, Marmot M. Intersalt revisited: further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ*. 1996;312:1249–1253.
  248. He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;4:CD004937.
  249. Suckling RJ, He FJ, Markandu ND, MacGregor GA. Modest salt reduction lowers blood pressure and albumin excretion in impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus: a randomized double-blind trial. *Hypertension*. 2016;67:1189–1195.
  250. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G. Effects of low-sodium diet vs. high-sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride (Cochrane Review). *Am J Hypertens*. 2012;25:1–15.
  251. He FJ, MacGregor GA. How far should salt intake be reduced? *Hypertension*. 2003;42:1093–1099.
  252. Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG, Moran A, Lightwood JM, Pletcher MJ, Goldman L. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2010;362:590–599.
  253. He FJ, Burnier M, Macgregor GA. Nutrition in cardiovascular disease: salt in hypertension and heart failure. *Eur Heart J*. 2011;32:3073–3080.
  254. He FJ, MacGregor GA. Salt reduction lowers cardiovascular risk: meta-analysis of outcome trials. *Lancet*. 2011;378:380–382.
  255. Taylor RS, Ashton KE, Moxham T, Hooper L, Ebrahim S. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials (Cochrane review). *Am J Hypertens*. 2011;24:843–853.
  256. Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S, Dagenais G, Lear S, McQueen M, Diaz R, Avezum A, Lopez-Jaramillo P, Lanas F, Li W, Lu Y, Yi S, Rensheng L, Iqbal R, Mony P, Yusuf R, Yusuf K, Zuba A, Oguz A, Rosengren A, Bahonar A, Yusufali A, Schutte AE, Chifamba J, Mann JF, Anand SS, Teo K, Yusuf S. Associations of urinary sodium excretion with cardiovascular events in individuals with and without hypertension: a pooled analysis of data from four studies. *Lancet*. 2016;388:465–475.
  257. Binia A, Jaeger J, Hu Y, Singh A, Zimmermann D. Daily potassium intake and sodium-to-potassium ratio in the reduction of blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2015;33:1509–1520.
  258. Aburto NJ, Ziolkovska A, Hooper L, Elliott P, Cappuccino FP, Meerpohl JJ. Effect of lower sodium intake on health: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2013;346:f1326.
  259. O'Donnell M, Mente A, Rangarajan S, McQueen MJ, Wang X, Liu L, Yan H, Lee SF, Mony P, Devanath A, Rosengren A, Lopez-Jaramillo P, Diaz R, Avezum A, Lanas F, Yusuf K, Iqbal R, Ilow R, Mohammadifard N, Gulec S, Yusufali AH, Kruger L, Yusuf R, Chifamba J, Kabali C, Dagenais G, Lear SA, Teo K, Yusuf S. PURE Investigators. Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2014;371:612–623.
  260. Cushman WC, Cutler JA, Hanna E, Bingham SF, Follmann D, Harford T, Dubbert P, Allender PS, Dufour M, Collins JF, Walsh SM, Kirk GF, Burg M, Felicetta JV, Hamilton BP, Katz LA, Perry HM Jr, Willenbring ML, Lakshman R, Hamburger RJ. Prevention and Treatment of Hypertension Study (PATHS): effects of an alcohol treatment program on blood pressure. *Arch Intern Med*. 1998;158:1197–1207.
  261. Holmes MV, Dale CE, Zuccolo L, Silverwood RJ, Guo Y, Ye Z, Prieto-Merino D, Dehghan A, Trompet S, Wong A, Cavaddino A, Drogan D, Padmanabhan S, Li S, Yesupriya A, Leusink M, Sundstrom J, Hubacek JA, Pikhart H, Swerdlow DI, Panayiotou AG, Borinskaya SA, Finan C, Shah S, Kuchenbaecker KB, Shah T, Engmann J, Folkersen L, Eriksson P, Ricceri F, Melander O, Saeedote C, Gamble DM, Rayaprolu S, Ross OA, McLachlan S, Vikhoreva O, Sluijs I, Scott RA, Adamkova V, Flicker L, Bockxmeer FM, Power C, Marques-Vidal P, Meade T, Marmot MG, Ferro JM, Paulos-Pinheiro S, Humphries SE, Talmud PJ, Mateo Leach I, Verweij N, Linneberg A, Skaaby T, Doevendans PA, Cramer MJ, van der Harst P, Klungel OH, Dowling NF, Dominiczak AF, Kumari M, Nicolaides AN, Weikert C, Boeing H, Ebrahim S, Gaunt TR, Price JF, Lannfelt L, Peasey A, Kubinova R, Pajak A, Malyutina S, Voevodova MI, Tamosiunas A, Maitland-van der Zee AH, Norman PE, Hankey GJ,

- Bergmann MM, Hofman A, Franco OH, Cooper J, Palmén J, Spiering W, de Jong PA, Kuh D, Hardy R, Uitterlinden AG, Ikram MA, Ford I, Hyppönen E, Almeida OP, Wareham NJ, Khaw KT, Hamsten A, Husemoen LL, Tjønneland A, Holstrup JS, Rimm E, Beulens JW, Verschuren WM, Onland-Moret NC, Hofker MH, Wannamethee SG, Whincup PH, Morris R, Vicente AM, Watkins H, Farrall M, Jukema JW, Meschia J, Cupples LA, Sharp SJ, Fornage M, Kooperberg C, LaCroix AZ, Dai JY, Lanktree MB, Siscovick DS, Jorgensen E, Spring B, Coresh J, Li YR, Buxbaum SG, Schreiner PJ, Ellison RC, Tsai MY, Patel SR, Redline S, Johnson AD, Hoogeveen RC, Hakonarson H, Rotter JI, Boerwinkle E, de Bakker PI, Kivimäki M, Asselbergs FW, Sattar N, Lawlor DA, Whitaker J, Davey Smith G, Mukamal K, Psaty BM, Wilson JG, Lange LA, Hamidovic A, Hingorani AD, Nordestgaard BG, Bobak M, Leon DA, Langenberg C, Palmer TM, Reiner AP, Keating BJ, Dudbridge F, Casas JP, InterAct Consortium. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ*. 2014;349:g4164.
262. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook JV, Williams B, Ford GA. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2006;24:215-233.
263. Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 2009;169:659-669.
264. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2010;92:1189-1196.
265. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, Gomez-Gracia E, Ruiz-Gutierrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pinto X, Basora J, Munoz MA, Sorli JV, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA, PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368:1279-1290.
266. Domenech M, Roman P, Lapetra J, Garcia de la Corte FJ, Sala-Vila A, de la Torre R, Corella D, Salas-Salvado J, Ruiz-Gutierrez V, Lamuela-Raventos RM, Toledo E, Estruch R, Coca A, Ros E. Mediterranean diet reduces 24-hour ambulatory blood pressure, blood glucose, and lipids: one-year randomized, clinical trial. *Hypertension*. 2014;64:69-76.
267. Ding M, Bhupathiraju SN, Satija A, van Dam RM, Hu FB. Long-term coffee consumption and risk of cardiovascular disease: a systematic review and a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation*. 2014;129:643-659.
268. Li G, Zhang Y, Thabane L, Mbuagbaw L, Liu A, Levine MA, Holbrook A. Effect of green tea supplementation on blood pressure among overweight and obese adults: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2015;33:243-254.
269. Greyling A, Ras RT, Zock PL, Lorenz M, Hopman MT, Thijssen DH, Draijer R. The effect of black tea on blood pressure: a systematic review with metaanalysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2014;9:e103247.
270. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res*. 2015;116:991-1006.
271. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2003;42:878-884.
272. Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Collins R, Peto R. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009;373:1083-1096.
273. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2013;309:71-82.
274. Global BMI Mortality Collaboration, Di Angelantonio E, Bhupathiraju SH N, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, Berrington de Gonzalez A, Cairns BJ, Huxley R, Jackson Ch L, Joshy G, Lewington S, Manson JE, Murphy N, Patel AV, Samet JM, Woodward M, Zheng W, Zhou M, Bansal N, Barricarte A, Carter B, Cerhan JR, Smith GD, Fang X, Franco OH, Green J, Halsey J, Hildebrand JS, Jung JK, Korda RJ, McLerran DF, Moore SC, O'Keefe LM, Paige E, Ramond A, Reeves GK, Rolland B, Sacerdote C, Sattar N, Sofianopoulou E, Stevens J, Thun M, Ueshima H, Yang L, Yun YD, Willeit P, Banks E, Beral V, Chen Z, Gapstur SM, Gunter MJ, Hartge P, Jee SH, Lam TH, Peto R, Potter JD, Willett WC, Thompson SG, Danesh J, Hu FB. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant- data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet*. 2016;388:776-786.
275. Jebb SA, Ahern AL, Olson AD, Aston LM, Holzapfel C, Stoll J, Amann-Gassner U, Simpson AE, Fuller NR, Pearson S, Lau NS, Mander AP, Hauner H, Caterson ID. Primary care referral to a commercial provider for weight loss treatment versus standard care: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;378:1485-1492.
276. Jordan J, Yumuk V, Schlaich M, Nilsson PM, Zahorska-Markiewicz B, Grassi G, Schmieder RE, Engeli S, Finer N. Joint statement of the European Association for the Study of Obesity and the European Society of Hypertension: obesity and difficult to treat arterial hypertension. *J Hypertens*. 2012;30:1047-1055.
277. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e004473.
278. Leitzmann MF, Park Y, Blair A, Ballard-Barbash R, Mouw T, Hollenbeck AR, Schatzkin A. Physical activity recommendations and decreased risk of mortality. *Arch Intern Med*. 2007;167:2453-2460.
279. Rossi A, Dikareva A, Bacon SL, Daskalopoulou SS. The impact of physical activity on mortality in patients with high blood pressure: a systematic review. *J Hypertens*. 2012;30:1277-1288.
280. Mann SJ, James GD, Wang RS, Pickering TG. Elevation of ambulatory systolic blood pressure in hypertensive smokers. A case-control study. *JAMA*. 1991;265:2226-2228.
281. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Ryden L, Jennings C, Gyberg V, Amouyel P, Bruthans J, Castro Conde A, Cifkova R, Deckers JW, De Sutter J, Dilic M, Dolzhenko M, Erglis A, Frasc Z, Gaita D, Gotcheva N, Goudevenos J, Heuschmann P, Laucovic A, Lehto S, Lovic D, Milicic D, Moore D, Moore D, Nicolaidis E, Oganov R, Pajak A, Pogosova N, Reiner Z, Stagmo M, Stork S, Tokgozoglu L, Vulich D. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23:636-648.
282. Yarliogluges M, Kaya MG, Ardic I, Calapkorur B, Dogdu O, Akpek M, Ozdogru M, Kalay N, Dogan A, Ozdogru I, Oguzhan A. Acute effects of passive smoking on blood pressure and heart rate in healthy females. *Blood Press Monit*. 2010;15:251-256.
283. Gropelli A, Giorgi DM, Omboni S, Parati G, Mancia G. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *J Hypertens*. 1992;10:495-499.
284. Primates P, Falaschetti E, Gupta S, Marmot MG, Poulter NR. Association between smoking and blood pressure: evidence from the health survey for England. *Hypertension*. 2001;37:187-193.
285. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 1994;309:901-911.
286. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, Amann M, Anderson HR, Andrews KG, Aryee M, Atkinson C, Bacchus LJ, Bahalim AN, Balakrishnan K, Balmes J, Barker-Collo S, Baxter A, Bell ML, Blore JD, Blyth F, Bonner C, Borges G, Bourne R, Boussinesq M, Brauer M, Brooks P, Bruce NG, Brunekreef B, Bryan-Hancock C, Bucello C, Buchbinder R, Bull F, Burnett RT, Byers TE, Calabria B, Carapetis J, Carnahan E, Chafe Z, Charlson F, Chen H, Chen JS, Cheng AT, Child JC, Cohen A, Colson KE, Cowie BC, Darby S, Darling S, Davis A, Degenhardt L, Dentener F, Des Jarlais DC, Devries K, Dherani M, Ding EL, Dorsey ER, Driscoll T, Edmond K, Ali SE, Engell RE, Erwin PJ, Fahimi S, Falder G, Farzadfar F, Ferrari A, Finucane MM, Flaxman S, Fowkes G, Freedman G, Freeman MK, Gakidou E, Ghosh S, Giovannucci E, Gmel G, Graham K, Grainger R, Grant B, Gunnell D, Gutierrez HR, Hall W, Hoek HW, Hogan A, Hosgood HD III, Hoy D, Hu H, Hubbell BJ, Hutchings SJ, Ibeanusi SE, Jacklyn GL, Jasrassaria R, Jonas JB, Kan H, Kanis JA, Kassebaum N, Kawakami N, Khang YH, Khatibzadeh S, Khoo JP, Kok C, Laden F, Lalloo R, Lan Q, Lathlean T, Leasher JL, Leigh J, Li Y, Lin JK, Lipschultz SE, London S, Lozano R, Lu Y, Mak J, Malekzadeh R, Mallinger L, Marcenes W, March L, Marks R, Martin R, McGale P, McGrath J, Mehta S, Mensah GA, Merriman TR, Micha R, Michaud C, Mishra V, Mohd Hanafiah K, Mokdad AA, Morawska L, Mozaffarian D, Murphy T, Naghavi M, Neal B, Nelson PK, Nolla JM, Norman R, Olives C, Omer SB, Orchard J, Osborne R, Ostro B, Page A, Pandey KD, Parry CD, Passmore E, Patra J, Pearce N, Pelizzari PM, Petzold M, Phillips MR, Pope D, Pope CA III, Powles J, Rao M, Ravazi H, Rehfuss EA, Rehm JT, Ritz B, Rivara FP, Roberts T, Robinson C, Rodriguez-Portales JA, Romieu I, Room R, Rosenfeld LC, Roy A, Rushton L, Salomon JA, Sampson U, Sanchez-Riera L, Sanman E, Sapkota A, Seedat S, Shi P, Shield K, Shivakoti R, Singh GM, Sleet DA, Smith E, Smith KR, Stapelberg NJ, Steenland K, Stockl H, Stovner LJ, Straif K, Straney L, Thurston GD, Tran JH, Van Dingenen R, van Donkelaar A, Veerman JL, Vijayakumar L, Weintraub R, Weissman MM, White RA, Whiteford H, Wiersma ST, Wilkinson JD, Williams HC, Williams W, Wilson N, Woolf AD, Yip P, Zielinski JM, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M, AlMazroa MA, Memish ZA. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2224-2260.
287. Stead LF, Buitrago D, Preciado N, Sanchez G, Hartmann-Boyce J, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;5:CD000165.
288. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;5:CD009329.
289. Stead LF, Koilpillai P, Fanshawe TR, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3:CD008286.
290. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, Moore SC, Tobias GS, Anton-Culver H, Freeman LB, Beeson WL, Clipp SL, English DR, Folsom AR, Freedman DM, Giles G, Hakansson N, Henderson KD, Hoffman-Bolton J, Hoppin JA, Koening KL, Lee IM, Linet MS, Park Y, Pocobelli G, Schatzkin A, Sesso HD, Weidnerpass E, Willcox BJ, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Willett WC, Thun MJ. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med*. 2010;363:2211-2219.
291. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, Chaturvedi N, Persson F, Desai AS, Nicolaidis M, Richard A, Xiang Z, Brunel P, Pfeffer MA, ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367:2204-2213.
292. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs - overview and meta-analyses. *J Hypertens*. 2015;33:1321-1341.
293. Corrao G, Zambon A, Parodi A, Poluzzi E, Baldi I, Merlino L, Cesana G, Mancia G. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. *J Hypertens*. 2008;26:819-824.
294. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment in hypertension: 9. Discontinuations for adverse events attributed to different classes of antihypertensive drugs: meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2016;34:1921-1932.
295. Volpe M, Mancia G, Trimarco B. Angiotensin II receptor blockers and myocardial infarction: deeds and misdeeds. *J Hypertens*. 2005;23:2113-2118.
296. Reboldi G, Angeli F, Cavallini C, Gentile G, Mancia G, Verdecchia P. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor

- blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2008;26:1282–1289.
297. Kronish IM, Woodward M, Sergie Z, Ogedegbe G, Falzon L, Mann DM. Meta-analysis: impact of drug class on adherence to antihypertensives. *Circulation*. 2011;123:1611–1621.
  298. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, Leehey DJ, McCullough PA, O'Connor T, Palevsky PM, Reilly RF, Seliger SL, Warren SR, Wainick S, Peduzzi P, Guarino P, VA NEPHRON-D Investigators. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 2013;369:1892–1903.
  299. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358:1547–1559.
  300. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs—overview and meta-analyses. *J Hypertens*. 2015;33:195–211.
  301. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, Tandon S, Sica DA. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension*. 2015;65:1041–1046.
  302. Olde Engberink RH, Frenkel WJ, van den Bogaard B, Brewster LM, Vogt L, van den Born BJ. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2015;65:1033–1040.
  303. Zanchetti A, Mancia G. Strategies for antihypertensive treatment decisions: how to assess benefits? *J Hypertens*. 1997;15:215–216.
  304. Zillich AJ, Garg J, Basu S, Bakris GL, Carter BL. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension*. 2006;48:219–224.
  305. Brown MJ, Williams B, Morant SV, Webb DJ, Caulfield MJ, Cruickshank JK, Ford I, McInnes G, Sever P, Salisbury J, Mackenzie IS, Padmanabhan S, MacDonald TM. Effect of amloride, or amloride plus hydrochlorothiazide, versus hydrochlorothiazide on glucose tolerance and blood pressure (PATHWAY-3): a parallel-group, double-blind randomised phase 4 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:136–147.
  306. Dondo TB, Hall M, West RM, Jernberg T, Lindahl B, Bueno H, Danchin N, Deanfield JE, Hemingway H, Fox KAA, Timmis AD, Gale CP. Beta-blockers and mortality after acute myocardial infarction in patients without heart failure or ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2710–2720.
  307. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, Raskin P, Wright JT Jr, Oakes R, Lukas M, Anderson KM, Bell DS, GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292:2227–2236.
  308. Ayers K, Byrne LM, DeMatteo A, Brown NJ. Differential effects of nebivolol and metoprolol on insulin sensitivity and plasminogen activator inhibitor in the metabolic syndrome. *Hypertension*. 2012;59:893–898.
  309. Chapman N, Chang CL, Dahlöf B, Sever PS, Wedel H, Poulter NR. Effect of doxazosin gastrointestinal therapeutic system as third-line antihypertensive therapy on blood pressure and lipids in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Circulation*. 2008;118:42–48.
  310. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, Ford I, Cruickshank JK, Caulfield MJ, Salisbury J, Mackenzie I, Padmanabhan S, Brown MJ, British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015;386:2059–2068.
  311. Wang YR, Alexander GC, Stafford RS. Outpatient hypertension treatment, treatment intensification, and control in Western Europe and the United States. *Arch Intern Med*. 2007;167:141–147.
  312. Corrao G, Parodi A, Nicotra F, Zambon A, Merlino L, Cesana G, Mancia G. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2011;29:610–618.
  313. Tiffe T, Wagner M, Rucker V, Morbach C, Gelbrich G, Stork S, Heuschmann PU. Control of cardiovascular risk factors and its determinants in the general population—findings from the STAAB cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17:276.
  314. Mensah GA, Bakris G. Treatment and control of high blood pressure in adults. *Cardiol Clin*. 2010;28:609–622.
  315. Gupta P, Patel P, Strauch B, Lai FY, Akbarov A, Gulsin GS, Beech A, Maresova V, Topham PS, Stanley A, Thurston H, Smith PR, Horne R, Widimsky J, Keavney B, Heagerty A, Samani NJ, Williams B, Tomaszewski M. Biochemical screening for nonadherence is associated with blood pressure reduction and improvement in adherence. *Hypertension*. 2017;70:1042–1048.
  316. 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.
  317. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359:995–1003.
  318. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J, ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicenter randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:895–906.
  319. McKavanagh P, Lusk L, Ball PA, Verghis RM, Agus AM, Trinick TR, Duly E, Walls GM, Stevenson M, James B, Hamilton A, Harbinson MT, Donnelly PM. A comparison of cardiac computerized tomography and exercise stress electrocardiogram test for the investigation of stable chest pain: the clinical results of the CAPP randomized prospective trial. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:441–448.
  320. Hedner T. Progress report on the Nordic diltiazem study (NORDIL): an outcome study in hypertensive patients. *Blood Press*. 1999;8:296–299.
  321. Elgandy IY, Bavry AA, Gong Y, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Pepine CJ. Long-term mortality in hypertensive patients with coronary artery disease: results from the US cohort of the International Verapamil (SR)/Trandolapril Study. *Hypertension*. 2016;68:1110–1114.
  322. Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;293:1145–1151.
  323. 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.
  324. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekblom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet*. 1991;338:1281–1285.
  325. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens*. 2006;24:3–10.
  326. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, Ruilope LM. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet*. 2000;356:366–372.
  327. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupta J, Gatlin M, Velazquez EJ, ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359:2417–2428.
  328. Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, Saito I, Shimamoto K, Matsuoka H, Teramukai S, Higaki J, Ito S, Shimada K, COLM Investigators. Combination therapy of hypertension in the elderly: a subgroup analysis of the Combination of OLMesartan and a calcium channel blocker or diuretic in Japanese elderly hypertensive patients trial. *Hypertens Res*. 2015;38:89–96.
  329. Matsuzaki M, Ogihara T, Umemoto S, Rakugi H, Matsuoka H, Shimada K, Abe K, Suzuki N, Eto T, Higaki J, Ito S, Kamiya A, Kikuchi K, Suzuki H, Tei C, Ohashi Y, Saruta T, Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events Trial Group. Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker-based combination therapies in patients with hypertension: a randomized controlled trial. *J Hypertens*. 2011;29:1649–1659.
  330. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, Trenkwalder P, Zanchetti A, Group SS. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens*. 2003;21:875–886.
  331. Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A, Group FS. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens*. 2005;23:2157–2172.
  332. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollery CT, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuomilehto J, Zanchetti A. 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.
  333. Wang JG, Staessen JA, Gong L, Liu L. Chinese trial on isolated systolic hypertension in the elderly. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *Arch Intern Med*. 2000;160:211–220.
  334. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Schersten B, Wester PO, Hedner T, de Faire U. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet*. 1999;354:1751–1756.
  335. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, Luomanmaki K, Dahlöf B, de Faire U, Morlin C, Karlberg BE, Wester PO, Björck JE. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet*. 1999;353:611–616.
  336. Zanchetti A, Hennig M, Baurecht H, Tang R, Cuspidi C, Carugo S, Mancia G. Prevalence and incidence of the metabolic syndrome in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) and its relation with carotid intima-media thickness. *J Hypertens*. 2007;25:2463–2470.
  337. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh J, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork A, Smith B, Zanchetti A, VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. *Lancet*. 2004;363:2022–2031.
  338. 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.
  339. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvretsen JO, Lanke J, de Faire U, Dahlöf B, Karlberg BE. Randomised trial of effects of calcium



- antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet*. 2000;356:359–365.
340. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, Mancía G, Cangiano JL, García-Barreto D, Keltai M, Erdine S, Bristol HA, Kolb HR, Bakris GL, Cohen JD, Parmley WW, Investigators I. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290:2805–2816.
  341. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med*. 2009;122:290–300.
  342. MacDonald TM, Williams B, Webb DJ, Morant S, Caulfield M, Cruickshank JK, Ford I, Sever P, Mackenzie IS, Padmanabhan S, McCann GP, Salsbury J, McInnes G, Brown MJ, British Hypertension Society Programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-based Therapy (PATHWAY). Combination therapy is superior to sequential monotherapy for the initial treatment of hypertension: a double-blind randomized controlled trial. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e006986.
  343. Yusuf S, Lonn E, Pais P, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, Zhu J, Xavier D, Avezum A, Leiter LA, Piegas LS, Parkhomenko A, Keltai M, Keltai K, Sliwa K, Chazova I, Peters RJ, Held C, Yusuf K, Lewis BS, Jansky P, Khunti K, Toff WD, Reid CM, Varigos J, Accini JL, McKelvie R, Pogue J, Jung H, Liu L, Diaz R, Dans A, Dagenais G, HOPE-3 Investigators. Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2016;374:2032–2043.
  344. Xu W, Goldberg SI, Shubina M, Turchin A. Optimal systolic blood pressure target, time to intensification, and time to follow-up in treatment of hypertension: population based retrospective cohort study. *BMJ*. 2015;350:h158.
  345. Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR, Wagner CS, Zhao Y, Yu-Isenberg KS. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension*. 2012;59:1124–1131.
  346. Corrao G, Parodi A, Zambon A, Heiman F, Filippi A, Cricelli C, Merlino L, Mancía G. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens*. 2010;28:1584–1590.
  347. Conn VS, Ruppar TM, Chase JA, Enriquez M, Cooper PS. Interventions to improve medication adherence in hypertensive patients: systematic review and meta-analysis. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17:94.
  348. Mancía G, Rea F, Cuspidi C, Grassi G, Corrao G. Blood pressure control in hypertension. Pros and cons of available treatment strategies. *J Hypertens*. 2017;35:225–233.
  349. Weir MR, Hsueh WA, Nesbitt SD, Littlejohn TJ III, Graff A, Shojaei A, Wawerczak WF, Qian C, Jones CJ, Neutel JM. A titrate-to-goal study of switching patients uncontrolled on antihypertensive monotherapy to fixed-dose combinations of amlodipine and olmesartan medoxomil ± hydrochlorothiazide. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13:404–412.
  350. Volpe M, Christian Rump L, Ammentorp B, Laeis P. Efficacy and safety of triple antihypertensive therapy with the olmesartan/amlodipine/hydrochlorothiazide combination. *Clin Drug Investig*. 2012;32:649–664.
  351. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010;55:399–407.
  352. Jung O, Gechter JL, Wunder C, Paulke A, Bartel C, Geiger H, Toennes SW. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens*. 2013;31:766–774.
  353. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevanos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimsky P. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with STsegment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39:119–177.
  354. Gupta P, Patel P, Horne R, Buchanan H, Williams B, Tomaszewski M. How to screen for non-adherence to antihypertensive therapy. *Curr Hypertens Rep*. 2016;18:89.
  355. Coca A, Agabiti-Rosei E, Cifkova R, Manolis AJ, Redon J, Mancía G. The polypill in cardiovascular prevention: evidence, limitations and perspective - position paper of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2017;35:1546–1553.
  356. Castellano JM, Sanz G, Penalvo JL, Bansilal S, Fernandez-Ortiz A, Alvarez L, Guzman L, Linares JC, García F, D'Aniello F, Arnaiz JA, Varea S, Martinez F, Lorenzatti A, Imaz I, Sanchez-Gomez LM, Roncagliani MC, Baviera M, Smith SC Jr, Taubert K, Pocock S, Brotons C, Farkouh ME, Fuster V. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2071–2082.
  357. Williams B, MacDonald TM, Morant SV, Webb DJ, Sever P, McInnes GT, Ford I, Cruickshank JK, Caulfield MJ, Padmanabhan S, Mackenzie IS, Salsbury J, Brown MJ, British Hypertension Society programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm based Therapy (PATHWAY) Study Group. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:464–475.
  358. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, Sanchez L, Kroon AA, Schafer J, de Leeuw PW, Sica D. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled rheoles pivotal trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:765–773.
  359. Wächter R, Halbach M, Bakris GL, Bisognano JD, Haller H, Beige J, Kroon AA, Nadim MK, Lovett EG, Schafer JE, de Leeuw PW. An exploratory propensity score matched comparison of second-generation and first-generation baroreflex activation therapy systems. *J Am Soc Hypertens*. 2017;11:81–91.
  360. Spiering W, Williams B, Van der Heyden J, van Kleef M, Lo R, Versmissen J, Moelker A, Kroon A, Reuter H, Ansel G, Stone GW, Bates M, CALM-FIM\_EUR Investigators. Endovascular baroreflex amplification for resistant hypertension: a safety and proof-of-principle clinical study. *Lancet*. 2017;390:2655–2661.
  361. DiBona GF. Physiology in perspective: the wisdom of the body. Neural control of the kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005;289:R633–R641.
  362. Esler M. Sympathetic nervous system moves toward center stage in cardiovascular medicine: from Thomas Willis to resistant hypertension. *Hypertension*. 2014;63:e25–e32.
  363. Mahfoud F, Bohm M, Azizi M, Pathak A, Durand Zaleski I, Ewen S, Tsioufis K, Andersson B, Blankestijn PJ, Burnier M, Chatellier G, Gafour S, Grassi G, Joner M, Kjeldsen SE, Luscher TF, Lobo MD, Lotan C, Parati G, Redon J, Ruilope L, Sudano I, Ukena C, van Leeuwen E, Volpe M, Windecker S, Witkowski A, Wijns W, Zeller T, Schmieder RE. Proceedings from the European Clinical Consensus Conference for Renal Denervation: considerations on future clinical trial design. *Eur Heart J*. 2015;36:2219–2227.
  364. Bohm M, Mahfoud F, Ukena C, Hoppe UC, Narkiewicz K, Negoita M, Ruilope L, Schlaich MP, Schmieder RE, Whitbourn R, Williams B, Zeymer U, Zirlik A, Mancía G, GSR Investigators. First report of the Global SYMPLICITY Registry on the effect of renal artery denervation in patients with uncontrolled hypertension. *Hypertension*. 2015;65:766–774.
  365. Krum H, Schlaich MP, Sobotka PA, Bohm M, Mahfoud F, Rocha-Singh K, Katholi R, Esler MD. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. *Lancet*. 2014;383:622–629.
  366. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Pocock S, Weber MA, Ewen S, Tsioufis K, Tousoulis D, Sharp ASP, Watkinson AF, Schmieder RE, Schmid A, Choi JW, East C, Walton A, Hopper I, Cohen DL, Wilensky R, Lee DP, Ma A, Devreddy CM, Lea JP, Lurz PC, Fengler K, Davies J, Chapman N, Cohen SA, DeBruin V, Fahy M, Jones DE, Rothman M, Bohm M, Spyral HTN-OFF Med trial investigators. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet*. 2017;390:2160–2170.
  367. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, Leon MB, Liu M, Mauri L, Negoita M, Cohen SA, Oparil S, Rocha-Singh K, Townsend RR, Bakris GL, for the Symplicity HTN-3 Investigators. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014;370:1393–1401.
  368. Mathiassen ON, Vase H, Bech JN, Christensen KL, Buus NH, Schroeder AP, Lederballe O, Rickers H, Kampmann U, Poulsen PL, Hansen KW, Btker HE, Peters CD, Engholm M, Bertelsen JB, Lassen JF, Langfeldt S, Andersen G, Pedersen EB, Kalfot A. Renal denervation in treatment-resistant essential hypertension. A randomized, SHAM-controlled, double-blinded 24-h blood pressure-based trial. *J Hypertens*. 2016;34:1639–1647.
  369. Azizi M, Sapoval M, Gosse P, Monge M, Bobrie G, Delsart P, Midulla M, Mounier-Vehier C, Courand PY, Lantelme P, Denolle T, Dourmap-Collas C, Trillaud H, Pereira H, Plouin PF, Chatellier G, DENERHTN Investigators. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385:1957–1965.
  370. Rosa J, Widimsky P, Tousek P, Petrak O, Curila K, Waldauf P, Bednar F, Zelinka T, Holaj R, Strauch B, Somloova Z, Taborsky M, Vaclavik J, Kocianova E, Branny M, Nykl I, Jiravsky O, Widimsky J Jr. Randomized comparison of renal denervation versus intensified pharmacotherapy including spironolactone in treatment-resistant hypertension: six-month results from the Prague-15 study. *Hypertension*. 2015;65:407–413.
  371. Mahfoud F, Schmieder RE, Azizi M, Pathak A, Sievert H, Tsioufis C, Zeller T, Bertog S, Blankestijn PJ, Bohm M, Burnier M, Chatellier G, Durand Zaleski I, Ewen S, Grassi G, Joner M, Kjeldsen SE, Lobo MD, Lotan C, Luscher TF, Parati G, Rossignol P, Ruilope L, Sharif F, van Leeuwen E, Volpe M, Windecker S, Witkowski A, Wijns W. Proceedings from the 2nd European Clinical Consensus Conference for device-based therapies for hypertension: state of the art and considerations for the future. *Eur Heart J*. 2017;38:3272–3281.
  372. Ewen S, Ukena C, Linz D, Kindermann I, Cremers B, Laufs U, Wagenpfeil S, Schmieder RE, Bohm M, Mahfoud F. Reduced effect of percutaneous renal denervation on blood pressure in patients with isolated systolic hypertension. *Hypertension*. 2015;65:193–199.
  373. Mahfoud F, Bakris G, Bhatt DL, Esler M, Ewen S, Fahy M, Kandzari D, Kario K, Mancía G, Weber M, Bohm M. Reduced blood pressure-lowering effect of catheter-based renal denervation in patients with isolated systolic hypertension: data from SYMPLICITY HTN-3 and the Global SYMPLICITY Registry. *Eur Heart J*. 2017;38:93–100.
  374. Burchell AE, Lobo MD, Sulke N, Sobotka PA, Paton JF. Arteriovenous anastomosis: is this the way to control hypertension? *Hypertension*. 2014;64:6–12.
  375. Ng FL, Saxena M, Mahfoud F, Pathak A, Lobo MD. Device-based therapy for hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2016;18:61.
  376. Faul J, Schoors D, Brouwers S, Scott B, Jerrentrup A, Galvin J, Luitjens S, Dolan E. Creation of an iliac arteriovenous shunt lowers blood pressure in chronic obstructive pulmonary disease patients with hypertension. *J Vasc Surg*. 2014;59:1078–1083.
  377. Lobo MD, Sobotka PA, Stanton A, Cockcroft JR, Sulke N, Dolan E, van der Giet M, Hoyer J, Furniss SS, Foran JP, Witkowski A, Januszewicz A, Schoors D, Tsioufis K, Rensing BJ, Scott B, Ng GA, Ott C, Schmieder RE, ROX CONTROL HTN Investigators. Central arteriovenous anastomosis for the treatment of patients with uncontrolled hypertension (the ROX CONTROL HTN study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385:1634–1641.

