

Chobanian et al. Séptimo Informe del Comité Nacional Adjunto sobre Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Presión Arterial Alta (Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure) *Hypertension*. 2003; 42:1206 –1252.

Resumen – El Programa Nacional de Educación sobre Presión Arterial Alta presenta el Séptimo Informe completo del Comité Nacional Adjunto sobre Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Presión Arterial Alta. Como sus predecesores, el propósito es proporcionar un enfoque basado en pruebas para la prevención y el tratamiento de la hipertensión. Los principales mensajes de este informe son los siguientes: en los mayores de 50 años, la presión arterial sistólica (PS) mayor de 140 mmHg es un factor de riesgo de la enfermedad cardiovascular (ECV) más importante que la PA diastólica; con un comienzo de 115/75 mmHg, el riesgo de ECV se duplica por cada aumento de 20/10 mmHg; los que son normotensos a los 55 años de edad tendrán un riesgo de por vida de desarrollar hipertensión en un 90%; los individuos prehipertensos (PA sistólica de 120 – 139 mmHg o PA diastólica de 80 – 89 mmHg) necesitan buscar un estilo de vida saludable para evitar el progresivo incremento de la presión arterial y de la ECV; para la hipertensión sin complicaciones, se debe utilizar en la mayoría como tratamiento medicamentoso un diurético de tiazida, solo o combinado con medicamentos de otras clases; este informe describe las condiciones específicas de alto riesgo que conducen al uso de otras clases de medicamentos antihipertensivos (los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, los bloqueadores de los receptores de la angiotensina, los beta bloqueadores, los bloqueadores de los canales de calcio); se requerirán dos o más tratamientos antihipertensivos para alcanzar la PA objetivo (<140/90 mmHg o <130/80 mmHg) en los pacientes con diabetes y nefropatía crónica; para los pacientes cuya PA es de más de 20 mmHg por encima de la PA sistólica objetivo o más de 10 mmHg por encima de la PA diastólica objetivo, se debe considerar el empleo de dos agentes, uno de los cuales será por lo general un diurético de tiazida; a diferencia de la terapia o atención, la hipertensión se controlará solo si los pacientes están motivados a cumplir su plan de tratamiento. Las experiencias positivas, la confianza en el médico y la empatía mejoran la motivación y la satisfacción del paciente. Este informe sirve de guía, y el comité sigue reconociendo que el juicio de un médico responsable continúa siendo vital. (***Hypertension*. 2003;42:1206 –1252.**)

Durante más de tres décadas, el Instituto Nacional del Corazón, Pulmones y Sangre (NHLBI, por sus siglas en inglés) ha dirigido el Comité de Coordinación del Programa Nacional de Educación de la Presión Arterial Alta (NHBPEP, por sus siglas en inglés), una coalición de 39 organizaciones profesionales, públicas y voluntarias importantes y 7 organismos federales. Una función importante es publicar las guías y consejos diseñados para incrementar la consciencia, la prevención, el tratamiento y el control de la hipertensión (presión arterial alta).

Los datos de la Encuesta Nacional para el Análisis de Salud y Nutrición (NHANES, por sus siglas en inglés) han indicado que 50 millones o más de norteamericanos tienen una presión arterial alta (PA) que garantiza algún tipo de tratamiento.^{1, 2} Los estimados de la prevalencia mundial de la hipertensión pueden ser tanto como un billón de individuos, y aproximadamente 7.1 millones de fallecimientos al año pueden atribuirse a la hipertensión.³ La Organización Mundial de la Salud informa que la PA subóptima (>115 mmHg de PAS) es responsable del 62% de la enfermedad cerebrovascular y del 49% de la cardiopatía isquémica, con poca variación por sexos. Además, la presión arterial subóptima es el riesgo imputable número uno de muerte en todo el mundo.³

TABLA 1. Tendencias del Conocimiento, el Tratamiento y el Control de la Presión Arterial Alta – 1976-2000

	Encuesta Nacional de Análisis de Salud y Nutrición, %			
	1976-80 ²⁵⁷	1988-91 ²⁵⁷	1991-94 ⁴	1999-2000 ⁵
Conocimiento	51	73	68	70
Tratamiento	31	55	54	59
Control*	10	29	27	34

Porcentaje de adultos de 18 a 74 años de edad con presión arterial sistólica (PAS) de 140 mmHg o más, presión arterial diastólica (PSD) de 90 mmHg o más o que toman medicamentos antihipertensivos.

*PAS por debajo de 140 mmHg y PAD por debajo de 90 mmHg y con medicamentos antihipertensivos.

En el pasado se alcanzó un considerable éxito al cumplir los objetivos del programa. El interés por la hipertensión ha mejorado de un 51% de los norteamericanos en el período 1976 a 1980 a un 70% en el período de 1999 al 2000 (Tabla 1). El porcentaje de pacientes con hipertensión que recibieron tratamiento se ha incrementado desde el 31% hasta el 59% en el mismo período, y el porcentaje de personas con PA alta controlada por debajo de 140/90 mmHg se ha incrementado del 10% al 34%. Entre 1960 y 1991, la PA sistólica media (PAS) en individuos de 60 a 74 años de edad declinó en aproximadamente 16 mmHg (Figura 1). Estos cambios se han asociado a las tendencias altamente favorables de la morbilidad y la mortalidad atribuidas a la hipertensión. Desde 1972, las tasas de mortalidad ajustadas a la edad por accidente cerebrovascular y coronariopatía han disminuido aproximadamente en un 60% y un 50%, respectivamente (Figura 2 y 3). Estos beneficios han ocurrido independientemente del género, la edad, raza o estatus socioeconómico. En

las dos últimas décadas, el mejor tratamiento de la hipertensión se ha asociado con una considerable reducción de la tasa de letalidad hospitalaria por insuficiencia cardíaca (IC) (Figura 4). Esta información indica que ha habido mejoras sustanciales.

Sin embargo, estas mejoras no se han extendido a toda la población. Las tasas actuales de control de la hipertensión en los Estados Unidos son evidentemente inaceptables. Aproximadamente el 30% de los adultos aún desconocen su hipertensión, más del 40% de los individuos con hipertensión no tienen tratamiento y dos tercios de los pacientes hipertensos no tienen controlados los niveles de PA por debajo de 140/90 mmHg (Tabla 1).

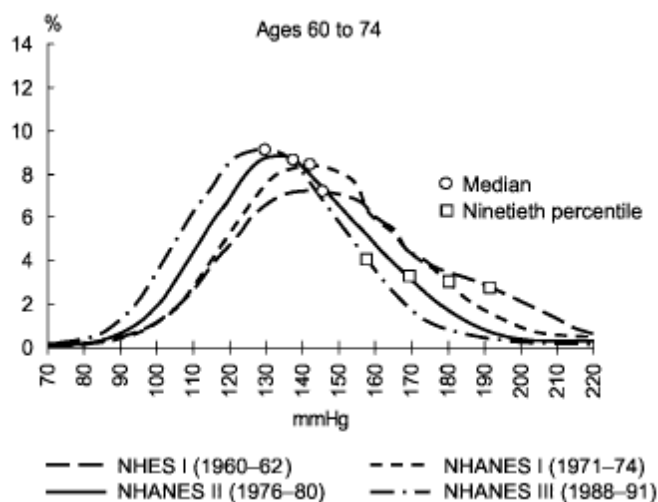


Figura 1. Distribución, mediana y 90º percentil de la frecuencia ponderada llana de la PAS de los 60 a los 70 años de edad, Estados Unidos, 1960 a 1991. Fuente: Burt et al. *Hypertension* 1995; 26:60 – 69. Erratum in: *Hypertension* 1996; 27:1192.

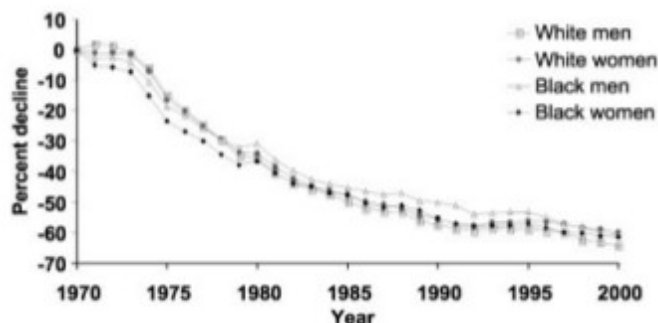


Figura 2. Disminución del porcentaje de las tasas de mortalidad ajustada a la edad por accidente cerebrovascular por género y raza: Estados Unidos, 1970 a 2000. Fuente: Preparado por T. Thom, National Heart, Lung, and Blood Institute from Vital Statistics of the United States, National Center for Health Statistics. Las tasas de muerte se ajustan a las edades de la población del censo del 2000 en los Estados Unidos.

Además, las tasas de descenso de las muertes por coronariopatía y accidente cerebrovascular se han reducido en la última década. Por otro lado, las tasas de prevalencia y hospitalización por insuficiencia cardíaca, en las que la mayoría de los pacientes tienen hipertensión antes de desarrollar la insuficiencia cardíaca, han continuado incrementándose (Figuras 5 y 6). Asimismo, hay una tendencia creciente de enfermedad renal crónica (ESRD, por sus siglas en inglés) en el diagnóstico primario. Después de la diabetes, la hipertensión es solo el segundo antecedente más frecuente de esta condición (Figura 7). Una hipertensión no diagnosticada, no tratada y no controlada evidentemente pone en apuros a un sistema de asistencia médica.

Métodos

La decisión de designar un comité para *El Séptimo Informe del Comité Nacional Adjunto sobre Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Presión Arterial Alta* (JNC 7) se basó en 4 factores: la publicación de varios estudios de observación y ensayos clínicos sobre hipertensión, ya que el último informe se publicó en 1997⁴; la necesidad de una nueva guía clara y concisa que sea útil para los médicos; la necesidad de simplificar la clasificación de PA, y un claro reconocimiento de que los informes del CNA no resultaban de un gran beneficio para el público. Este informe del CNA se presentó en 2 publicaciones separadas. La versión inicial “Expreso”, una sucinta guía práctica, se publicó el 21 de mayo del 2003, edición del *Journal of the American Medical Association*.⁵ El actual informe, más abarcador, brinda un análisis más amplio y una explicación de las recomendaciones que hace el comité. Al igual que los anteriores informes del CNA, el comité reconoce que el criterio de un médico responsable es esencial en el tratamiento de sus pacientes.

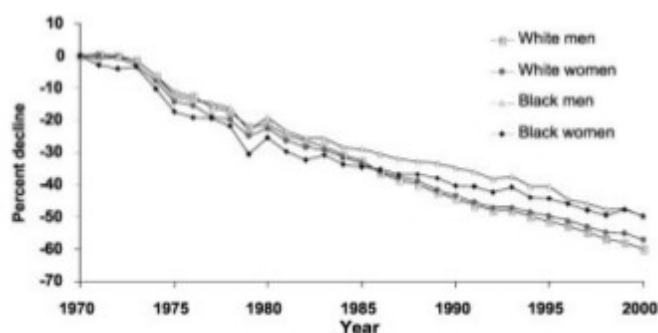


Figura 3. Disminución del porcentaje de las tasas de mortalidad ajustada a la edad por coronariopatía mediante género y raza: Estados Unidos, 1970 al 2000. Fuente: Preparado por T. Thom, National heart, Lung, and Blood Institute from Vital Statistics of the United States, National Center for Health Statistics. Las tasas de mortalidad se ajustan a la edad de la población del censo del 2000 en los Estados Unidos.

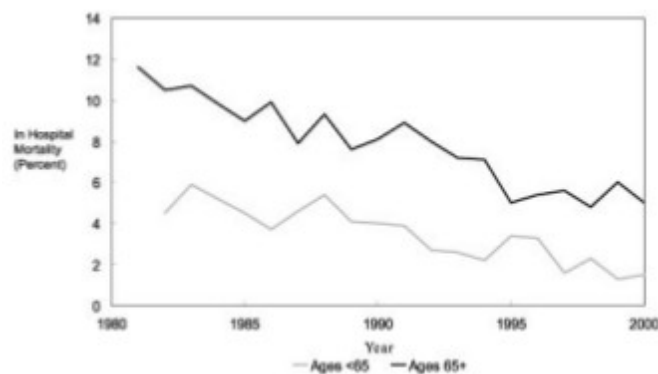
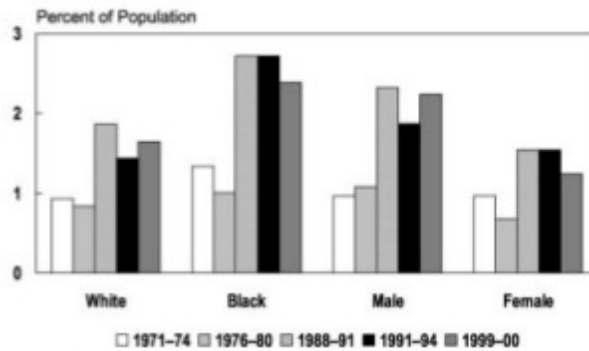


Figura 4. Tasas de mortalidad hospitalaria por insuficiencia cardíaca congestiva, edades <65 y 65+: Estados Unidos, de 1981 al 2000. Fuente: National Heart, Lung, and Blood Institute. Morbidity and Mortality: 2002 Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Disease. Chart 3-36. Accedido en septiembre del 2003. <http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/cht-book.htm>.

Desde la publicación del sexto informe del CNA, el Comité de Coordinación del NHBPEP, presidido por el director del NHLBI, ha revisado y analizado regularmente los estudios sobre hipertensión. Para realizar esta tarea, el Comité de Coordinación se divide en 4 subcomités: Base Científica; Planificación de Largo Alcance; Educación Profesional, del Paciente y Pública, y la Organización de Programas. Los subcomités trabajan de conjunto para revisar la literatura científica sobre hipertensión a partir de los ensayos clínicos, la epidemiología y la ciencia del comportamiento. En muchos casos, el investigador principal de los estudios más grandes ha presentado la información de forma directa al Comité de Coordinación. Las revisiones del comité se resumen y publican en el sitio web del NHLBI.⁶ El actual proceso de revisión mantiene informado al comité del estado actual de la ciencia, y la información también se utiliza para desarrollar planes para futuras actividades, tales como la educación continua.

Durante el otoño del 2002, el director del Comité de Coordinación del NHBPEP solicitó opiniones con respecto a la necesidad de actualizar el 6to informe del CNA. Todos los miembros del Comité de Coordinación brindaron por escrito una detallada explicación sobre la necesidad de actualizar el 6to Informe del CNA, describieron los problemas críticos y expusieron los conceptos que se deben abordar en el nuevo informe. Posteriormente, el director del Comité de Coordinación del NHBPEP nombró al director del 7mo del CNA y un Comité Ejecutivo derivado de los miembros del Comité de Coordinación. Los miembros del Comité de Coordinación formaron parte de 1 de los 5 equipos de redacción del 7mo informe del CNA, los cuales contribuyeron en la redacción y la revisión del documento.



*Edad ajustada a la población del censo del 2000 en los Estados Unidos.

Nota: Blancos y negros en 1999-2000, se excluyen los hispanos.

Figura 5. Prevalencia de la insuficiencia cardíaca por raza y género, edades de 25 a 74: Estados Unidos, 1971 a 1974 a 1999 a 2000. Edad ajustada al censo del 2000 de la población estadounidense. Blancos y afroamericanos de 1999 al 2000, se excluyen los hispanos. Fuente: National Heart, Lung and Blood Institute. Morbidity and Mortality: 2002 Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Disease. Accessed September 2003. <http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/cht-book.htm> and 1999 to 2000 unpublished data computed by M. Wolz and T. Thom, National Heart, Lung, and Blood Institute. June 2003.

Los conceptos para el nuevo informe identificados por los miembros del Comité de Coordinación del NHBPEP se emplearon para crear la descripción del informe. Sobre la base de estas cuestiones y conceptos críticos, el Comité Ejecutivo desarrolló términos y palabras claves (MeSH) de encabezamiento de los temas médicos relevantes para la posterior revisión de la literatura científica. Estos términos del MeSH se utilizaban para generar búsquedas en MEDLINE que se centraban en la literatura científica evaluada por expertos en idioma inglés desde enero de 1997 hasta abril del 2003. Se consideraron varios sistemas de clasificación de pruebas, y se seleccionó el esquema de clasificación utilizado en el 6to informe del CNA y otras directivas clínicas del NHBPEP.^{4, 7-10} Este esquema clasifica los estudios de acuerdo con un proceso adaptado de Last y Abramson (véase la sección Esquema Utilizado para la Clasificación de las Pruebas).¹¹

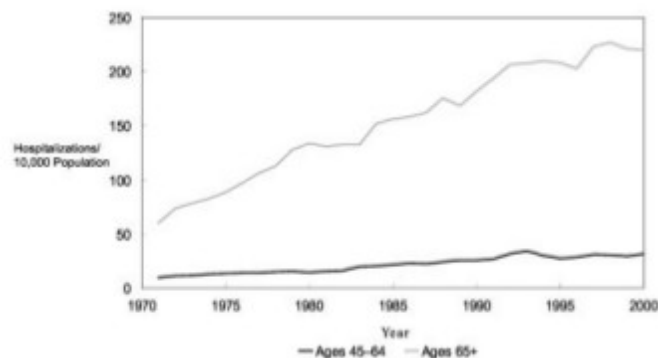


Figura 6. Tasas de hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva, edades de 45 a 64 y 65+: Estados Unidos, 1971 al 2000. Fuente: National Heart, Lung, and Blood Institute. Morbidity and Mortality: 2002 Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Disease. Chart 3-35. Accedido en septiembre del 2003. <http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/cht-book.htm>.

Al revisar el cuerpo excepcionalmente grande de la literatura de investigación sobre hipertensión, el Comité Ejecutivo centró sus deliberaciones en las pruebas que pertenecen a los resultados de importancia para los pacientes y con efectos de suficiente magnitud para garantizar los cambios en la medicina (“pruebas importantes orientadas al paciente” [POEMs, por sus siglas en inglés de *patient oriented evidence that matters*]).^{12, 13} Los resultados orientados al paciente no solo incluyen la mortalidad, sino también otros resultados que influyen en las vidas y el bienestar de los pacientes, por ejemplo la función sexual, la capacidad para mantener el papel de la familia y el papel social, la capacidad para trabajar y la capacidad de llevar a cabo actividades de la vida diaria. Los accidentes cerebrovasculares no fatales, la insuficiencia cardíaca, la coronariopatía y la enfermedad renal afectan fuertemente estos resultados; en consecuencia, estos resultados se analizaron junto a la mortalidad en las deliberaciones del comité que se basaban en las pruebas. Los estudios de los puntos finales fisiológicos (pruebas orientadas a la enfermedad [DOEs, por sus siglas en inglés de *disease-oriented evidence*]) se utilizaron para abordar las preguntas donde POEMs no estaban disponibles.

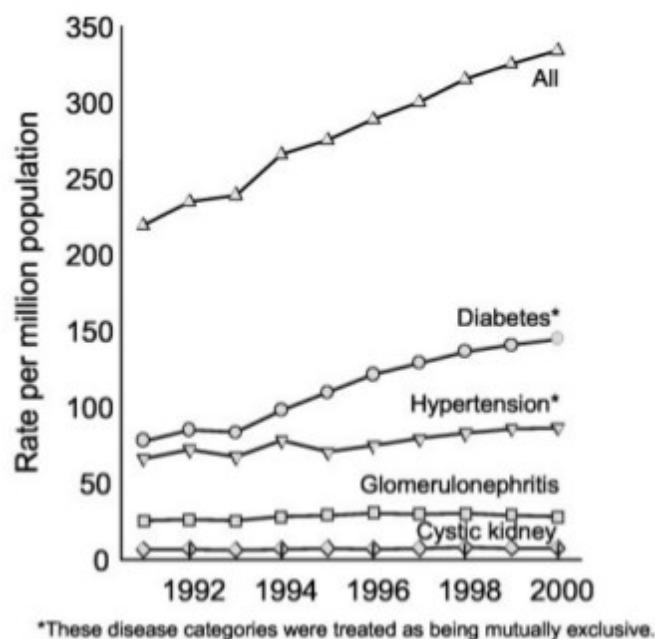


Figura 7. Tendencias de las tasas de incidencia del ESRD, mediante diagnóstico primario (ajustadas a edad, género, raza). Las categorías de la enfermedad se trataron como si pertenecieran a un mismo grupo. Fuente: United States Renal Data System. 2002. Figure 1.14. Accessed September, 2003. <http://www.usrds.org/slides.htm>

El Comité de Coordinación comenzó el proceso de desarrollo del 7mo Informe Expreso del CNA en diciembre del 2002, y el informe se presentó en el *Journal of the American Medical Association* en abril del 2003. Se publicó en formato electrónico el 14 de mayo del 2003, y en formato impreso el 21 de mayo del 2003. Durante este tiempo, el Comité Ejecutivo se reunió en seis ocasiones, dos de las cuales incluyeron reuniones con todo el Comité de Coordinación. Los equipos de redacción también se reunieron mediante teleconferencia y utilizaron las comunicaciones electrónicas para desarrollar el informe. Se crearon y revisaron varias veces veinticuatro manuscritos. En sus reuniones, el Comité Ejecutivo utilizó un proceso modificado de grupo nominal¹⁴ para identificar y resolver los problemas. El Comité de Coordinación del NHBPEP revisó el penúltimo borrador y le brindó sus comentarios al Comité Ejecutivo por escrito. Además, las 33 organizaciones nacionales principales de hipertensión revisaron y comentaron el documento. El Comité de Coordinación del NHBPEP aprobó el 7mo informe expreso del CNA. Para concluir la versión más larga del 7mo del CNA, los miembros del Comité Ejecutivo se reunieron mediante teleconferencias y en persona e hicieron circular por correo electrónico partes del documento más grande. La dirección del 7mo informe del CNA fue el que unió y editó esas partes y estas circularon entre los miembros del Comité de Coordinación para su revisión y comentario. La dirección del 7mo informe del CNA sintetizó los comentarios, y la versión más larga se presentó en la publicación *Hypertension* en

noviembre del 2003.

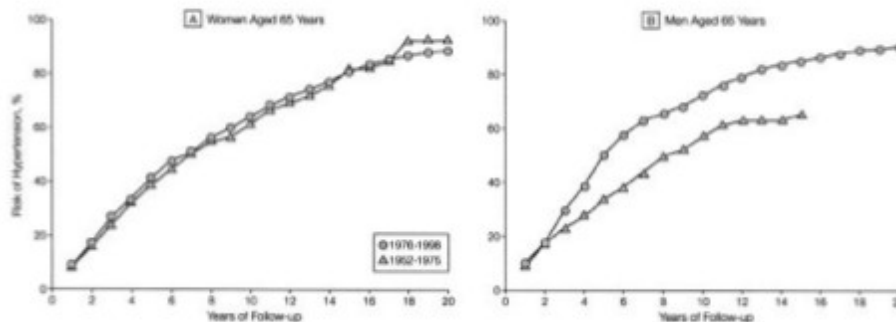


Figura 8. Riesgo residual de hipertensión de por vida en mujeres y hombres de 65 años de edad. Incidencia acumulativa de hipertensión en mujeres y hombres de 65 años de edad. Los datos de los hombres de 65 años en el período de 1952 a 1975 están truncados en 15 años, ya que en esa categoría de edad hubo pocos participantes que siguieran más allá de ese intervalo de tiempo. Fuente: *JAMA* 2002; 287:1003–1010. Copyright 2002, American Medical Association. All rights reserved.