378. Ott C, Lobo MD, Sobotka PA, Mahfoud F, Stanton A, Cockcroft J, Sulke N, Dolan E, van der Giet M, Hoyer J, Furniss SS, Foran JP, Witkowski A, Januszewicz A, Schoors D, Tsioufis K, Rensing BJ, Saxena M, Scott B, Ng GA, Achenbach S, Schmieider RE. Effect of arteriovenous anastomosis on blood pressure reduction in patients with isolated systolic hypertension compared with combined hypertension. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e004234.
379. McBryde FD, Abdala AP, Hendy EB, Pijacka W, Marvar P, Moraes DJ, Sobotka PA, Paton JF. The carotid body as a putative therapeutic target for the treatment of neurogenic hypertension. *Nat Commun*. 2013;4:2395.
380. Narkiewicz K, Ratcliffe LE, Hart EC, Briant LJ, Chrostowska M, Wolf J, Szyndler A, Hering D, Abdala AP, Manghat N, Burchell AE, Durant C, Lobo MD, Sobotka PA, Patel NK, Leiter JC, Engelman ZJ, Nightingale AK, Paton JF. Unilateral carotid body resection in resistant hypertension: a safety and feasibility trial. *JACC Basic Transl Sci*. 2016;1:313–324.
381. Niewinski P, Janczak D, Rucinski A, Tubek S, Engelman ZJ, Piesiak P, Jazwiec P, Banasiak W, Fudim M, Sobotka PA, Javaheri S, Hart EC, Paton JF, Ponikowski P. Carotid body resection for sympathetic modulation in isolated heart failure: results from first-in-man study. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:391–400.
382. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL, O'Connor PJ, Selby JV, Ho PM. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012;125:1635–1642.
383. Myat A, Redwood SR, Qureshi AC, Spertus JA, Williams B. Resistant hypertension. *BMJ*. 2012;345:e7473.
384. de la Sierra A, Banegas JR, Segura J, Gorostidi M, Ruilope LM. Ambulatory blood pressure monitoring and development of cardiovascular events in high-risk patients included in the Spanish ABPM registry: the CARDIORISC Event study. *J Hypertens*. 2012;30:713–719.
385. Williams B. Resistant hypertension: an unmet treatment need. *Lancet*. 2009;374:1396–1398.
386. Mantero F, Mattarello MJ, Albiger NM. Detecting and treating primary aldosteronism: primary aldosteronism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2007;115:171–174.
387. Fagard RH. Resistant hypertension. *Heart*. 2012;98:254–261.
388. Laurent S, Schlaich M, Esler M. New drugs, procedures, and devices for hypertension. *Lancet*. 2012;380:591–600.
389. Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, Urquhart J, Burnier M. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ*. 2008;336:1114–1117.
390. Bakris GL, Lindholm LH, Black HR, Krum H, Linas S, Linseman JV, Arterburn S, Sager P, Weber M. Divergent results using clinic and ambulatory blood pressures: report of a darusentan-resistant hypertension trial. *Hypertension*. 2010;56:824–830.
391. Oxlund CS, Henriksen JE, Tarnow L, Schousboe K, Gram J, Jacobsen IA. Low dose spironolactone reduces blood pressure in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus: a double blind randomized clinical trial. *J Hypertens*. 2013;31:2094–2102.
392. Liu L, Xu B, Ju Y. Addition of spironolactone in patients with resistant hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Exp Hypertens*. 2017;39:257–263.
393. Zhao D, Liu H, Dong P, Zhao J. A meta-analysis of add-on use of spironolactone in patients with resistant hypertension. *Int J Cardiol*. 2017;233:113–117.
394. Wang C, Xiong B, Huang J. Efficacy and safety of spironolactone in patients with resistant hypertension: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart Lung Circ*. 2016;25:1021–1030.
395. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, Aban I, Husain S, Dell'Italia LJ, Calhoun DA. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension*. 2009;54:475–481.
396. Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *Eur Heart J*. 2014;35:1245–1254.
397. Grossman A, Messerli FH, Grossman E. Drug induced hypertension—An unappreciated cause of secondary hypertension. *Eur J Pharmacol*. 2015;763:15–22.
398. van den Born BJ, Lip GYH, Brguljan-Hitij J, Cremer A, Segura J, Morales E, Mahfoud F, Amraoui F, Persu A, Kahan T, Rosei EA, de Simone G, Gosse P, Williams B. ESC Council on hypertension position document on the management of hypertensive emergencies. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacotherapy*. 2018; doi:10.1093/ehjcvp/pvy032.
399. Vaughan CJ, Delanty N. Hypertensive emergencies. *Lancet*. 2000;356:411–417.
400. Chester EM, Agamanolis DP, Banker BQ, Victor M. Hypertensive encephalopathy: a clinicopathologic study of 20 cases. *Neurology*. 1978;28:928–939.
401. van den Born BJ, Koopmans RP, Groeneveld JO, van Montfrans GA. Ethnic disparities in the incidence, presentation and complications of malignant hypertension. *J Hypertens*. 2006;24:2299–2304.
402. Cremer A, Amraoui F, Lip GY, Morales E, Rubin S, Segura J, Van den Born BJ, Gosse P. From malignant hypertension to hypertension-MOD: a modern definition for an old but still dangerous emergency. *J Hum Hypertens*. 2016;30:463–466.
403. Pinna G, Pascale C, Fornengo P, Arras S, Piras C, Panzarasa P, Carmosino G, Franzo O, Semeraro V, Lenti S, Pietrelli S, Panzone S, Bracco C, Fiorini R, Rastelli G, Bergandi D, Zampaglione B, Musso R, Marengo C, Santoro G, Zamboni S, Traversa B, Barattini M, Bruno G. Hospital admissions for hypertensive crisis in the emergency departments: a large multicenter Italian study. *PLoS One*. 2014;9:e93542.
404. van den Born BJ, Lowenberg EC, van der Hoeven NV, de Laat B, Meijers JC, Levi M, van Montfrans GA. Endothelial dysfunction, platelet activation, thrombogenesis and fibrinolysis in patients with hypertensive crisis. *J Hypertens*. 2011;29:922–927.
405. Grassi D, O'Flaherty M, Pellizzari M, Bendersky M, Rodriguez P, Turri D, Forcada P, Ferdinand KC, Kotliar C. Hypertensive urgencies in the emergency department: evaluating blood pressure response to rest and to antihypertensive drugs with different profiles. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10:662–667.
406. Perez MI, Musini VM. Pharmacological interventions for hypertensive emergencies: a Cochrane systematic review. *J Hum Hypertens*. 2008;22:596–607.
407. Lane DA, Lip GY, Beevers DG. Improving survival of malignant hypertension patients over 40 years. *Am J Hypertens*. 2009;22:1199–1204.
408. Amraoui F, Van Der Hoeven NV, Van Valkengoed IG, Vogt L, Van Den Born BJ. Mortality and cardiovascular risk in patients with a history of malignant hypertension: a case-control study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014;16:122–126.
409. Gonzalez R, Morales E, Segura J, Ruilope LM, Praga M. Long-term renal survival in malignant hypertension. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:3266–3272.
410. Cuspidi C, Rescaldani M, Tadic M, Sala C, Grassi G, Mancia G. White-coat hypertension, as defined by ambulatory blood pressure monitoring, and subclinical cardiac organ damage: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2015;33:24–32.
411. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Quarti-Trevano F, Grassi G, Sega R. Increased long-term risk of new-onset diabetes mellitus in white-coat and masked hypertension. *J Hypertens*. 2009;27:1672–1678.
412. Tientcheu D, Ayers C, Das SR, McGuire DK, de Lemos JA, Khera A, Kaplan N, Victor R, Vongpatanasin W. Target organ complications and cardiovascular events associated with masked hypertension and white-coat hypertension: analysis from the Dallas Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:2159–2169.
413. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Gasowski J, Bulpitt CJ, Clement D, de Leeuw PW, Dohanovsek J, Jaaskivi M, Leonetti G, O'Brien E, Palatini P, Parati G, Rodicio JL, Vanhanen H, Webster J. Response to antihypertensive therapy in older patients with sustained and nonsustained systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Circulation*. 2000;102:1139–1144.
414. Mancia G, Facchetti R, Parati G, Zanchetti A. Effect of long-term antihypertensive treatment on white-coat hypertension. *Hypertension*. 2014;64:1388–1398.
415. Staessen JA, Celis H, Thijs L, Fagard R, Amery AK. Efficacy of antihypertensive drugs given once a day: the calcium antagonists revisited. *J Hypertens Suppl*. 1994;12:S107–S115.
416. Bulpitt CJ, Beckett NS, Peters R, Leonetti G, Gergova V, Fagard R, Burch LA, Banya W, Fletcher AE. Blood pressure control in the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET). *J Hum Hypertens*. 2012;26:157–163.
417. Franklin SS, Thijs L, Asayama K, Li Y, Hansen TW, Boggia J, Jacobs L, Zhang Z, Kikuya M, Bjorklund-Bodegard K, Ohkubo T, Yang WY, Jeppesen J, Dolan E, Kuznetsova T, Stolarz-Skrzypek K, Tikhonoff V, Malyutina S, Casiglia E, Nikitin Y, Lind L, Sandoya E, Kawecka-Jaszcz K, Filipovsky J, Imai Y, Wang JG, O'Brien E, Staessen JA, IDACO Investigators. The cardiovascular risk of white-coat hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2033–2043.
418. Franklin SS, Thijs L, Hansen TW, Li Y, Boggia J, Kikuya M, Bjorklund-Bodegard K, Ohkubo T, Jeppesen J, Torp-Pedersen C, Dolan E, Kuznetsova T, Stolarz-Skrzypek K, Tikhonoff V, Malyutina S, Casiglia E, Nikitin Y, Lind L, Sandoya E, Kawecka-Jaszcz K, Imai Y, Wang J, Ibsen H, O'Brien E, Staessen JA, International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Significance of white-coat hypertension in older persons with isolated systolic hypertension: a meta-analysis using the International Database on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes population. *Hypertension*. 2012;59:564–571.
419. Mancia G, Bombelli M, Brambilla G, Facchetti R, Sega R, Toso E, Grassi G. Long-term prognostic value of white coat hypertension: an insight from diagnostic use of both ambulatory and home blood pressure measurements. *Hypertension*. 2013;62:168–174.
420. Mancia G, Facchetti R, Grassi G, Bombelli M. Adverse prognostic value of persistent office blood pressure elevation in white coat hypertension. *Hypertension*. 2015;66:437–444.
421. Gorostidi M, Banegas JR, de la Sierra A, Vinyoles E, Segura J, Ruilope LM. Ambulatory blood pressure monitoring in daily clinical practice - the Spanish ABPM Registry experience. *Eur J Clin Invest*. 2016;46:92–98.
422. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Quarti-Trevano F, Polo Friz H, Grassi G, Sega R. Long-term risk of sustained hypertension in white-coat or masked hypertension. *Hypertension*. 2009;54:226–232.
423. Ogedegbe G, Agyemang C, Ravenell JE. Masked hypertension: evidence of the need to treat. *Curr Hypertens Rep*. 2010;12:349–355.
424. Sundstrom J, Neovius M, Tynelius P, Rasmussen F. Association of blood pressure in late adolescence with subsequent mortality: cohort study of Swedish male conscripts. *BMJ*. 2011;342:d643.
425. Zanchetti A, Thomopoulos C, Parati G. Randomized controlled trials of blood pressure lowering in hypertension: a critical reappraisal. *Circ Res*. 2015;116:1058–1073.
426. Williams B. High blood pressure in young people and premature death. *BMJ*. 2011;342:d1104.
427. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, Weber MA, Michelson EL, Kaciroti N, Black HR, Grimm RH Jr, Messerli FH, Oparil S, Schork MA, Trial of Preventing Hypertension Study Investigators. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med*. 2006;354:1685–1697.