Riesgo de Por Vida de Hipertensión

La hipertensión es un problema médico y de salud pública cada vez más importante. La prevalencia de la hipertensión se incrementa con la edad hasta el punto que más de la mitad de las personas de 60 a 69 años de edad y aproximadamente las tres cuartas partes de los de 70 años o más están afectados.¹ El aumento relacionado con la edad de la PAS es responsable principalmente tanto del incremento de la incidencia como de la prevalencia de hipertensión con el incremento de la edad.¹⁵

Aunque las tasas de incidencia reflejan de forma eficaz el riesgo absoluto y a corto plazo de la hipertensión, las estadísticas de riesgo de por vida, que es la probabilidad de desarrollar hipertensión durante los años de vida que quedan (ajustada o no a las causas alternativas de muerte) son las que mejor resumen el riesgo a largo plazo. Los investigadores del estudio Framingham sobre el Corazón informaron recientemente que el riesgo de por vida de hipertensión sería del 90% para hombres y mujeres que no eran hipertensos a los 55 o 65 años de edad y que sobrevivieron a la edad de 80 a 85 años (Figura 8).¹⁶ Aunque después de ajustar la mortalidad alternativa, los riesgos de por vida de hipertensión fueron de 86% a 90% en las mujeres y del 81% al 83% en los hombres.

Los datos que indican que las tasas de progresión hacia la hipertensión en cuatro años son del 50% para los de 65 años y más con un rango de PA de 130 a 139/85 a 89 de mmHg y del 26% en los que tienen un rango de PA de 120 a 129/80 a 84 mmHg¹⁷ también ilustran el impresionante incremento de la PA a niveles de hipertensión con la edad.

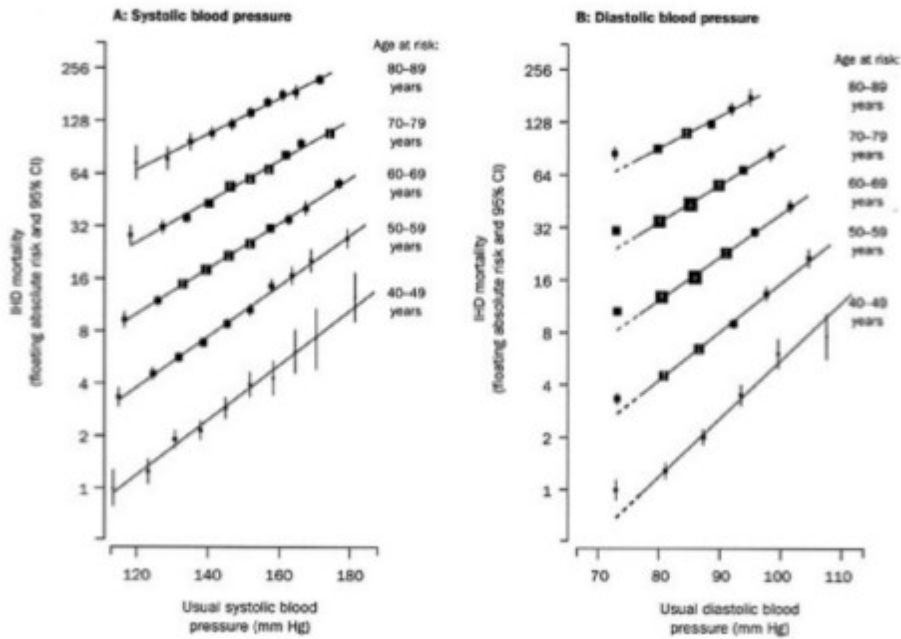


Figura 9. Tasa de mortalidad por cardiopatía isquémica (IHD, por sus siglas en inglés) en cada década de edad frente a presión arterial habitual al inicio de esta década. Fuente: Reprinted with permission from Elsevier (*The Lancet*, 2002; 360:1903-1913).

Presión Arterial y Riesgo Cardiovascular

Los datos de los estudios observacionales que involucran a más de 1 millón de individuos han indicado que la muerte tanto por cardiopatía isquémica como por accidente cerebrovascular se incrementa progresiva y linealmente por niveles de PA tan bajos como 115 de mmHg de sistólica y ascendentes a 75 mmHg de diastólica (Figuras 9 y 10).¹⁸ Los riesgos incrementados se presentan en todos los grupos de edades que oscilan de 40 a 89 años de edad. Por cada incremento de la PA sistólica de 20 mmHg o de la PA diastólica de 10 mmHg, la mortalidad se duplica tanto por cardiopatía isquémica como por accidente cerebrovascular.

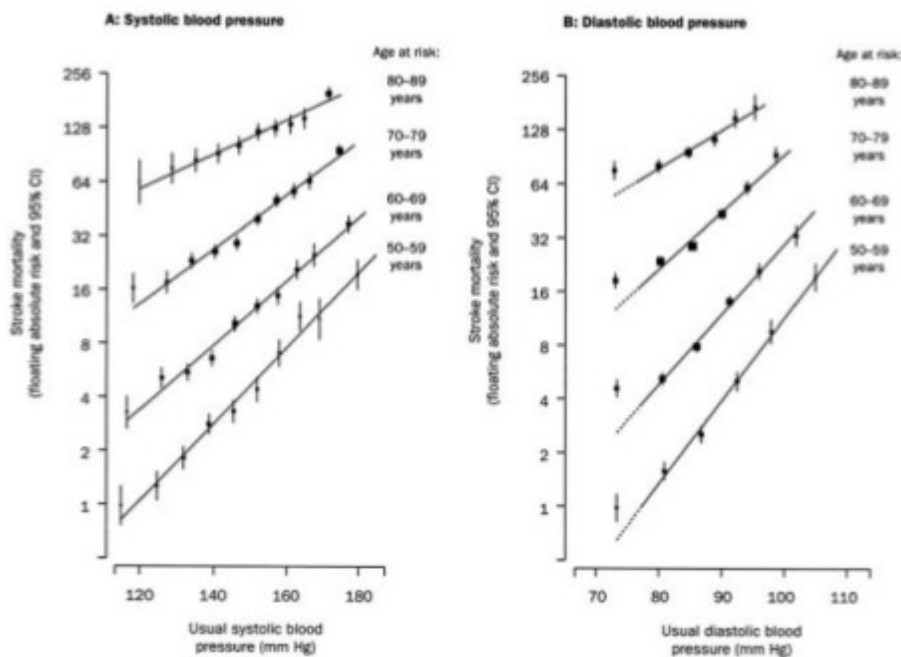


Figura 10. Tasa de mortalidad por accidente cerebrovascular en cada década de edad frente a la presión arterial habitual al inicio de esta década. Fuente: Reprinted with permission from Elsevier (*The Lancet*, 2003; 360:103-1913).

Además, los datos longitudinales obtenidos del Estudio Framingham sobre el Corazón han indicado que los valores de PA en un rango de 130 a 139/85 a 80 mmHg se asocian a un incremento en más de 2 veces del riesgo relativo de enfermedad cardiovascular (CVD, por sus siglas en inglés) comparado con los de los niveles de PA por debajo de 120/80 mmHg (Figura 11).¹⁹

Bases para una Nueva Clasificación de la Presión Arterial

Como los nuevos datos sobre el riesgo de por vida de hipertensión y el impresionante incremento del riesgo de complicaciones cardiovasculares asociadas con los niveles de PA se consideraban anteriormente normales, el 7mo informe del CNA ha introducido una nueva clasificación que incluye el término “prehipertensión” para aquellos que tienen una PA sistólica que va de 120 a 139 mmHg y/o una presión arterial diastólica (PAD) de 80 a 89 mmHg. Esta nueva denominación está dirigida a identificar aquellos individuos en los cuales la intervención temprana (al adoptar estilos saludables de vida) pudiera reducir la PA, disminuir la tasa de progresión de la PA a niveles de hipertensión con la edad o evitar la hipertensión por completo.

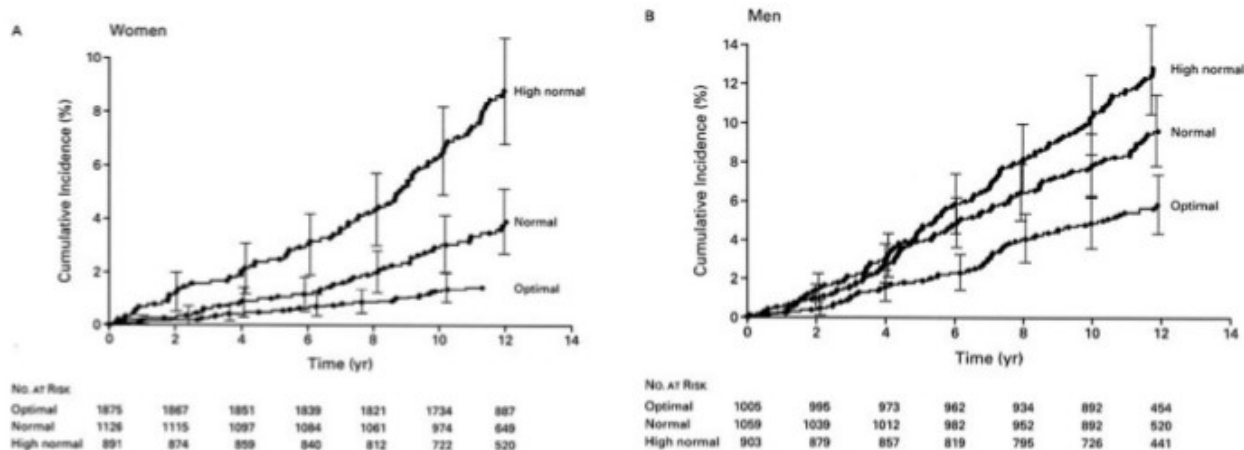


Figura 11. Impacto de la presión arterial normal alta en el riesgo de enfermedad cardiovascular. Incidencia acumulativa de los eventos cardiovasculares en mujeres (A) y hombres (B) sin hipertensión, de acuerdo con la categoría de presión arterial en el examen inicial. Las barras verticales indican los intervalos de confianza del 95%. La PA óptima se define aquí como una presión sistólica de menos de 120 mmHg y una presión diastólica de menos de 80 mmHg. La PA normal es una presión sistólica de 120 a 129 mmHg o una presión diastólica de 80 a 84 mmHg. La PA normal alta es una presión sistólica de 130 a 139 mmHg o una presión diastólica de 85 a 89 mmHg. Si las lecturas de la presión sistólica y la presión diastólica de un sujeto fueran de diferentes categorías, se utiliza la mayor de las dos. Fuente: *N Engl J Med* 2001; 345:1291–1297. Copyright © 2001, Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

Otro cambio de la clasificación del 6to del CNA sería combinar la fase 2 y 3 de hipertensión en una sola categoría de la fase 2. Esta revisión refleja el hecho de que el enfoque al tratamiento de los dos grupos anteriores es similar (Tabla 2).

TABLA 2. Cambios en la Clasificación de la Presión Arterial

Categoría del 6to del CNA	PAS/PAD	Categoría del 7mo del CNA
Óptima	<120/80	➔ Normal
Normal	120-129/80-84	➔ Prehipertensión
En el borde	130-139/85-89	➔ Hipertensión
Hipertensión	≥140/90	➔ Fase 1
Fase 1	140-159/90-99	➔ Fase 2
Fase 2	160-179/100-109	
Fase 3	≥180/110	

Fuentes: Sexto Informe del Comité Nacional Adjunto sobre Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Presión Arterial Alta. *Arch Intern Med* 1997; 157:2413-46. The seventh report of the Joint Committee on prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JMA* 2003; 289:2560-2571.

Clasificación de la Presión Arterial

La Tabla 3 ofrece una clasificación de PA en adultos de 18 y más años de edad. La clasificación se basa en un promedio de 2 o más mediciones adecuadas de la PA en posición sentado en cada una de las 2 o más visitas a la consulta.

La prehipertensión no es una categoría patológica. Es más bien una denominación escogida para identificar a los individuos en alto riesgo de desarrollar una hipertensión, de manera que tanto pacientes como médicos estén alertas ante este riesgo y estén dispuestos a intervenir y a evitar o retrasar la enfermedad antes de que se desarrolle. Los individuos que son prehipertensos no se eligen para una terapia medicamentosa sobre la base de su nivel de PA y se les debe recomendar firme y claramente modificar su estilo de vida para reducir el riesgo de desarrollar hipertensión en el futuro (véase la sección Modificaciones del Estilo de Vida). Además, deben elegirse los individuos con prehipertensión que también tienen diabetes o una enfermedad renal para una terapia medicamentosa adecuada si falla el intento de modificar el estilo de vida para reducir su PA a 130/80 mmHg o menos.

Esta clasificación no estratifica los hipertensos por la presencia o ausencia de factores de riesgo o daño del órgano afectado para hacer diferentes recomendaciones terapéuticas, si ninguno o ambos están presentes. El 7mo del CNA indica que todas las personas con hipertensión (Fases 1 y 2) se tratan. El objetivo del tratamiento de los individuos con hipertensión y sin otra condición urgente es alcanzar <140/90 mmHg (véase la sección Indicaciones Urgentes). El objetivo con los individuos con prehipertensión y sin indicaciones urgentes es llevar la PA a la normalidad con cambios del estilo de vida y evitar el progresivo aumento de la PA al hacer las modificaciones recomendadas del estilo de vida (Véase la sección Modificación del Estilo de Vida).

TABLA 3. Clasificación de la Presión Arterial en Adultos

Clasificación de la PA	PAS en mmHg	PAD en mmHg
Normal	<120	Y <80
Prehipertensión	120-139	o 80-89
Fase 1 de hipertensión	140-159	o 90-99
Fase 2 de hipertensión	≥160	o ≥100

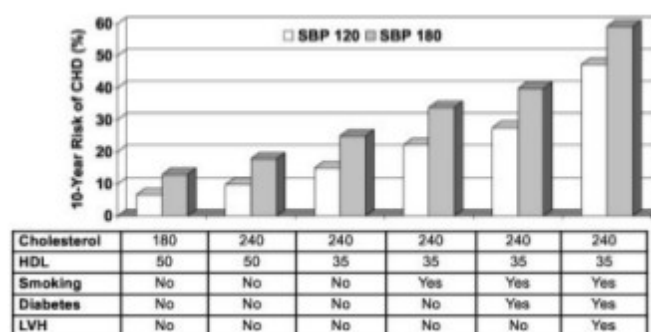


Figura 12. Riesgo de diez años de coronariopatía por PAS y presencia de otros factores de riesgo. Fuente: Derived from K.M. Anderson, P.W.F. Wilson, P.M. Odell, and W.B. Kannel. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991; 83:356–362.

Riesgo de Enfermedad Cardiovascular

La relación entre la PA y el riesgo de eventos de enfermedad cardiovascular es continua, consistente e independiente de otros factores de riesgo. Mientras más alta sea la PA, mayor es la posibilidad de ataque cardíaco, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular y nefropatías. La presencia de cada factor de riesgo adicional conforma el riesgo de hipertensión, tal como se muestra en la Figura 12.²⁰ Un rápido y fácil cálculo de la puntuación de Framingham para el riesgo de enfermedad cardiovascular con el empleo de las tablas publicadas²¹ pudiera ayudar al médico y al paciente a demostrar los beneficios del tratamiento. El tratamiento de estos otros factores de riesgo es esencial y debe seguir las normas establecidas para controlar estos problemas que contribuyen a todo riesgo cardiovascular.

Importancia de la Presión Arterial Sistólica

Se ha acumulado una buena cantidad de pruebas para garantizar mayor atención a la importancia de la presión arterial sistólica como principal factor de riesgo de las enfermedades cardiovasculares. Con el incremento de la edad se producen cambios de los patrones de presión arterial. El aumento de la presión arterial sistólica continúa a lo largo de la vida, a diferencia de la presión arterial diastólica, que se incrementa aproximadamente hasta los 50 años de edad, que tiende a estabilizarse durante la siguiente década y puede que siga siendo la misma o descender en la última etapa de la vida (Figura 13).^{1, 15} La hipertensión diastólica predomina antes de los 50 años de edad, ya sola o combinada con el aumento de la presión arterial sistólica. La prevalencia de la hipertensión sistólica se incrementa con la edad, y por encima de los 50 años, la hipertensión sistólica representa la forma

más frecuente de hipertensión. La presión arterial diastólica es un factor de riesgo cardiovascular más potente que la presión arterial sistólica hasta los 50 años de edad; a partir de ahí, la presión arterial sistólica es más importante (Figura 14).²²

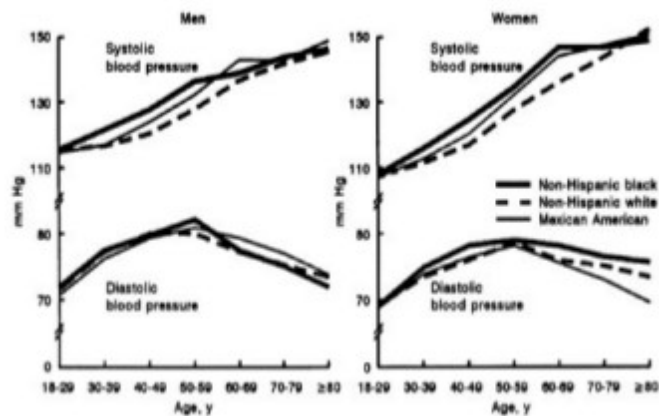


Figura 13. Cambios de la presión arterial sistólica y diastólica con la edad. PAS y PAD por edad y raza o etnia en hombres y mujeres mayores de 18 años de edad en la población estadounidense. Datos de NHANES III, 1988 a 1991. Fuente: Burt CL et al. *Hypertension* 1995; 23:305-313.

Los ensayos clínicos han demostrado que el control de la hipertensión sistólica aislada reduce los eventos de mortalidad total, mortalidad cardiovascular, accidente cerebrovascular y de insuficiencia cardíaca.²³⁻²⁵ Tanto los datos de los estudios observacionales como los de los ensayos clínicos indican que el poco control de la PAS es ampliamente responsable de las tasas irremisiblemente bajas del control total de la PA.^{26, 27} En el Ensayo sobre el Tratamiento Antihipertensivo y de Reducción de los Lípidos para Evitar el Ataque Cardíaco (ALLHAT, por sus siglas en inglés) y el ensayo para el Estudio Controlado del Veramil en la Aparición de los Puntos Finales Cardiovasculares (CONVINCE, por sus siglas en inglés), las tasas de control de la PAD exceden el 90%, pero las tasas de control de la PAS fueron considerablemente bajas (de 60% a 70%).^{28, 29} El poco control de la PAS está al menos en parte relacionado con la actitud del médico. Una encuesta de los médicos de atención primaria reveló que tres cuartos de ellos no indican una terapia antihipertensiva en los individuos mayores con PAS de 140 a 159 mmHg, y la mayoría de los médicos de atención primaria no siguen el control a menos de 140 mmHg.^{30, 31} A la mayoría de los médicos se les ha enseñado que la presión diastólica es más importante que la PAS y por tanto hay que tratarla de forma adecuada. Se le debe dar evidentemente mayor énfasis al tratamiento de la hipertensión sistólica. De otro modo, como la población estadounidense está envejeciendo, el efecto de una PAS sin control provocará mayores tasas de enfermedades cardiovasculares y renales.

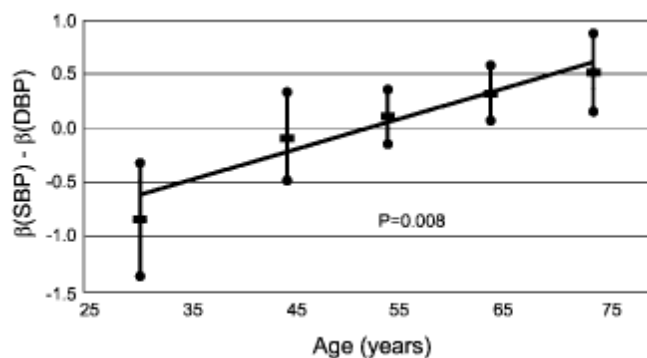


Figura 14. Diferencia en el pronóstico de coronariopatía entre la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica en función de la edad. El incremento del coeficiente β indica la solidez de la relación en función de la edad. La diferencia de los coeficientes β (a partir de la regresión proporcional de daños) entre la PAS y la PAD se traza en función de la edad, obteniéndose esta línea de regresión: $\beta(\text{PAS}) - \beta(\text{PAD}) = 1.4948 + 0.0290 \times \text{edad}$ ($P = 0.008$). El nivel del coeficiente $\beta < 0.0$ indica un efecto más fuerte de la PAD en el riesgo de coronariopatía, mientras que los niveles > 0.0 sugieren una importancia mayor de la presión sistólica. Fuente: *Circulation* 2001; 103:1247.

Prevención de la Hipertensión: Desafíos de la Salud Pública

La prevención y el tratamiento de la hipertensión son los principales desafíos para la salud pública de los Estados Unidos. Si el aumento de la PA con la edad pudiera prevenirse o disminuirse, una buena parte de la hipertensión, la enfermedad cardiovascular y renal y los accidentes cerebrovasculares pudiera evitarse. Numerosos factores causales importantes de hipertensión se han identificado, incluyendo el exceso de peso corporal, el consumo excesivo de sal en las comidas, la reducción de la actividad física, el consumo inadecuado de frutas, vegetales y potasio, así como del consumo de alcohol.^{10, 32} La prevalencia de estas características es alta. Ciento veintidós millones de norteamericanos tienen sobrepeso o son obesos.³³ El consumo medio de sodio es aproximadamente de 4100 mg al día en los hombres y de 2750 mg al día en las mujeres, el 75% del cual proviene de los alimentos procesados.^{34, 35} Menos del 20% de los norteamericanos realiza actividad física de forma habitual³⁶, y menos del 35% consume 5 o más porciones de frutas y vegetales diariamente.³⁷

Como el riesgo de por vida de desarrollar hipertensión es muy alto (Figura 8), se garantiza una estrategia de salud pública que complemente la estrategia de tratamiento de la hipertensión. Para evitar que los niveles de PA se eleven, se deben introducir medidas de prevención primaria que reduzcan o minimicen estos factores causales en la población, particularmente en los individuos con prehipertensión. Un tratamiento poblacional que disminuya el nivel de la PA en la población general aunque sea en pequeñas cantidades ofrece la posibilidad de reducir sustancialmente la morbilidad y la mortalidad o al menos reducir la aparición de la hipertensión. Por ejemplo, se ha estimado que una reducción de 5 mmHg de la PAS en la población conduciría a una reducción total de la

mortalidad por accidente cerebrovascular de un 14%, reducción de la mortalidad por coronariopatía de un 9% y un descenso de la mortalidad por cualquier causa del 7% (Figura 15).^{10, 38}

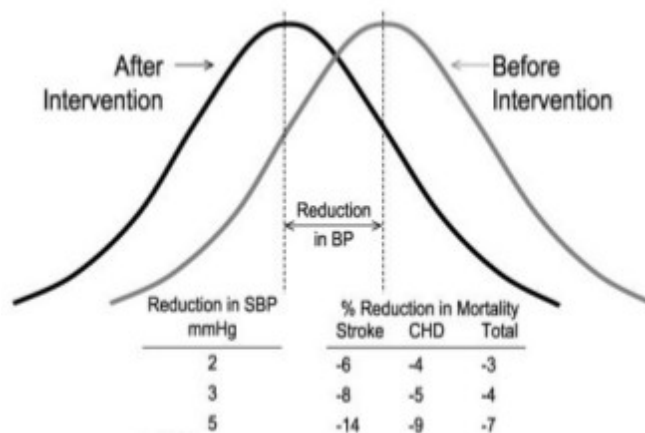


Figura 15. Distribuciones de la presión arterial sistólica. Fuente: Whelton PK et al. *JAMA* 202;288:1884.