428. O'Rourke MF, Adji A. Guidelines on guidelines: focus on isolated systolic hypertension in youth. *J Hypertens*. 2013;31:649–654.
429. Yano Y, Stamler J, Garside DB, Daviglius ML, Franklin SS, Carnethon MR, Liu K, Greenland P, Lloyd-Jones DM. Isolated systolic hypertension in young and middle-aged adults and 31-year risk for cardiovascular mortality: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:327–335.
430. Palatini P, Mormino P, Canali C, Santonastaso M, De Venuto G, Zanata G, Pessina AC. Factors affecting ambulatory blood pressure reproducibility. Results of the



- HARVEST Trial. Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study. *Hypertension*. 1994;23:211–216.
431. Briasoulis A, Agarwal V, Tousoulis D, Stefanadis C. Effects of antihypertensive treatment in patients over 65 years of age: a meta-analysis of randomised controlled studies. *Heart*. 2014;100:317–323.
  432. Corrao G, Rea F, Monzio Compagnoni M, Merlino L, Mancía G. Protective effects of antihypertensive treatment in patients aged 85 years or older. *J Hypertens*. 2017;35:1432–1441.
  433. Corrao G, Mazzola P, Monzio Compagnoni M, Rea F, Merlino L, Annoni G, Mancía G. Antihypertensive medications, loop diuretics, and risk of hip fracture in the elderly: a population-based cohort study of 81,617 Italian patients newly treated between 2005 and 2009. *Drugs Aging*. 2015;32:927–936.
  434. Kjeldsen SE, Stenehjem A, Os I, Van de Borne P, Burnier M, Narkiewicz K, Redon J, Agabiti Rosei E, Mancía G. Treatment of high blood pressure in elderly and octogenarians: European Society of Hypertension statement on blood pressure targets. *Blood Press*. 2016;25:333–336.
  435. ESC Committee for Practice Guidelines. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2018; doi:10.1093/eurheartj/ehy340.
  436. American College of Obstetricians Gynecologists Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013;122:1122–1131.
  437. Lowe SA, Bowyer L, Lust K, McMahon LP, Morton MR, North RA, Paech MJ, Said JM. The SOMANZ Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2015;55:11–16.
  438. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: a systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 2016;353:i1753.
  439. Blood Pressure Association. Blood Pressure UK. <http://www.bloodpressureuk.org/> (20 April 2018).
  440. Penny JA, Halligan AW, Shennan AH, Lambert PC, Jones DR, de Swiet M, Taylor DJ. Automated, ambulatory, or conventional blood pressure measurement in pregnancy: which is the better predictor of severe hypertension? *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178:521–526.
  441. Schmella MJ, Clifton RG, Althouse AD, Roberts JM. Uric acid determination in gestational hypertension: is it as effective a delineator of risk as proteinuria in high-risk women? *Reprod Sci*. 2015;22:1212–1219.
  442. Chappell LC, Shennan AH. Assessment of proteinuria in pregnancy. *BMJ*. 2008;336:968–969.
  443. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, Zwiderman AH, Robson SC, Bindels PJ, Kleijnen J, Khan KS. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ*. 2008;178:701–711.
  444. Zeisler H, Llubra E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennstrom M, Olovsson M, Brennecke SP, Stepan H, Allegranza D, Dilba P, Schoedl M, Hund M, Verlohren S. Predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med*. 2016;374:13–22.
  445. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Placencia W, Papaioannou G, Tenenbaum-Gavish K, Meiri H, Gizurarson S, Maclagan K, Nicolaides KH. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017;377:613–622.
  446. Magee LA, von Dadelszen P, Singer J, Lee T, Rey E, Ross S, Asztalos E, Murphy KE, Menzies J, Sanchez J, Gafni A, Helewa M, Hutton E, Koren G, Lee SK, Logan AG, Ganzevoort W, Welch R, Thornton JG, Moutquin JM, CHIPS Study Group. The CHIPS randomized controlled trial (Control of Hypertension in Pregnancy Study): is severe hypertension just an elevated blood pressure? *Hypertension*. 2016;68:1153–1159.
  447. Redman CW. Fetal outcome in trial of antihypertensive treatment in pregnancy. *Lancet*. 1976;2:753–756.
  448. Cockburn J, Moar VA, Ounsted M, Redman CW. Final report of study on hypertension during pregnancy: the effects of specific treatment on the growth and development of the children. *Lancet*. 1982;1:647–649.
  449. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM, Gibbs JS, Gohlke-Baerwolf C, Gorenek B, Iung B, Kirby M, Maas AH, Morais J, Nihoyannopoulos P, Pieper PG, Presbitero P, Roos-Hesselink JW, Schaufelberger M, Seeland U, Torracca L. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32:3147–3197.
  450. Abalos E, Duley L, Steyn DW. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2:CD002252.
  451. Magee LA, Cham C, Waterman EJ, Ohlsson A, von Dadelszen P. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *BMJ*. 2003;327:955–960.
  452. Duley L, Henderson-Smith DJ, Meher S. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD001449.
  453. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen SM, Aarnoudse JG, Bekedam DJ, van den Berg PP, de Boer K, Burggraaff JM, Bloemenkamp KW, Drogtróp AP, Franx A, de Groot CJ, Huisjes AJ, Kwee A, van Loon AJ, Lub A, Papatsonis DN, van der Post JA, Roumen FJ, Scheepers HC, Willekes C, Mol BW, van Pampus MG. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPIAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374:979–988.
  454. Ray JG, Vermeulen MJ, Schull MJ, Redelmeier DA. Cardiovascular health after maternal placental syndromes (CHAMPS): population-based retrospective cohort study. *Lancet*. 2005;366:1797–1803.
  455. Black MH, Zhou H, Sacks DA, Dublin S, Lawrence JM, Harrison TN, Reynolds K. Hypertensive disorders first identified in pregnancy increase risk for incident prehypertension and hypertension in the year after delivery. *J Hypertens*. 2016;34:728–735.
  456. Chasan-Taber L, Willett WC, Manson JE, Spiegelman D, Hunter DJ, Curhan G, Colditz GA, Stampfer MJ. Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation*. 1996;94:483–489.
  457. Dong W, Colhoun HM, Poulter NR. Blood pressure in women using oral contraceptives: results from the Health Survey for England 1994. *J Hypertens*. 1997;15:1063–1068.
  458. Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: a meta-analysis. *JAMA*. 2000;284:72–78.
  459. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Third edition, 2004. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42907/1/9241562668.pdf> (date accessed June 28th 2018).
  460. Lubianca JN, Moreira LB, Gus M, Fuchs FD. Stopping oral contraceptives: an effective blood pressure-lowering intervention in women with hypertension. *J Hum Hypertens*. 2005;19:451–455.
  461. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, Newby LK, Pina IL, Roger VL, Shaw LJ, Zhao D, Beckie TM, Bushnell C, D'Armiento J, Kris-Etherton PM, Fang J, Ganiats TG, Gomes AS, Gracia CR, Haan CK, Jackson EA, Judelson DR, Kelepouris E, Lavie CJ, Moore A, Nussmeier NA, Ofili E, Oparil S, Ouyang P, Pinn VW, Sherif K, Smith SC Jr, Sopko G, Chandra-Strobus N, Urbina EM, Vaccarino V, Wenger NK. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 update: a guideline from the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1404–1423.
  462. I ssa Z, Seely EW, Rahme M, El-Hajj Fuleihan G. Effects of hormone therapy on blood pressure. *Menopause*. 2015;22:456–468.
  463. Modesti PA, Reboldi G, Cappuccio FP, Agyemang C, Remuzzi G, Rapi S, Perruolo E, Parati G. Panethnic differences in blood pressure in Europe: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11:e0147601.
  464. Whelton PK, Einhorn PT, Muntner P, Appel LJ, Cushman WC, Diez Roux AV, Ferdinand KC, Rahman M, Taylor HA, Ard J, Arnett DK, Carter BL, Davis BR, Freedman BI, Cooper LA, Cooper R, Desvigne-Nickens P, Gavini N, Go AS, Hyman DJ, Kimmel PL, Margolis KL, Miller ER III, Mills KT, Mensah GA, Navar AM, Ogdegebe G, Rakotz MK, Thomas G, Tobin JN, Wright JT, Yoon SS, Cutler JA. Research needs to improve hypertension treatment and control in African Americans. *Hypertension*. 2016;68:1066–1072.
  465. Kaufman JS, Cooper RS, McGee DL. Socioeconomic status and health in blacks and whites: the problem of residual confounding and the resiliency of race. *Epidemiology*. 1997;8:621–628.
  466. Agyemang C, van Oeffelen AA, Norredam M, Kappelle LJ, Klijn CJ, Bots ML, Stronks K, Vaartjes I. Socioeconomic inequalities in stroke incidence among migrant groups: analysis of nationwide data. *Stroke*. 2014;45:2397–2403.
  467. Mehanna M, Gong Y, McDonough CW, Beitelshoes AL, Gums JG, Chapman AB, Schwartz GL, Johnson JA, Turner ST, Cooper-DeHoff RM. Blood pressure response to metoprolol and chlorthalidone in European and African Americans with hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017;19:1301–1308.
  468. Erlinger TP, Vollmer WM, Svetkey LP, Appel LJ. The potential impact of nonpharmacologic population-wide blood pressure reduction on coronary heart disease events: pronounced benefits in African-Americans and hypertensives. *Prev Med*. 2003;37:327–333.
  469. Wright JT Jr, Dunn JK, Cutler JA, Davis BR, Cushman WC, Ford CE, Haywood LJ, Leenen FH, Margolis KL, Papademetriou V, Probstfield JL, Whelton PK, Habib GB, ALLHAT Collaborative Research Group. Outcomes in hypertensive black and nonblack patients treated with chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril. *JAMA*. 2005;293:1595–1608.
  470. Wright JT Jr, Harris-Haywood S, Pressel S, Barzilay J, Baimbridge C, Bareis CJ, Basile JN, Black HR, Dart R, Gupta AK, Hamilton BP, Einhorn PT, Haywood LJ, Jafri SZ, Louis GT, Whelton PK, Scott CL, Simmons DL, Stanford C, Davis BR. Clinical outcomes by race in hypertensive patients with and without the metabolic syndrome: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med*. 2008; 168:207–217.
  471. Agyemang C, Nyaaba G, Beune E, Meeks K, Owusu-Dabo E, Addo J, Aikins AD, Mockenhaupt FP, Bahendeka S, Danquah I, Schulze MB, Galbete C, Spranger J, Agyei-Baffour P, Henneman P, Klipstein-Grobusch K, Adeyemo A, van Straalen J, Commodore-Mensah Y, Appiah LT, Smeeth L, Stronks K. Variations in hypertension awareness, treatment, and control among Ghanaian migrants living in Amsterdam, Berlin, London, and nonmigrant Ghanaians living in rural and urban Ghana – the RODAM study. *J Hypertens*. 2018;36:169–177.
  472. Wijkman M, Lanne T, Engvall J, Lindstrom T, Ostgren CJ, Nystrom FH. Masked nocturnal hypertension—a novel marker of risk in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52:1258–1264.
  473. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, Wang X, Maggioni A, Budaj A, Chaitiraphan S, Dickstein K, Keltai M, Metsarinne K, Oto A, Parkhomenko A, Piegas LS, Svendsen TL, Teo KK, Yusuf S. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2008;372:547–553.
  474. Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Rossing P, Hollenberg NK, Parving HH. Aliskiren in combination with losartan reduces albuminuria independent of baseline blood pressure in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:1025–1031.

475. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE, EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117–2128.
476. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644–657.
477. Mancia G, Schumacher H, Redon J, Verdecchia P, Schmieder R, Jennings G, Yusuf K, Ryden L, Liu GL, Teo K, Sleight P, Yusuf S. Blood pressure targets recommended by guidelines and incidence of cardiovascular and renal events in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET). *Circulation*. 2011;124:1727–1736.
478. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B, EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:323–334.
479. Mancia G, Cannon CP, Tikkanen I, Zeller C, Ley L, Woerle HJ, Broedl UC, Johansen OE. Impact of empagliflozin on blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension by background antihypertensive medication. *Hypertension*. 2016;68:1355–1364.
480. Buse JB. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1798–1799.
481. Bethel MA, Patel RA, Merrill P, Lohnygina Y, Buse JB, Mentz RJ, Pagidipati NJ, Chan JC, Gustavson SM, Iqbal N, Maggioni AP, Ohman P, Poulter NR, Ramachandran A, Zinman B, Hernandez AF, Holman RR. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:105–113.
482. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 2. Effects at different baseline and achieved blood pressure levels—overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014;32:2296–2304.
483. Drawz PE, Alper AB, Anderson AH, Brecklin CS, Charleston J, Chen J, Deo R, Fischer MJ, He J, Hsu CY, Huan Y, Keane MG, Kusek JW, Makos GK, Miller ER III, Soliman EZ, Steigerwalt SP, Taliencio JJ, Townsend RR, Weir MR, Wright JT Jr, Xie D, Rahman M. Chronic Renal Insufficiency Cohort Study Investigators. Masked hypertension and elevated nighttime blood pressure in CKD: prevalence and association with target organ damage. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:642–652.
484. Rossignol P, Massy ZA, Azizi M, Bakris G, Ritz E, Covic A, Goldsmith D, Heine GH, Jager KJ, Kanbay M, Mallamaci F, Ortiz A, Vanholder R, Wiecek A, Zoccali C, London GM, Stengel B, Fouque D, ERA-EDTA EURECA-m Working Group, Red de Investigación Renal (REDINREN) Network, Cardiovascular and Renal Clinical Trialists (F-CRIN INI-CRCT) Network. The double challenge of resistant hypertension and chronic kidney disease. *Lancet*. 2015;386:1588–1598.
485. Malhotra R, Nguyen HA, Benavente O, Mete M, Howard BV, Mant J, Odden MC, Peralta CA, Cheung AK, Nadkarni GN, Coleman RL, Holman RR, Zanchetti A, Peters R, Beckett N, Staessen JA, Ix JH. Association between more intensive vs less intensive blood pressure lowering and risk of mortality in chronic kidney disease stages 3 to 5: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2017;177:1498–1505.
486. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, Snapinn S, Cooper ME, Mitch WE, Brenner BM. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation*. 2004;110:921–927.
487. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, de Zeeuw D, Shahinfar S, Toto R, Levey AS, ALPRD Study Group. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2003;139:244–252.
488. Upadhyay A, Earley A, Haynes SM, Uhlig K. Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Ann Intern Med*. 2011;154:541–548.
489. Sim JJ, Shi J, Kovacs CP, Kalantar-Zadeh K, Jacobsen SJ. Impact of achieved blood pressures on mortality risk and end-stage renal disease among a large, diverse hypertension population. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:588–597.
490. Farsang CK, Kiss I, Tykarski A, Narkiewicz K. Treatment of hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *European Society of Hypertension Scientific Newsletter*. 2016;17:62.
491. Baker JG, Wilcox RG. beta-Blockers, heart disease and COPD: current controversies and uncertainties. *Thorax*. 2017;72:271–276.
492. Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med*. 2006;144:904–912.
493. Rutten FH, Zuithoff NP, Hak E, Grobbee DE, Hoes AW. Beta-blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 2010;170:880–887.
494. Coiro S, Girerd N, Rossignol P, Ferreira JP, Maggioni A, Pitt B, Tritto I, Ambrosio G, Dickstein K, Zannad F. Association of beta-blocker treatment with mortality following myocardial infarction in patients with chronic obstructive pulmonary disease and heart failure or left ventricular dysfunction: a propensity matched-cohort analysis from the High-Risk Myocardial Infarction Database Initiative. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:271–279.
495. Cazzola M, Noschese P, D'Amato G, Matera MG. The pharmacologic treatment of uncomplicated arterial hypertension in patients with airway dysfunction. *Chest*. 2002;121:230–241.
496. Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, Woodward M, MacMahon S, Turnbull F, Hillis GS, Chalmers J, Mant J, Salam A, Rahimi K, Perkovic V, Rodgers A. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387:435–443.
497. Bangalore S, Messerli FH, Wun C, Zuckerman AL, DeMicco D, Kostis JB, LaRosa JC. Treating to New Targets Steering Committee and Investigators. JCurve revisited: an analysis of the Treating to New Targets (TNT) Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:A217.
498. Bangalore S, Qin J, Sloan S, Murphy SA, Cannon CP, PROVE IT-TIMI 22 Trial Investigators. What is the optimal blood pressure in patients after acute coronary syndromes?: relationship of blood pressure and cardiovascular events in the Pravastatin OR atorVastatin Evaluation and Infection Therapy- Thrombolysis In Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI) 22 trial. *Circulation*. 2010;122:2142–2151.
499. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A, Kolloch R, Benetos A, Pepine CJ. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med*. 2006;144:884–893.
500. Sleight P, Redon J, Verdecchia P, Mancia G, Gao P, Fagard R, Schumacher H, Weber M, Bohm M, Williams B, Pogue J, Koon T, Yusuf S, ONTARGET Investigators. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J Hypertens*. 2009;27:1360–1369.
501. Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N, Ferrari R, Fox KM, Tardif JC, Tendera M, Tavazzi L, Bhatt DL, Steg PG, CLARIFY Investigators. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet*. 2016;388:2142–2152.
502. Redon J, Mancia G, Sleight P, Schumacher H, Gao P, Pogue J, Fagard R, Verdecchia P, Weber M, Bohm M, Williams B, Yusuf K, Teo K, Yusuf S, ONTARGET Investigators. Safety and efficacy of low blood pressures among patients with diabetes: subgroup analyses from the ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial). *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:74–83.
503. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:b1665.
504. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering treatment. 6. Prevention of heart failure and new-onset heart failure—meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2016;34:373–384.
505. Soliman EZ, Byington RP, Bigger JT, Evans G, Okin PM, Goff DC Jr, Chen H. Effect of intensive blood pressure lowering on left ventricular hypertrophy in patients with diabetes mellitus: action to control cardiovascular risk in diabetes blood pressure trial. *Hypertension*. 2015;66:1123–1129.
506. Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F, de Simone G, Achilli A, Ganau A, Mureddu G, Pede S, Maggioni AP, Lucci D, Reboldi G, Cardio-Sis Investigators. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial. *Lancet*. 2009;374:525–533.
507. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993–1004.
508. Manning LS, Mistri AK, Potter J, Rothwell PM, Robinson TG. Short-term blood pressure variability in acute stroke: post hoc analysis of the controlling hypertension and hypotension immediately post stroke and continue or stop post-stroke antihypertensives collaborative study trials. *Stroke*. 2015;46:1518–1524.
509. Rodriguez-Luna D, Pineiro S, Rubiera M, Ribo M, Coscojuela P, Pagola J, Flores A, Muchada M, Ibarra B, Meler P, Sanjuan E, Hernandez-Guillamon M, Alvarez-Sabin J, Montaner J, Molina CA. Impact of blood pressure changes and course on hematoma growth in acute intracerebral hemorrhage. *Eur J Neurol*. 2013;20:1277–1283.
510. Sakamoto Y, Koga M, Yamagami H, Okuda S, Okada Y, Kimura K, Shiokawa Y, Nakagawara J, Furui E, Hasegawa Y, Kario K, Arihiro S, Sato S, Kobayashi J, Tanaka E, Nagatsuka K, Minematsu K, Toyoda K. Systolic blood pressure after intravenous antihypertensive treatment and clinical outcomes in hyperacute intracerebral hemorrhage: the stroke acute management with urgent risk-factor assessment and improvement-intracerebral hemorrhage study. *Stroke*. 2013;44:1846–1851.
511. Anderson CS, Heeley E, Huang Y, Wang J, Stapf C, Delcourt C, Lindley R, Robinson T, Lavados P, Neal B, Hata J, Arima H, Parsons M, Li Y, Wang J, Heritier S, Li Q, Woodward M, Simes RJ, Davis SM, Chalmers J, INTERACT2 Investigators. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2013;368:2355–2365.
512. Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, Hanley DF, Hsu CY, Martin RL, Moy CS, Silbergleit R, Steiner T, Suarez JI, Toyoda K, Wang Y, Yamamoto H, Yoon BW. Intensive blood-pressure lowering in patients with acute cerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2016;375:1033–1043.
513. Tsvigoulis G, Katsanos AH, Butcher KS, Boviatis E, Triantafyllou N, Rizos I, Alexandrov AV. Intensive blood pressure reduction in acute intracerebral hemorrhage: a meta-analysis. *Neurology*. 2014;83:1523–1529.
514. Ahmed N, Wahlgren N, Brainin M, Castillo J, Ford GA, Kaste M, Lees KR, Toni D. Relationship of blood pressure, antihypertensive therapy, and outcome in ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: retrospective analysis from Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR). *Stroke*. 2009;40:2442–2449.
515. Wu W, Huo X, Zhao X, Liao X, Wang C, Pan Y, Wang Y, Wang Y. Relationship between blood pressure and outcomes in acute ischemic stroke patients administered lytic medication in the TIMS-China Study. *PLoS One*. 2016;11:e0144260.
516. Lee M, Ovbiagele B, Hong KS, Wu YL, Lee JE, Rao NM, Feng W, Saver JL. Effect of blood pressure lowering in early ischemic stroke: meta-analysis. *Stroke*. 2015;46:1883–1889.

517. Zhao R, Liu FD, Wang S, Peng JL, Tao XX, Zheng B, Zhang QT, Yao Q, Shen XL, Li WT, Zhao Y, Liu YS, Su JJ, Shu L, Zhang M, Liu JR. Blood pressure reduction in the acute phase of an ischemic stroke does not improve short- or long-term dependency or mortality: a meta-analysis of current literature. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e896.
518. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, Khatri P, McMullan PW Jr, Qureshi AI, Rosenfield K, Scott PA, Summers DR, Wang DZ, Wintermark M, Yonas H. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:870-947.
519. Sandset EC, Bath PM, Boysen G, Jatuzis D, Korv J, Luders S, Murray GD, Richter PS, Roine RO, Terent A, Thijs V, Berge E. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet*. 2011;377:741-750.
520. Sandset EC, Murray GD, Bath PM, Kjeldsen SE, Berge E; Scandinavian Candesartan Acute Stroke Trial (SCAST) Study Group. Relation between change in blood pressure in acute stroke and risk of early adverse events and poor outcome. *Stroke*. 2012;43:2108-2114.
521. ENOS Trial Investigators. Efficacy of nitric oxide, with or without continuing antihypertensive treatment, for management of high blood pressure in acute stroke (ENOS): a partial-factorial randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385:617-628.
522. Robinson TG, Potter JF, Ford GA, Bulpitt CJ, Chernova J, Jagger C, James MA, Knight J, Markus HS, Mistri AK, Poulter NR. Effects of antihypertensive treatment after acute stroke in the Continue or Stop Post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study (COSSACS): a prospective, randomised, open, blinded endpoint trial. *Lancet Neurol*. 2010;9:767-775.
523. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)*. 1995;108:710-717.
524. White CL, Szychowski JM, Pergola PE, Field TS, Talbert R, Lau H, Peri K, Benavente OR. Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes Study Investigators. Can blood pressure be lowered safely in older adults with lacunar stroke? The Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes study experience. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63:722-729.
525. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, Fang MC, Fisher M, Furie KL, Heck DV, Johnston SC, Kasner SE, Kittner SJ, Mitchell PH, Rich MW, Richardson D, Schwamm LH, Wilson JA, American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45:2160-2236.
526. Arima H, Chalmers J, Woodward M, Anderson C, Rodgers A, Davis S, Macmahon S, Neal B, PROGRESS Collaborative Group. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens*. 2006;24:1201-1208.
527. Collier DJ, Poulter NR, Dahlof B, Sever PS, Wedel H, Buch J, Caulfield MJ. Impact of amlodipine-based therapy among older and younger patients in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *J Hypertens*. 2011;29:583-591.
528. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension (CG127): clinical management of primary hypertension in adults. [www.nice.org.uk/guidance/CG127](http://www.nice.org.uk/guidance/CG127) (April 2018).
529. Vickrey BG, Rector TS, Wickstrom SL, Guzy PM, Sloss EM, Gorelick PB, Garber S, McCaffrey DF, Dake MD, Levin RA. Occurrence of secondary ischemic events among persons with atherosclerotic vascular disease. *Stroke*. 2002;33:901-906.
530. Emdin CA, Rothwell PM, Salimi-Khorshidi G, Kiran A, Conrad N, Callender T, Mehta D, Pendlebury ST, Anderson SG, Mohseni H, Woodward M, Rahimi K. Blood pressure and risk of vascular dementia: evidence from a primary care registry and a cohort study of transient ischemic attack and stroke. *Stroke*. 2016;47:1429-1435.
531. Ninomiya T, Ohara T, Hirakawa Y, Yoshida D, Doi Y, Hata J, Kanba S, Iwaki T, Kiyohara Y. Midlife and late-life blood pressure and dementia in Japanese elderly: the Hisayama study. *Hypertension*. 2011;58:22-28.
532. Sierra C, De La Sierra A, Salameo M, Sobrino J, Gomez-Angelats E, Coca A. Silent cerebral white matter lesions and cognitive function in middle-aged essential hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2004;17:529-534.
533. Snyder HM, Corriveau RA, Craft S, Faber JE, Greenberg SM, Knopman D, Lamb BT, Montine TJ, Nedergaard M, Schaffer CB, Schneider JA, Wellington C, Wilcock DM, Zipfel GJ, Zlokovic B, Bain LJ, Bosetti F, Galis ZS, Koroshetz W, Carrillo MC. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia including Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2015;11:710-717.
534. Levi Marpillat N, Macquinn-Mavier I, Tropeano AI, Bachoud-Levi AC, Maison P. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens*. 2013;31:1073-1082.
535. Godin O, Tzourio C, Maillard P, Mazoyer B, Dufouil C. Antihypertensive treatment and change in blood pressure are associated with the progression of white matter lesion volumes: the Three-City (3C)-Dijon Magnetic Resonance Imaging Study. *Circulation*. 2011;123:266-273.
536. Lip GYH, Coca A, Kahan T, Boriani G, Manolis AS, Olsen MH, Oto A, Potpara TS, Steffel J, Marin F, de Oliveira Figueiredo MJ, de Simone G, Tzou WS, Chiang CE, Williams B, Reviewers, Dan GA, Gorenek B, Fauchier L, Savelieva I, Hatala R, van Gelder I, Brguljan-Hitij J, Erdine S, Lovic D, Kim YH, Salinas-Arce J, Field M. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Eurpace*. 2017;19:891-911.
537. Manolis A, Doulamis M, Poulimenes L, Kallistratos M, Mancia G. The unappreciated importance of blood pressure in recent and older atrial fibrillation trials. *J Hypertens*. 2013;31:2109-2117.
538. Laukkanen JA, Khan H, Kurl S, Willeit P, Karppi J, Ronkainen K, Di Angelantonio E. Left ventricular mass and the risk of sudden cardiac death: a population-based study. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e001285.
539. Lip GY. Atrial fibrillation in patients with hypertension: trajectories of risk factors in yet another manifestation of hypertensive target organ damage. *Hypertension*. 2016;68:544-545.
540. Conen D, Tedrow UB, Koplan BA, Glynn RJ, Buring JE, Albert CM. Influence of systolic and diastolic blood pressure on the risk of incident atrial fibrillation in women. *Circulation*. 2009;119:2146-2152.
541. Grundvold I, Skretteberg PT, Liestol K, Erikssen G, Kjeldsen SE, Arnesen H, Erikssen J, Bodegard J. Upper normal blood pressures predict incident atrial fibrillation in healthy middle-aged men: a 35-year follow-up study. *Hypertension*. 2012;59:198-204.
542. Freedman B, Potpara TS, Lip GY. Stroke prevention in atrial fibrillation. *Lancet*. 2016;388:806-817.
543. Schmieder RE, Kjeldsen SE, Julius S, McInnes GT, Zanchetti A, Hua TA, VALUE Trial Group. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial. *J Hypertens*. 2008;26:403-411.
544. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, Olsen MH, Horneaux B, Dahlof B, Ibsen H, Julius S, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Nieminen MS, Devereux RB. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:712-719.
545. Cohn JN, Tognoni G, Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345:1667-1675.
546. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CB, Maggioni AP, Michelson EL, McMurray JJ, Olsson L, Rouleau JL, Young JB, Olofsson B, Puu M, Yusuf S, CHARM Investigators. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J*. 2006;152:86-92.
547. Vermees E, Tardif JC, Bourassa MG, Racine N, Levesque S, White M, Guerra PG, Ducharme A. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation*. 2003;107:2926-2931.
548. GISSI-AF Investigators, Disertori M, Latini R, Barlera S, Franzosi MG, Staszewsky L, Maggioni AP, Lucci D, Di Pasquale G, Tognoni G. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360:1606-1617.
549. Goette A, Schon N, Kirchhof P, Breithardt G, Fetsch T, Haussler KG, Klein HU, Steinbeck G, Wegscheider K, Meinertz T. Angiotensin II-antagonist in paroxysmal atrial fibrillation (ANTIAPAF) trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5:43-51.
550. Tveit A, Grundvold I, Olufsen M, Seljeflot I, Abdelnoor M, Arnesen H, Smith P. Candesartan in the prevention of relapsing atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2007;120:85-91.
551. Nasr IA, Bouzamondo A, Hulot JS, Dubourg O, Le Heuzey JY, Lechat P. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2007;28:457-462.
552. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Shi H, Vincent J, Pitt B, EMPHASIS-HF Study Investigators. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1598-1603.
553. Schaer BA, Schneider C, Jick SS, Conen D, Osswald S, Meier CR. Risk for incident atrial fibrillation in patients who receive antihypertensive drugs: a nested case-control study. *Ann Intern Med*. 2010;152:78-84.
554. Hung Y, Chao TF, Liu CJ, Tuan TC, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Liao JN, Chung FP, Lin WY, Lin WS, Cheng SM, Chen TJ, Lip GY, Chen SA. Is an oral anticoagulant necessary for young atrial fibrillation patients with a CHA2DS2-VASc score of 1 (men) or 2 (women)? *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e003839.
555. Chao TF, Liu CJ, Wang KL, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Chen TJ, Lip GY, Chen SA. Should atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA2DS2-VASc score (beyond sex) receive oral anticoagulation? *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:635-642.
556. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron Esquivias G, Budts W, Carerj S, Casselman F, Coca A, De Caterina R, DeFtereos S, Dobrev D, Ferro JM, Filippatos G, Fitzsimons D, Gorenek B, Guenoun M, Hohnloser SH, Kolh P, Lip GY, Manolis A, McMurray J, Ponikowski P, Rosenhek R, Ruschitzka F, Savelieva I, Sharma S, Suwalaki P, Tamargo JL, Taylor CJ, Van Gelder IC, Voors AA, Windecker S, Zamorano JL, Zeppenfeld K. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37:2893-2962.
557. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, Gallus G, Veglia F, Mancia G, Ventura A, Baggio G, Sampieri L, Rubba P, Sperti G, Magni A, PHYLLIS Investigators. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS—a randomized double-blind trial. *Stroke*. 2004;35:2807-2812.
558. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Volzke H, Tuomainen TP, Sander D, Plichart M, Catapano AL, Robertson CM, Kiechl S, Rundek T, Desvarieux M, Lind



- L, Schmid C, DasMahapatra P, Gao L, Ziegelbauer K, Bots ML, Thompson SG, PROG-IMT Study Group. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2012;379:2053–2062.
559. Laurent S, Boutouyrie P, Vascular Mechanism Collaboration. Dose-dependent arterial destiffening and inward remodeling after olmesartan in hypertensives with metabolic syndrome. *Hypertension*. 2014;64:709–716.
560. Ong KT, Delorme S, Pannier B, Safar ME, Benetos A, Laurent S, Boutouyrie P. Aortic stiffness is reduced beyond blood pressure lowering by short-term and long-term antihypertensive treatment: a meta-analysis of individual data in 294 patients. *J Hypertens*. 2011;29:1034–1042.
561. Shahin Y, Khan JA, Chetter I. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on arterial stiffness and wave reflections: a meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *Atherosclerosis*. 2012;221:18–33.
562. Ait-Oufella H, Collin C, Bozec E, Laloux B, Ong KT, Dufouil C, Boutouyrie P, Laurent S. Long-term reduction in aortic stiffness: a 5.3-year follow-up in routine clinical practice. *J Hypertens*. 2010;28:2336–2341.
563. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation*. 2001;103:987–992.
564. Singer DR, Kite A. Management of hypertension in peripheral arterial disease: does the choice of drugs matter? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008;35:701–708.
565. Paravastu SC, Mendonca DA, da Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;38:66–70.
566. 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.
567. Nakamura K, Stefanescu Schmidt A. Treatment of hypertension in coarctation of the aorta. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2016;18:40.
568. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, Evangelista A, Falk V, Frank H, Gaemperli O, Grabenwoger M, Haverich A, Jung B, Manolis AJ, Meijboom F, Nienaber CA, Roffi M, Rousseau H, Sechtem U, Sirnes PA, Almen RS,rints CJ, ESC Committee for Practice Guidelines. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35:2873–2926.
569. Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med*. 1994;330:1335–1341.
570. Groenink M, den Hartog AW, Franken R, Radonic T, de Waard V, Timmermans J, Scholte AJ, van den Berg MP, Spijkerboer AM, Marquering HA, Zwinderman AH, Mulder BJ. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2013;34:3491–3500.
571. Schaefer BM, Lewin MB, Stout KK, Gill E, Prueitt A, Byers PH, Otto CM. The bicuspid aortic valve: an integrated phenotypic classification of leaflet morphology and aortic root shape. *Heart*. 2008;94:1634–1638.
572. Davies RR, Kaple RK, Mandapati D, Gallo A, Botta DM Jr, Elefteriades JA, Coady MA. Natural history of ascending aortic aneurysms in the setting of an unreplaced bicuspid aortic valve. *Ann Thorac Surg*. 2007;83:1338–1344.
573. Lindman BR, Otto CM. Time to treat hypertension in patients with aortic stenosis. *Circulation*. 2013;128:1281–1283.
574. Viigimaa M, Doumas M, Vlachopoulos C, Anyfanti P, Wolf J, Narkiewicz K, Mancica G. Hypertension and sexual dysfunction: time to act. *J Hypertens*. 2011;29:403–407.