Entre los obstáculos que impiden la prevención están las normas culturales; la escasa atención que le brindan los profesionales de la salud a la educación de salud; la ausencia de asignaciones para los servicios de educación de salud; la ausencia de acceso a lugares para realizar actividades físicas; porciones más grandes de alimentos en restaurantes; falta de disponibilidad de alimentos saludables en muchas escuelas, centros laborales y restaurantes; ausencia de programas de ejercicios físicos en las escuelas; grandes cantidades de sodio en los alimentos de la industria alimentaria y restaurantes, y mayor costo de los productos alimenticios que tienen menor contenido calórico y de sodio.¹⁰ Superar estos obstáculos requerirá un programa variado dirigido no solo a las poblaciones en alto riesgo, sino también a las comunidades, escuelas, centros laborales e industria alimentaria. Las recientes recomendaciones de la Asociación Norteamericana de Salud Pública y del Comité de Coordinación del Programa Nacional de Educación de la Presión Arterial Alta (NHBPEP, por sus siglas en inglés) en las que la industria alimentaria, incluyendo los fabricantes y los restaurantes, debe reducir el aporte de sodio en los alimentos en un 50% para la próxima década es el tipo de estrategia que si se llega a implementar, reduciría la PA en la población.^{39, 40}

Programas Comunitarios

Pueblo Saludable 2010 (Healthy People 2010) ha identificado a la comunidad como un asociado importante y un punto vital de intervención para alcanzar metas y resultados de salud.⁴¹ La asociación con grupos comunitarios como las organizaciones civiles, filantrópicas, religiosas y de la

tercera edad brinda una orientación dirigida localmente a las necesidades de salud de diversas poblaciones. La probabilidad de éxito aumenta cuando las estrategias de intervención abordan de forma más acertada la diversidad de factores raciales, étnicos, culturales, lingüísticos, religiosos y sociales en la entrega de servicios médicos. Las organizaciones comunitarias de servicios pueden promover la prevención de la hipertensión brindando mensajes educativos culturalmente sensibles y servicios de apoyo a los estilos de vida y estableciendo programas de referencia y detección de los factores de riesgo cardiovascular. En anteriores publicaciones del NHLBI y otros documentos (*Facts About the DASH Eating Plan*,⁴² *Your Guide to Lowering High Blood Pressure*,⁴³ *National High Blood Pressure Education Month*,⁴⁴ *The Heart Truth: A National Awareness Campaign for Women About Heart Disease*,⁴⁵ *Mobilizing African American Communities To Address Disparities in Cardiovascular Health: The Baltimore City Health Partnership Strategy Development Workshop Summary Report*,⁴⁶ *NHLBI Healthy People 2010 Gateway*,⁴⁷ *Cardiovascular Disease Enhanced Dissemination and Utilization Centers [EDUCs] Awardees*,⁴⁸ *Hearts N' Parks*,⁴⁹ *Healthbeat Radio Network*,⁵⁰ *Salud para el Corazón [For the Health of Your Heart]*,⁵¹ se han abordado estrategias y programas comunitarios.

Calibración, Mantenimiento y Uso de los Dispositivos de Presión Arterial

La posibilidad de derrame de mercurio que contamina el medio ambiente ha conducido al desuso o eliminación del mercurio en los esfigmomanómetros, así como en los termómetros.⁵² Sin embargo, las preocupaciones con respecto a la seguridad de los esfigmomanómetros sin mercurio han provocado nuevos problemas para hacer una medición segura de la PA.^{53, 54} Cuando los esfigmomanómetros de mercurio se remplazan, el nuevo equipo incluyendo los dispositivos domésticos de medición de la PA, se deben validar adecuadamente y verificar con regularidad por motivos de seguridad.⁵⁵

TABLA 4. Recomendaciones para el Seguimiento Basado en las Mediciones de la Presión Arterial Inicial en Adultos Sin Daño Agudo Final de un Órgano

Presión Arterial Inicial, mmHg*	Seguimiento Recomendado†
Normal	Nueva verificación en 2 años
Prehipertensión	Nueva verificación en 1 año‡
Hipertensión	Confirmar en 2 meses‡
Hipertensión Fase 1	Evaluar o remitirse a la fuente de atención en 1 mes.
Hipertensión Fase 2	En los que tienen presiones altas (por ejemplo, >180/110 mmHg), evaluar y tratar de inmediato o en 1 semana en dependencia de la situación clínica y las complicaciones.

*Si las categorías sistólica y diastólica son diferentes, seguir las recomendaciones para un seguimiento de menos tiempo de duración (por ejemplo, 160/86 mmHg debe evaluarse o remitirse a la fuente de atención en 1 mes).

†Modificar la programación del seguimiento de acuerdo con la información confiable acerca de las mediciones anteriores de PA, otros factores de riesgo cardiovascular o enfermedad de un órgano específico.

‡Brindar asesoramiento acerca de las modificaciones de los estilos de vida (véase la sección Modificaciones de los

Medición Segura de la Presión Arterial en la Consulta

La medición segura de la PA es una condición sine qua non para un tratamiento exitoso. El equipo, aneroides, de mercurio o electrónico, debe ser inspeccionado y validado regularmente. El operador debe estar entrenado y de vez en cuando debe actualizarse en la técnica estandarizada, ya que el paciente debe ser preparado y colocado adecuadamente.^{4, 56, 57} Se debe emplear el método de auscultación.⁵⁸ La persona debe sentarse tranquilamente durante al menos 5 minutos en una silla (en lugar de la mesa de examen), con los pies en el piso y el brazo colocado a nivel del corazón. Se debe evitar la cafeína, el ejercicio y el tabaco al menos 30 minutos antes de la medición. Está indicado medir periódicamente la presión arterial en posición de pie, especialmente en los que están en riesgo de hipotensión postural, antes de tomar la dosis de un medicamento necesario o añadir un medicamento, y en los que reportan síntomas que se corresponden con la disminución de la PA en posición de pie. Se debe utilizar un brazalete ajustado adecuadamente (un brazalete que rodee al menos el 80% del brazo) para asegurar la exactitud. Se deben realizar al menos dos mediciones y registrarse el promedio entre ambas. Para determinar la PA de forma manual, se debe presionar el pulso radial palpado para evaluar la PAS; el brazalete se debe inflar de 20 a 30 mmHg por encima de este nivel para determinar por auscultación; la tasa de desinflación del brazalete para las lecturas de auscultación debe ser de 2 mmHg por segundo. La PAS es el punto en que se escucha el primero de dos o más sonidos de Korotkoff (aparición de la fase 1), y la desaparición del sonido de Korotkoff (aparición de la fase 5) se emplea para definir la PAD. Los médicos deben brindar a los pacientes, verbalmente y por escrito, los números específicos de la PA y el objetivo de PA de su tratamiento.

Se recomienda el seguimiento de los pacientes con varias fases de hipertensión tal como se muestra en la Tabla 4.

Control Ambulatorio de la Presión Arterial

El control ambulatorio de la presión arterial (ABPM, por sus siglas en inglés) brinda información sobre la PA durante las actividades diarias y el sueño.⁵⁹ La PA tiene un perfil circadiano reproducible, con valores más altos cuando se está despierto, así como física y mentalmente activo, y por la mañana temprano se incrementa por 3 o más horas durante la transición del sueño al despertar.⁶⁰ Estos dispositivos utilizan ya un micrófono para medir los sonidos de Korotkoff o un brazalete que perciba las ondas arteriales con el empleo de técnicas oscilométricas. El control de la PA durante veinticuatro horas proporciona múltiples lecturas durante todas las actividades de un paciente. Aunque los valores de PA en consulta se han empleado en numerosos estudios que han

establecido los riesgos asociados con una elevada PA y los beneficios de reducirla, las mediciones en consulta tienen algunos inconvenientes. Por ejemplo, el efecto de la bata blanca (incremento de la PA principalmente en entornos de atención médica) se observa en el 20% - 35% de los pacientes diagnosticados de hipertensión.⁶¹

TABLA 5. Situaciones Clínicas en las que el Control Ambulatorio de la Presión Arterial Puede Ser Útil

Sospecha de hipertensión de bata blanca en pacientes con hipertensión y sin daño de un órgano específico.
Aparente resistencia a los medicamentos (resistencia en consulta)
Síntomas hipotensos con medicamentos antihipertensivos
Hipertensión episódica
Disfunción Autónoma

Los valores de PA ambulatoria son por lo general más bajos que las lecturas clínicas. Los individuos hipertensos tienen una PA promedio de >135/85 mmHg despiertos y de >120/75 mmHg durante el sueño. El nivel de medición de la PA con el empleo del control ambulatorio de la presión arterial se corresponde mejor con el daño de un órgano específico¹⁵ que las mediciones en consulta. El control ambulatorio de la presión arterial también ofrece la medición del porcentaje de lecturas elevadas, la carga total de PA y la extensión del descenso de la PA durante el sueño. En la mayoría de las personas, la PA desciende de un 10% a un 20% durante la noche; aquellos que no presentan estas reducciones parecen estar en riesgo creciente de eventos cardiovasculares. Además, recientemente se reportó que los pacientes bajo control ambulatorio cuya PA durante 24 horas excedía los 135/85 mmHg tenían casi el doble de posibilidad de presentar un evento cardiovascular al igual que los que tenían una PA promedio durante 24 horas menor de 135/85 mmHg, independientemente del nivel de PA en consulta.^{62, 63}

Las indicaciones para el uso del control ambulatorio de la presión arterial se relacionan en la Tabla 5. En la actualidad, se ofrece un reembolso de Medicare para el control ambulatorio de la presión arterial con el fin de evaluar a los pacientes con sospechas de hipertensión de bata blanca.

Autoevaluación

El autocontrol de la PA en la casa y el trabajo es un método práctico para evaluar las diferencias entre la PA en consulta y fuera de esta antes de considerar el chequeo ambulatorio. En aquellos cuya PA fuera de la consulta se mantiene por debajo de los 130/80 mmHg a pesar de una PA elevada en consulta y que carecen de pruebas de enfermedad orgánica específica, se puede evitar el control durante 24 horas o la terapia medicamentosa.

La autoevaluación o control ambulatorio puede ser particularmente útil en la evaluación de la PA en fumadores. El hábito de fumar eleva la presión arterial de forma intensa, y el nivel retorna a la

normalidad en aproximadamente 15 minutos después de dejar de fumar.

Evaluación del Paciente

La evaluación de los pacientes hipertensos tiene tres objetivos: (1) evaluar el estilo de vida e identificar otros factores de riesgo o trastornos concomitantes que pudieran afectar el pronóstico y guiar el tratamiento (Tabla 6); (2) revelar las causas identificables de la PA alta (Tabla 7) y (3) evaluar la presencia o ausencia de daño orgánico específico y enfermedad cardiovascular.

La evaluación del paciente se hace a través de la historia clínica, el examen físico, las pruebas habituales de laboratorio y otros procedimientos de diagnóstico. El examen físico debe incluir una medición adecuada de la PA, con verificación del brazo opuesto; examen del fondo del ojo; cálculo del índice de masa corporal (IMC) (la medición de la circunferencia de la cintura también es muy útil); la auscultación de los ruidos de la arteria carótida, abdominal y femoral; la palpación de la glándula tiroides; el examen minucioso del corazón y los pulmones; el examen del abdomen por riñones aumentados, masas, vejiga distendida y pulso aórtico anormal; palpación de las extremidades inferiores por edema y pulsos, y evaluación neurológica.

TABLA 6. Factores de Riesgo Cardiovascular

Factores importantes de riesgo

Hipertensión*

Edad (mayores de 55 años en hombres, mayores de 65 en mujeres)

Diabetes mellitus*

Elevación del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (o total) o disminución del colesterol* de lipoproteínas de alta densidad

Estimado del IFG <60 ml/min

Historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura (hombres con <55 o mujeres con <65)

Microalbuminuria

Obesidad* (índice de masa corporal ≥ 30 kg/m²)

Inactividad física

Uso de tabaco, particularmente cigarrillos

Daño de un órgano específico

Corazón

Hipertrofia ventricular izquierda

Angina/infarto de miocardio anterior

Revascularización coronaria anterior

Insuficiencia cardíaca

Cerebro

Accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio

Demencia

Nefropatía crónica

Enfermedad arterial periférica

Retinopatía

IFG indica índice de filtración glomerular

*Componentes del síndrome metabólico. La reducción de las lipoproteínas de alta densidad y la elevación de los triglicéridos son componentes del síndrome metabólico. La obesidad abdominal también es un componente del síndrome metabólico.

El aumento del riesgo comienza aproximadamente a los 55 y los 65 años en los hombres y mujeres, respectivamente. El III Panel sobre el Tratamiento en Adultos utilizó puntos en edades más tempranas para indicar la necesidad de acción más temprana.

Los datos de los estudios epidemiológicos y de los ensayos clínicos han demostrado que los aumentos de la frecuencia cardíaca en reposo y la variabilidad reducida de esta están asociados a un riesgo cardiovascular mayor. En el Estudio Framingham sobre el Corazón, una frecuencia cardíaca promedio en reposo de 83 latidos por minuto estaba asociada a un riesgo sustancialmente mayor de muerte por un evento cardiovascular que los que tenían niveles más bajos de frecuencia cardíaca.⁶⁴ Además, la reducción de la variabilidad de la frecuencia cardíaca estaba asociada también a un incremento de la mortalidad cardiovascular.⁶⁵ Ningún ensayo clínico ha evaluado adecuadamente el impacto de la reducción de la frecuencia cardíaca en los resultados de la enfermedad cardiovascular.

TABLA 7. Causas Identificables de Hipertensión

Nefropatía crónica
Coartación de la aorta
Síndrome de Cushing y otros estados de exceso de glucocorticoides incluyendo la terapia de esteroides crónicos
Inducido por o relacionado con medicamentos (véase Tabla 18)
Uropatía obstructiva
Feocromocitoma
Aldosteronismo primario y otros estados de exceso de mineralocorticoides
Hipertensión renovascular
Apnea del sueño
Enfermedad de la tiroides o paratiroides

TABLA 8. Pruebas de Tamizado para la Hipertensión Identificable

Diagnóstico	Prueba Diagnóstica
Nefropatía Crónica	Estimado del IFG
Coartación aórtica	Angiografía TC
Síndrome de Cushing y otros estados de exceso de glucocorticoides, incluyendo la terapia esteroidea crónica	Historia/prueba de eliminación de la dexametasona
Inducida por/relacionada con medicamentos (véase la Tabla 8)	Historia; tamizado del medicamento
Feocromocitoma	Metanefrine y normetanefrine en la orina de 24 horas
Aldosteronismo primario y otros estados de exceso de mineralocorticoides	Nivel de la aldosterona en la orina de 24 horas o mediciones específicas de otros mineralocorticoides
Hipertensión renovascular	Estudio del flujo Doppler; angiografía de resonancia magnética
Apnea del sueño	Estudio del sueño con la saturación de oxígeno
Enfermedad de la tiroides/paratiroides	HET; HPT del suero

IFG indica índice de filtración glomerular; TC, tomografía por computadora; HET, hormona de estimulación de la tiroides; HPT, hormona paratiroides.

Pruebas de Laboratorio y Otros Procedimientos de Diagnóstico

Los análisis de rutina que se recomiendan antes de iniciar la terapia son un ECG de 12 derivaciones; orina; glucosa en sangre y hematocritos; potasio sérico, creatinina (o estimación del índice de filtración glomerular correspondiente [eGFR, por sus siglas en inglés] y calcio⁶⁶; y un perfil lipoproteico (después de un ayuno de 9 a 12 horas) que incluye el colesterol de lipoproteínas de alta

densidad y el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (HDL-C y LDL-C, por sus siglas en inglés) y triglicéridos (TGs). Las pruebas opcionales incluyen la medición de la excreción de albúmina en la orina o el cociente albúmina/creatinina (ACR, por sus siglas en inglés), excepto para los que padecen de diabetes o nefropatía, a los cuales se les debe realizar mediciones anuales. Por lo general no se indican pruebas más amplias para identificar las causas a menos que el control de la PA no se logre o la evaluación clínica y sistemática de laboratorio indique firmemente una causa secundaria identificable (por ejemplo, ruidos vasculares, síntomas de exceso de catecolaminas, hipocalemia no provocada). Véase la sección Causas Identificables de Hipertensión para una discusión más exhaustiva.

La presencia de un índice de filtración glomerular reducido o albuminuria tiene connotaciones de pronóstico también. Los estudios revelan una fuerte relación entre las disminuciones del índice de filtración glomerular y los aumentos de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular.^{67, 68} Incluso pequeñas disminuciones del índice de filtración glomerular aumentan el riesgo cardiovascular.⁶⁷ La creatinina sérica pudiera exagerar la filtración glomerular. Las pruebas óptimas para determinar el índice de filtración glomerular se discuten, pero el cálculo del índice de filtración glomerular a partir de las recientes modificaciones de las ecuaciones de Cockcroft y Gault es útil.⁶⁹

La presencia de albuminuria, incluyendo la microalbuminuria, incluso en el contexto de un índice de filtrado glomerular normal, se asocia también a un incremento del riesgo cardiovascular.⁷⁰⁻⁷² La excreción de albúmina en la orina se debe cuantificar y controlar anualmente en los grupos de riesgo, por ejemplo los que padecen de diabetes o nefropatía.

Asimismo, en algunos individuos, particularmente los que tienen una enfermedad cardiovascular, pero sin otras anomalías de factor de riesgo, se pueden considerar tres factores de riesgo emergente – (1) la proteína C reactiva de alta sensibilidad (HS-CRP, por sus siglas en inglés), un indicador de inflamación; (2) la homocisteína y (3) la frecuencia cardíaca elevada. Los resultados de un análisis de una cohorte del Estudio Framingham sobre el Corazón demostraron que los que poseen un valor de lipoproteínas de baja densidad dentro del rango asociado a un bajo riesgo de evento cardiovascular, que también tuvieron un valor elevado de proteína C reactiva de alta sensibilidad, tuvieron una mayor tasa de eventos cardiovasculares cuando se compararon con los tenían una baja proteína C reactiva y un alto colesterol de lipoproteínas de baja densidad.⁷³ Otros estudios también han demostrado que una proteína C reactiva elevada se asocia con una tasa mayor de eventos cardiovasculares, especialmente en el sexo femenino.⁷⁴ Se ha descrito que los aumentos de la homocisteína están asociados a un riesgo mayor de eventos cardiovasculares; sin embargo, los resultados con este indicador no son tan contundentes como con la proteína C reactiva de alta sensibilidad.^{75, 76}

Causas Identificables de Hipertensión

Se pueden indicar procedimientos adicionales de diagnóstico para identificar las causas de hipertensión, particularmente en los pacientes cuya (1) edad, historial, examen físico, gravedad de la hipertensión o hallazgos iniciales de pruebas de laboratorio indiquen dichas causas; (2) la PA responde poco a la terapia medicamentosa; (3) la PA comienza a subir por una razón indefinida después de haber sido bien controlada, y (4) la aparición de la hipertensión es repentina. Las pruebas de detección en busca de formas particulares de hipertensión identificable se muestran en la Tabla 8.

Se debe sospechar la presencia de feocromocitoma en los pacientes con hipertensión lábil o paroxismos de hipertensión acompañada de dolor de cabeza, palpitaciones, palidez y transpiración.⁷⁷ La disminución de la presión en las extremidades inferiores o el retraso o ausencia de los pulsos de la arteria femoral pueden indicar coartación aórtica; la obesidad central, la intolerancia a la glucosa y las estrías rojo-vinosas sugieren síndrome de Cushing. Entre los ejemplos de pistas de las pruebas de laboratorio encontramos hipocalcemia no provocada (aldosteronismo primario), hipercalcemia (hiperparatiroidismo), análisis de orina anormal o con creatinina elevada (enfermedad parenquimatosas renal). Se deben realizar estudios adecuados cuando hay un alto índice de sospecha de causa identificable.⁷⁸⁻⁸¹

Las enfermedades parenquimatosas renales asociadas con la hipertensión son la glomerulonefritis crónica, la enfermedad poliquística renal y la nefrosclerosis hipertensiva. Por lo general, estas se pueden distinguir mediante el cuadro clínico y las pruebas adicionales. Por ejemplo, un ultrasonido renal es útil en el diagnóstico de enfermedad renal poliquística. Se debe sospechar una estenosis renal arterial y la subsiguiente hipertensión renovascular en numerosas circunstancias, incluyendo (1) la aparición de la hipertensión antes de los 30 años de edad, especialmente en ausencia de antecedentes familiares o la aparición de una hipertensión significativa después de los 55 años; (2) ruido abdominal, especialmente si el componente diastólico está presente; (3) hipertensión acelerada; (4) una hipertensión que ha sido fácil de controlar, pero ahora es resistente; (5) edema pulmonar rápido recurrente; (6) insuficiencia renal de etiología indeterminada, especialmente en ausencia de proteinuria o sedimento urinario anormal, y (7) insuficiencia renal aguda precipitada por la terapia con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ACEI, por sus siglas en inglés) o bloqueador del receptor de la angiotensina (ARB, por sus siglas en inglés) bajo condiciones de una estenosis arterial renal bilateral oculta o una reducción de moderada a grave del volumen.

En los pacientes con sospechas de hipertensión renovascular, se pueden emplear pruebas de detección como el escáner renal ampliado por enzima convertidora de la angiotensina, los estudios del flujo de dúplex Doppler y la angiografía por resonancia magnética. Aunque la angiografía de la

arteria renal sigue siendo el patrón oro para identificar la anatomía de la arteria renal, no se recomienda solamente para diagnóstico debido al riesgo asociado con el procedimiento. En el momento de la intervención, se realizará un arteriograma con el empleo de contraste limitado para confirmar la estenosis e identificar la anatomía de la arteria renal.