575. Shamloul R, Ghanem H. Erectile dysfunction. *Lancet*. 2013;381:153–165.
576. Dong JY, Zhang YH, Qin LQ. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease: meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1378–1385.
577. La Torre A, Giupponi G, Duffy D, Conca A, Catanzariti D. Sexual dysfunction related to drugs: a critical review. Part IV: cardiovascular drugs. *Pharmacopsychiatry*. 2015;48:1–6.
578. Pickering TG, Shepherd AM, Puddey I, Glasser DB, Orazem J, Sherman N, Mancica G. Sildenafil citrate for erectile dysfunction in men receiving multiple antihypertensive agents: a randomized controlled trial. *Am J Hypertens*. 2004;17:1135–1142.
579. Foy CG, Newman JC, Berlowitz DR, Russell LP, Kimmel PL, Wadley VG, Thomas HN, Lerner AJ, Riley WT. Blood pressure, sexual activity, and dysfunction in women with hypertension: baseline findings from the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). *J Sex Med*. 2016;13:1333–1346.
580. Jain M, Townsend RR. Chemotherapy agents and hypertension: a focus on angiogenesis blockade. *Curr Hypertens Rep*. 2007;9:320–328.
581. Abi Aad S, Pierce M, Barmaimon G, Farhat FS, Benjo A, Mouhayar E. Hypertension induced by chemotherapeutic and immunosuppressive agents: a new challenge. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015;93:28–35.
582. Maitland ML, Bakris GL, Black HR, Chen HX, Durand JB, Elliott WJ, Ivy SP, Leier CV, Lindenfeld J, Liu G, Remick SC, Steingart R, Tang WH. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:596–604.
583. Chang HM, Okwuosa TM, Scarabelli T, Moudgil R, Yeh ETH. Cardiovascular complications of cancer therapy: best practices in diagnosis, prevention, and management: Part 2. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2552–2565.
584. Milan A, Puglisi E, Ferrari L, Bruno G, Losano I, Veglio F. Arterial hypertension and cancer. *Int J Cancer*. 2014;134:2269–2277.
585. Aronson S, Mythen MG. Perioperative management of high-risk patients: going beyond “avoid hypoxia and hypotension”. *JAMA*. 2017;318:1330–1332.
586. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Botker HE, Hert SD, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Gorenek B, Heyndrickx GR, Hoefl A, Huber K, Jung B, Kjeldsen KP, Longrois D, Luscher TF, Pierard L, Pocock S, Price S, Roffi M, Sirnes PA, Sousa-Uva M, Voudris V, Funck-Brentano C. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J*. 2014;35:2383–2431.
587. Futier E, Lefrant JY, Guinot PG, Godet T, Lorne E, Cuvillon P, Bertran S, Leone M, Pastene B, Piriou V, Molliex S, Albanese J, Julia JM, Tavernier B, Imhoff E, Bazin JE, Constantin JM, Pereira B, Jaber S. Effect of individualized vs standard blood pressure management strategies on postoperative organ dysfunction among high-risk patients undergoing major surgery: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318:1346–1357.
588. Bouri S, Shun-Shin MJ, Cole GD, Mayet J, Francis DP. Meta-analysis of secure randomised controlled trials of beta-blockade to prevent perioperative death in non-cardiac surgery. *Heart*. 2014;100:456–464.
589. Blesberger H, Kammiller J, Domanovits H, Schlager O, Wildner B, Azar D, Schillinger M, Wiesbauer F, Steinwender C. Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3:CD004476.
590. Zou Z, Yuan HB, Yang B, Xu F, Chen XY, Liu GJ, Shi XY. Perioperative angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers for preventing mortality and morbidity in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;1:CD009210.
591. Roshanov PS, Rochwerg B, Patel A, Salehian O, Duceppe E, Belley-Cote EP, Guyatt GH, Sessler DI, Le Manach Y, Borges FK, Tandon V, Worster A, Thompson A, Koshy M, Devereaux B, Spencer FA, Sanders RD, Sloan EN, Morley EE, Paul J, Raymer KE, Punthakee Z, Devereaux PJ. Withholding versus continuing angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers before noncardiac surgery: an analysis of the Vascular events in Noncardiac Surgery patients Cohort evaluation N Prospective Cohort. *Anesthesiology*. 2017;126:16–27.
592. London MJ, Hur K, Schwartz GG, Henderson WG. Association of perioperative beta-blockade with mortality and cardiovascular morbidity following major noncardiac surgery. *JAMA*. 2013;309:1704–1713.
593. Andersson C, Merie C, Jorgensen M, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Overgaard C, Kober L, Jensen PF, Hlatky MA. Association of beta-blocker therapy with risks of adverse cardiovascular events and deaths in patients with ischemic heart disease undergoing noncardiac surgery: a Danish nationwide cohort study. *JAMA Intern Med*. 2014;174:336–344.
594. Kwon S, Thompson R, Florence M, Maier R, McIntyre L, Rogers T, Farrohi E, Whiteford M, Flum DR. Beta-blocker continuation after noncardiac surgery: a report from the surgical care and outcomes assessment program. *Arch Surg*. 2012;147:467–473.
595. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, Descamps OS, Fisher E, Kovarnen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Nordestgaard BG, Ray KK, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF, European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011;32:1345–1361.
596. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlisen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J, ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1149–1158.
597. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ, JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359:2195–2207.
598. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L, Pais P, Lopez-Jaramillo P, Leiter LA, Dans A, Avezum A, Piegas LS, Parkhomenko A, Keltai K, Keltai M, Sliwa K, Peters RJ, Held C, Chazova I, Yusuf K, Lewis BS, Jansky P, Khunti K, Toff WD, Reid CM, Varigos J, Sanchez-Vallejo G, McKelvie R, Pogue J, Jung H, Gao P, Diaz R, Lonn E, HOPE-3 Investigators. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2016;374:2021–2031.
599. Authors/Task Force Members: Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Z, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37:2999–3058.
600. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarenco P, Pedersen TR, LaRosa JC, Waters DD, DeMicco DA, Simes RJ, Keech AC, Colquhoun D, Hitman GA, Butteridge DJ, Clearfield MB, Downs JR, Colhoun HM, Gotto AM Jr, Ridker PM, Grundy SM, Kastelein JJ. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:485–494.
601. Brugs J, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, de Craen AJ, Knopp RH, Nakamura H, Ridker P, van Domburg R, Deckers JW. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ*. 2009;338:b2376.

602. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, Simes J, Collins R, Kirby A, Colhoun H, Braunwald E, La Rosa J, Pedersen TR, Tonkin A, Davis B, Sleight P, Franzosi MG, Baigent C, Keech A. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385:1397-1405.
603. Lip GY. Hypertension and the prothrombotic state. *J Hum Hypertens*. 2000;14:687-690.
604. Lip GY, Felmeden DC, Dwivedi G. Antiplatelet agents and anticoagulants for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;12:CD003186.
605. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*. 2012;33:1500-1510.
606. Lip GY, Andreotti F, Fauchier L, Huber K, Hylek E, Knight E, Lane D, Levi M, Marin F, Palareti G, Kirchhof P. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients. Executive Summary of a Position Document from the European Heart Rhythm Association [EHRA], endorsed by the European Society of Cardiology [ESC] Working Group on Thrombosis. *Thromb Haemost*. 2011;106:997-1011.
607. Lip GY, Lane DA. Bleeding risk assessment in atrial fibrillation: observations on the use and misuse of bleeding risk scores. *J Thromb Haemost*. 2016;14:1711-1714.
608. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB, LEADER Steering Committee, LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:311-322.
609. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsboll T, SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1834-1844.
610. Birtwhistle RV, Godwin MS, Delva MD, Casson RI, Lam M, MacDonald SE, Seguin R, Ruhland L. Randomised equivalence trial comparing three month and six month follow up of patients with hypertension by family practitioners. *BMJ*. 2004;328:204.
611. Clark CE, Smith LF, Taylor RS, Campbell JL. Nurse led interventions to improve control of blood pressure in people with hypertension: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c3995.
612. Bray EP, Holder R, Mant J, McManus RJ. Does self-monitoring reduce blood pressure? Meta-analysis with meta-regression of randomized controlled trials. *Ann Med*. 2010;42:371-386.
613. Niiranen TJ, Hanninen MR, Johansson J, Reunanen A, Jula AM. Home-measured blood pressure is a stronger predictor of cardiovascular risk than office blood pressure: the Finn-Home study. *Hypertension*. 2010;55:1346-1351.
614. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, Buring JE, Rexrode KM, Kumanyika SK, Appel LJ, Whelton PK. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ*. 2007;334:885-888.
615. Gupta AK, McGlone M, Greenway FL, Johnson WD. Prehypertension in disease-free adults: a marker for an adverse cardiometabolic risk profile. *Hypertens Res*. 2010;33:905-910.
616. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER III, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH, DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 2001;344:3-10.
617. Thompson AM, Hu T, Eshelbrenner CL, Reynolds K, He J, Bazzano LA. Antihypertensive treatment and secondary prevention of cardiovascular disease events among persons without hypertension: a meta-analysis. *JAMA*. 2011;305:913-922.
618. Viera AJ, Bangura F, Mitchell CM, Cerna A, Sloane P. Do clinicians tell patients they have prehypertension? *J Am Board Fam Med*. 2011;24:117-118.
619. Gale NK, Greenfield S, Gill P, Gutridge K, Marshall T. Patient and general practitioner attitudes to taking medication to prevent cardiovascular disease after receiving detailed information on risks and benefits of treatment: a qualitative study. *BMC Fam Pract*. 2011;12:59.
620. Krousel-Wood M, Joyce C, Holt E, Muntner P, Webber LS, Morisky DE, Frohlich ED, Re RN. Predictors of decline in medication adherence: results from the cohort study of medication adherence among older adults. *Hypertension*. 2011;58:804-810.
621. Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, Filippi A, Sessa E, Immordino V, Borghi C, Brignoli O, Caputi AP, Cricelli C, Mantovani LG. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation*. 2009;120:1598-1605.
622. Burnier M, Wuerzner G, Struijker-Boudier H, Urquhart J. Measuring, analyzing, and managing drug adherence in resistant hypertension. *Hypertension*. 2013;62:218-225.
623. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med*. 2012;125:882-887.e1.
624. Tomaszewski M, White C, Patel P, Masca N, Damani R, Hepworth J, Samani NJ, Gupta P, Madira W, Stanley A, Williams B. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis. *Heart*. 2014;100:855-861.
625. Berra E, Azizi M, Capron A, Hoiweggen A, Rabbia F, Kjeldsen SE, Staessen JA, Wallemacq P, Persu A. Evaluation of adherence should become an integral part of assessment of patients with apparently treatment-resistant hypertension. *Hypertension*. 2016;68:297-306.
626. Burnier M. Managing 'resistance': is adherence a target for treatment? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2014;23:439-443.
627. Fletcher BR, Hartmann-Boyce J, Hinton L, McManus RJ. The effect of selfmonitoring of blood pressure on medication adherence and lifestyle factors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2015;28:1209-1221.
628. Burnier M, Brede Y, Lowy A. Impact of prolonged antihypertensive duration of action on predicted clinical outcomes in imperfectly adherent patients: comparison of aliskiren, irbesartan and ramipril. *Int J Clin Pract*. 2011;65:127-133.
629. Lowy A, Munk VC, Ong SH, Burnier M, Vrijens B, Toussiet EP, Urquhart J. Effects on blood pressure and cardiovascular risk of variations in patients' adherence to prescribed antihypertensive drugs: role of duration of drug action. *Int J Clin Pract*. 2011;65:41-53.