Genética de Hipertensión

La investigación de trastornos genéticos poco frecuentes que afectan la PA ha conducido a la identificación de anomalías genéticas asociadas a formas graves poco frecuentes de hipertensión, que abarcan el aldosteronismo remediable mediante mineralocorticoides, las deficiencias de 11- β -hidroxilasa y la 17 α -hidroxilasa, el síndrome de Liddle, el síndrome del exceso aparente de mineralocorticoides y el pseudohipoaldosteronismo tipo II.⁸² Las contribuciones individuales y de conjunto de estas mutaciones genéticas a los niveles de PA en la población general son, sin embargo, muy pequeñas. Los estudios de asociación genética han identificado polimorfismos en varios genes candidatos (por ejemplo, angiotensinógeno, α -adusina, los receptores adrenérgicos β y DA, la subunidad β -3 de las proteínas G) y los estudios de enlace genético han centrado su atención en varios sitios genómicos que pudieran albergar otros genes que contribuyen a la hipertensión primaria.⁸³⁻⁸⁵ Sin embargo, ninguna de estas anomalías genéticas ha demostrado, ni sola ni combinada, ser responsable de alguna porción aplicable de hipertensión en la población general.

Tratamiento

Índices de Control de la Presión Arterial

La hipertensión es el diagnóstico primario más frecuente en América (35 millones de visitas como diagnóstico primario).⁵ Los índices actuales de control (PAS <140 mmHg y PAD <90 mmHg), aunque no mejoran, siguen estando muy por debajo de la meta de las Personas Saludables del 50% (originalmente, ajustada como meta del año 2000 y que se extiende al 2010; Tabla 1). En la mayoría de los pacientes, reducir la PAS se ha hecho considerablemente más difícil que reducir la PAD. Aunque en gran parte de los pacientes que son hipertensos se puede alcanzar el control eficiente de la PA, la mayoría requerirá dos o más medicamentos antihipertensivos.^{28, 29, 86} Cuando no se indica modificar los estilos de vida ni tomar dosis adecuadas de medicamentos antihipertensivos o apropiadas combinaciones de medicamentos, puede producirse un control inadecuado de la PA.

Objetivos de la Terapia

El último objetivo de salud pública de la terapia antihipertensiva es reducir la morbilidad y la mortalidad de origen cardiovascular y renal. Como la mayoría de las personas con hipertensión,

especialmente las >50 años de edad, alcanzarán el objetivo de la PAD cuando el objetivo de la PAS se logre, la atención principal debe estar en alcanzar el objetivo de la PAS. El tratamiento de la PAS y de la PAD para alcanzar objetivos que son <140/90 mmHg está asociado con la disminución de las complicaciones de las enfermedades cardiovasculares.⁸⁷ En los pacientes con hipertensión y diabetes o nefropatía, el objetivo de la PA es <130/80 mmHg.^{88, 89}

Beneficios de la Reducción de la PA

En los ensayos clínicos, la terapia antihipertensiva se ha asociado con las reducciones de la incidencia de accidentes cerebrovasculares que promedian de un 35% a un 40%; el infarto de miocardio, 20% a 25% y la insuficiencia cardíaca, >50%.⁹⁰ Se estima que en pacientes con una hipertensión de fase 1 (PAS de 140 a 159 mmHg y/o PAD de 90 a 99 mmHg) y factores adicionales de riesgo cardiovascular, alcanzar una sostenida reducción de la PAS de 12 mmHg durante 10 años evitará 1 muerte por cada 11 pacientes tratados. En presencia de enfermedad cardiovascular o daño de un órgano específico, solamente 9 pacientes requirieron esta reducción de la PA para evitar 1 muerte.⁹¹

Modificaciones del Estilo de Vida

El hecho de que todas las personas adopten estilos saludables de vida es sumamente importante para evitar la PA alta y es una parte indispensable del tratamiento de los que padecen hipertensión.¹⁰ Perder unas 10 libras de peso (4.5 kilogramos) reduce la PA y/o evita la hipertensión en una gran cantidad de personas con sobrepeso, aunque lo ideal es mantener un peso corporal normal.^{92, 93} La PA también se beneficia cuando adoptamos el plan de Métodos Dietéticos para Detener la Hipertensión (DASH, por sus siglas en inglés),⁹⁴ el cual es una dieta rica en frutas, vegetales y productos de bajas calorías con un reducido contenido de colesterol, así como de grasas saturadas (modificación de toda la dieta). Tiene un alto contenido de potasio y calcio.⁹⁵ El sodio debe reducirse a no más de 100 mmol al día (2,4 g de sodio).⁹⁴⁻⁹⁶ Todo aquel que pueda debe realizar regularmente una actividad física aerobia como una caminata vigorosa al menos durante 30 minutos al día varias veces a la semana.^{97, 98} El consumo de alcohol debe limitarse a no más de 1 onza (30 mililitros) de etanol, el equivalente de dos tragos al día en la mayoría de los hombres y no más de 0.5 onzas de etanol (un trago) al día en las mujeres y las personas de poco peso. Un trago es 12 onzas de cerveza, 5 onzas de vino y 1.5 onzas de licor de 40% de volumen (Tabla 9).⁹⁹ La modificación de los estilos de vida reduce la PA, evita o retrasa la incidencia de la hipertensión, amplía la eficacia de los medicamentos antihipertensivos y reduce el riesgo cardiovascular. Por ejemplo, en algunos individuos, la dieta de 1 600 mg de sodio, según los Métodos Dietéticos para Detener la Hipertensión, tiene efectos en la PA similares a la terapia con un solo medicamento.⁹⁴ Las

combinaciones de 2 (o más) modificaciones del estilo de vida pueden lograr incluso mejores resultados.¹⁰⁰ Para una reducción total del riesgo cardiovascular, se le debe aconsejar a los pacientes que abandonen el hábito de fumar.

Tratamiento Farmacológico

Actualmente, existe gran cantidad de medicamentos para reducir la PA. Las Tablas 10 y 11 ofrecen una lista de los agentes antihipertensivos que se utilizan con más frecuencia, así como la dosis habitual y la frecuencia de administración.

TABLA 9. Modificaciones de los Estilos de Vida para Evitar y Tratar la Hipertensión*

Modificación	Recomendación	Reducción Aproximada de la PAS (Rango)†
Reducción del peso	Mantener peso corporal normal (índice de masa corporal 18.6-24.9 kg/m ²).	
Adoptar dieta DASH	Consumir una dieta rica en frutas, vegetales y productos lácteos con un contenido bajo de grasas saturadas.	8-14 mmHg ^{94, 95}
Reducción del sodio de la dieta	Reducir el consumo de sodio en la dieta a menos de 100 mmol al día (2.4 g de sodio o 6 g de cloruro de sodio).	2-8 mmHg ⁹⁴⁻⁹⁶
Actividad física	Comprometerse en una actividad física aeróbica regular como una caminata vigorosa (al menos 30 minutos al día, la mayor cantidad de días de la semana)	4-9 mmHg ^{97, 98}
Moderar consumo de alcohol	Limitar el consumo a no más de 2 tragos (es decir, 24 onzas de cerveza, 10 onzas de vino o 3 onzas de whisky) al día en la mayoría de los hombres y no más de 1 trago al día en las mujeres y personas de poco peso.	2-4 mmHg ⁹⁹
DASH indica Métodos Dietéticos para Detener la Hipertensión. *Para detener el riesgo cardiovascular, dejar de fumar. Los efectos de la implementación de estas modificaciones dependen de la dosis y el tiempo y podrían ser mayores en algunos individuos.		

Más de dos tercios de los hipertensos no se pueden controlar con un solo medicamento y requieren dos o más agentes hipertensivos seleccionados de las diferentes clases de medicamentos.^{28, 87, 101-103} Por ejemplo, en el Ensayo sobre el Tratamiento Antihipertensivo y de Reducción de los Lípidos para Evitar el Ataque cardíaco, el 60% de los que controlaron su PA a <140/90 mmHg recibieron dos o más agentes, y solamente el 30% del total controlaron su PA con un solo medicamento.²⁸ En los pacientes hipertensos con objetivos de PA más bajos o considerablemente elevados, puede que se necesiten 3 o más medicamentos antihipertensivos.

Desde el primer ensayo Cooperativo de VA publicado en 1967, los diuréticos del tipo tiazida han

sido la base de la terapia antihipertensiva en la mayoría de los ensayos de resultados controlados por placebo en los cuales la disminución de la PA ha reducido los eventos de enfermedad cardiovascular, incluyendo los accidentes cerebrovasculares, las coronariopatías y la insuficiencia cardíaca.¹⁰⁴⁻¹⁰⁸ Sin embargo, existen datos de ensayos clínicos excelentes que demuestran que esa disminución de la PA con otros tipos de medicamentos, incluyendo los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, los bloqueadores de los receptores de la angiotensina, los β -bloqueadores (BBs, por sus siglas en inglés) y los bloqueadores de los canales de calcio (CCBs, por sus siglas en inglés), también reduce las complicaciones de la hipertensión.^{90, 101, 102, 107, 109-112} Varios ensayos aleatorios controlados han demostrado la reducción de la enfermedad cardiovascular con beta bloqueadores, pero los beneficios son menos consistentes que con los diuréticos.^{107, 108} El estudio del Ensayo Europeo sobre Hipertensión Sistólica en la Tercera Edad (Syst-EUR) mostró reducciones significativas de los accidentes cerebrovasculares y todas las enfermedades cardiovasculares con el bloqueador de los canales de calcio de la dihidropiridina, la nitrendipina, en comparación con el placebo.¹¹³ El ensayo de Evaluación de la Prevención de los Resultados cardíacos (HOPE, por sus siglas en inglés), que no se limitó a individuos hipertensos, sino que incluyó un considerable subgrupo de hipertensos, mostró reducciones de varios eventos de enfermedad cardiovascular con el ramipril de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina en comparación con el placebo en individuos con enfermedad cardiovascular anterior o diabetes mellitus combinada con otro factor o factores de riesgo.¹¹⁰ El ensayo europeo sobre la reducción de los eventos cardíacos con perindopril en la cardiopatía isquémica estable (EUROPA, por sus siglas en inglés), en el que se añadió el perindopril a la terapia existente en pacientes con coronariopatía estable y sin insuficiencia cardíaca, también demostró la reducción de los eventos de enfermedad cardiovascular con los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.¹¹⁴

Desde 1998, se han concluido varios ensayos grandes que comparaban las clases más recientes de agentes, incluyendo los bloqueadores de los canales de calcio, los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, un bloqueador del receptor α_1 y un bloqueador del receptor de la angiotensina, con los diuréticos y/o beta bloqueadores más antiguos.^{101, 102, 109, 112, 115-118} La mayoría de estos estudios demostraron que las clases más recientes no eran ni superiores ni inferiores a las más antiguas. Una excepción fue el estudio de Intervención del Losartán para la Reducción Final de la Hipertensión (LIFE, por sus siglas en inglés), en el cual los eventos cardiovasculares habían disminuido en un 13% (debido a las diferencias de las tasas de accidentes cerebrovasculares, y no de las enfermedades cardiovasculares) con el losartán, un bloqueador del receptor de la angiotensina que con el atenolol, un beta bloqueador.¹⁰² Hasta ahora no ha habido ningún ensayo grande de resultados que compare un bloqueador del receptor de la angiotensina con un diurético. Todos estos ensayos juntos indican una protección cardiovascular mediante la reducción de la PA con

inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, los bloqueadores de los canales de calcio y los bloqueadores de los receptores de la angiotensina, ampliamente similar a la que se obtiene con los diuréticos del tipo tiazida y los beta bloqueadores, aunque algunos resultados específicos pudieran diferir entre las clases. No parece haber diferencias en los resultados sistemáticos entre los bloqueadores de los canales de calcio de la dihidropiridina y la nodihidropiridina en los ensayos de la morbilidad por hipertensión. Sobre la base de otros datos, no se recomiendan los bloqueadores de los canales de calcio de corta acción para el tratamiento de la hipertensión.

Fundamentación Lógica de la Recomendación de los Diuréticos del Tipo Tiazida como Agente Inicial Preferido

En los ensayos que comparan los diuréticos con otras clases de agentes antihipertensivos, los diuréticos no han sido superados virtualmente en la prevención de las complicaciones cardiovasculares de hipertensión. En el Ensayo sobre el Tratamiento Antihipertensivo y la Reducción de los Lípidos para Evitar el Ataque cardíaco (ALLHAT, por sus siglas en inglés), que incluyó más de 40 000 individuos hipertensos,¹⁰⁹ no hubo ninguna diferencia en el resultado o mortalidad por enfermedad cardiovascular primaria entre la clortalidona diurética del tipo tiazida, el lisinopril, inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina o la amlodipina, bloqueador de los canales de calcio. La incidencia de accidentes cerebrovasculares fue mayor con el lisinopril que con la clortalidona, pero estas diferencias estuvieron presente principalmente en los negros, que también tuvieron menos reducción de la presión arterial con el lisinopril que con los diuréticos. La incidencia de insuficiencia cardíaca fue mayor en los individuos tratados con un bloqueador de los canales de calcio y con un inhibidor de la enzima que convierte la angiotensina en comparación con los que recibieron diuréticos, tanto negros como blancos. En el Segundo Estudio Nacional Australiano sobre la Presión Arterial (ANBP2), el cual comparó los efectos de un régimen basado en un inhibidor de la enzima que convierte la angiotensina con una terapia basada en diuréticos en 6000 individuos hipertensos blancos, los resultados cardiovasculares eran menores en el grupo del inhibidor de la enzima que convierte la angiotensina, con un efecto favorable aparente solamente en hombres.¹¹² Los datos de los resultados cardiovasculares que comparan el bloqueador del receptor de la angiotensina con otros agentes son limitados.

TABLA 10. Medicamentos Antihipertensivos Orales

Clase	Medicamento (Nombre comercial)	Rango de la Dosis, mg/d	Frecuencia Usual, Diaria Usual*
Diuréticos de tiazida	Clorotiazida (Diuril)	125–500	1-2

	Clortalidona (genérico)	12.5–25	1
	Hidroclorotiazida (Microzide, HydroDIURIL†)	12.5–50	1
	Polítiazida (Renese)	2–4	1
	Indapamida (Lozol†)	1.25–2.5	1
	Metolazona (Mykrox)	0.5–1.0	1
	Metolazone (Zaroxolyn)	2.5–5	1
Diuréticos de asa			
	Bumetanida (Bumex†)	0.5–2	2
	Furosemida (Lasix†)	20–80	2
	Torseמידا (Demadex†)	2.5–10	1
Diuréticos ahorradores de potasio			
	Amilorida (Midamor†)	5–10	1–2
	Triamtereno (Dyrenium)	50–100	1–2
Bloqueadores del receptor de la aldosterona			
	Eplerenona (Inspra)	0–100	1
	Espironolactona (Aldactone†)	25–50	1
Beta bloqueadores			
	Atenolol (Tenormin†)	25–100	1
	Betaxolol (Kerlone†)	5–20	1
	Bisoprolol (Zebeta†)	2.5–10	1
	Metoprolol (Lopressor†)	50–100	1–2
	Metoprolol venta extendida (Toprol XL)	50–100	1
	Nadolol (Corgard†)	40–120	1
	Propranolol (Inderal†)	40–160	2
	Propranolol de larga acción (Inderal LA†)	60–180	1
	Timolol (Blocadren†)	20–40	2
Beta bloqueadores con actividad simpatomimética intrínseca			
	Acebutolol (Sectral†)	200–800	2
	Penbutolol (Levatol)	10–40	1
	Pindolol (genérico)	10–40	2
Combinación de alfa y beta bloqueadores			
	Carvedilol (Coreg)	12.5–50	2
	Labetalol (Normodyne, Trandate†)	200–800	2
Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina			
	Benazepril (Lotensin†)	10–40	1
	Captopril (Capoten†)	25–100	2
	Enalapril (Vasotec†)	5–40	1–2
	Fosinopril (Monopril)	10–40	1
	Lisinopril (Prinivil, Zestril†)	10–40	1
	Moexipril (Univasc)	7.5–30	1
	Perindopril (Aceon)	4–8	1
	Quinapril (Accupril)	10–80	1
	Ramipril (Altace)	2.5–20	1
	Trandolapril (Mavik)	1–4	1
Antagonistas de la angiotensina II			
	Candesartán (Atacand)	8–32	1
	Eprosartán (Teveten)	400–800	1–2
	Irbesartán (Avapro)	150–300	1
	Losartán (Cozaar)	25–100	1–2
	Olmesartán (Benicar)	20–40	1
	Telmisartán (Micardis)	20–80	1
	Valsartán (Diovan)	80–320	1–2

Bloqueadores de los canales de calcio-No dihidropiridinas

Diltiazem venta extendida (Cardizem CD, Dilacor XR, Tiazac†)	180–420	1
Diltiazem venta extendida (Cardizem LA)	120–540	1
Verapamil venta inmediata (Calan, Isoptin†)	80–320	2
Verapamil de larga acción (Calan SR, Isoptin SR†)	120–480	1-2
Verapamil (Coer, Covera HS, Verelan PM)	120–360	1

Bloqueadores de los canales de calcio-Dihidropiridinas

Amlodipina (Norvasc)	2.5–10	1
Felodipina (Plendil)	2.5–20	1
Isradipina (Dynacirc CR)	2.5–10	2
Nicardipina venta sostenida (Cardene SR)	60–120	2
Nifedipina de larga acción (Adalat CC, Procardia XL)	30–60	1
Nisoldipina (Sular)	10–40	1

Bloqueadores alfa 1

Doxazosina (Cardura)	1–16	1
Prazosina (Minipress†)	2–20	2-3
Terazosina (Hytrin)	1–20	1-2

Agonistas centrales alfa 2 y otros medicamentos que actúan centralmente

Clonidina (Catapres†)	0.1–0.8	2
Parches de clonidina (Catapres-TTS)	0.1–0.3	1 semanal
Methyldopa (Aldomet†)	250–1 000	2
Reserpina (genérico)	0.1–0.25	1
Guanfacina (Tenex†)	0.5–2	1

Vasodilatadores directos

Hidralazina (Apresoline†)	25–100	2
Minoxidil (Loniten†)	2.5–80	1-2

Fuente: *Physicians' Desk Reference*. 57th ed. Montvale, NJ: Thomson PDR; 2003.

*En algunos pacientes tratados una vez al día, el efecto antihipertensivo puede disminuir hacia el final del intervalo de dosificación (a través del efecto). La PA debe medirse justo antes de la dosificación para determinar si se ha obtenido un control satisfactorio de la PA. En consecuencia, puede que sea necesario considerar el aumento de la dosificación o de la frecuencia. Estas dosis pueden variar a partir de las que están relacionadas en la 57 edición de *Physician's Desk Reference*.

†Disponible ahora o pronto estará a disposición en preparados genéricos.

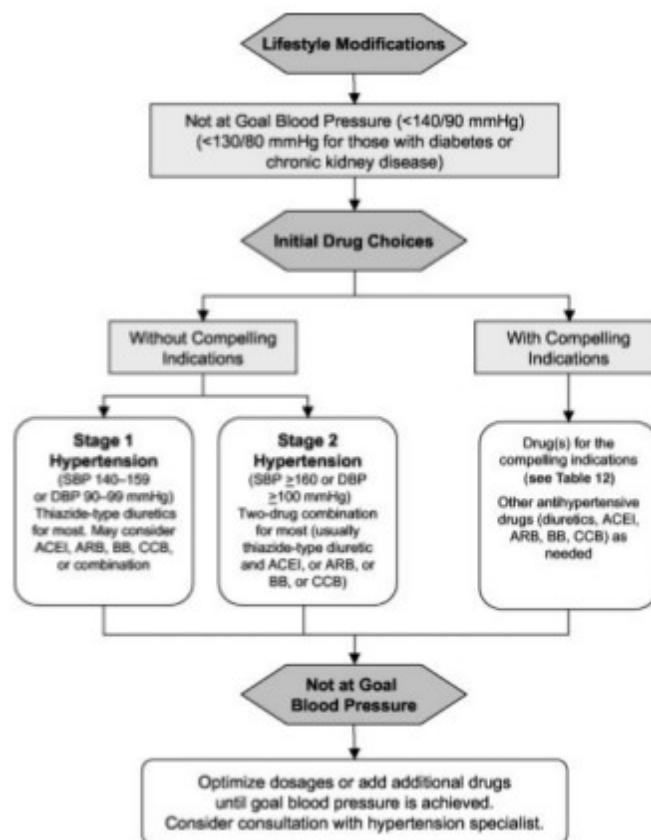


Figura 16. Algoritmo para el tratamiento de la hipertensión.

Los datos de los ensayos clínicos indican que los diuréticos son por lo general bien tolerados.^{103,}

¹⁰⁹ Las dosis de diuréticos tipo tiazida que se utilizaron con éxito en los ensayos de morbilidad de los diuréticos de baja dosis eran por lo general equivalentes de 25 a 50 mg de hidroclorotiazida o de 12.5 a 25 mg de clortalidona, aunque la terapia pudiera iniciarse con dosis más bajas y titularse con estas dosis si se toleran. Se ha demostrado que las dosis más altas han aportado poca eficacia antihipertensiva adicional, pero se asocian más a la hipocalcemia y a otros efectos adversos.¹¹⁹⁻¹²²

El ácido úrico se incrementará en muchos pacientes que reciben un diurético, pero la aparición de la gota es poco frecuente con dosificaciones ≤ 50 mg/d de hidroclorotiazida o ≤ 25 mg de clortalidona. Algunos informes han descrito un incremento de la disfunción sexual cuando se utilizan los diuréticos de tiazida, particularmente en altas dosis. En el Estudio del Tratamiento de la Hipertensión Mediana (TOMHS, por sus siglas en inglés), los participantes aleatorizados para la clortalidona informaron una incidencia significativamente más alta de los problemas de erección durante los 24 meses del estudio; sin embargo, la tasa de incidencia a los 48 meses fue similar a la del placebo.¹²³ El estudio Cooperativo de VA no documentó una diferencia significativa de la

aparición de la disfunción sexual con el empleo de diuréticos comparados con otros medicamentos antihipertensivos¹⁰³ (véase la sección Disfunción Eréctil). Con los diuréticos pueden producirse efectos metabólicos adversos. En el Ensayo sobre el Tratamiento Antihipertensivo y de Reducción de los Lípidos para Evitar el Ataque cardíaco, la incidencia de diabetes después de 4 años de terapia fue de 11.8% con la terapia de clortalidona, de 9.6% con la amlodipina y de 8.1% con el lisinopril. Sin embargo, estas diferencias no se traducen en menos eventos cardiovasculares en el grupo del inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina o en el del bloqueador de los canales de calcio.¹⁰⁹ Los que ya eran diabéticos tenían menos eventos cardiovasculares en el grupo del diurético que con el tratamiento del inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina. Los ensayos de más de 1 año de duración que utilizan dosis pequeñas de diuréticos no han demostrado el incremento del colesterol en sangre en los pacientes tratados con diuréticos.^{124, 125} En el Ensayo sobre el Tratamiento Antihipertensivo y de Reducción de los Lípidos para Evitar el Ataque cardíaco, el colesterol sérico no se incrementó desde la línea base en ninguno de los grupos, pero fue 1.6 mg/dL más bajo en el grupo del bloqueador de los canales de calcio y 2.2 mg/dL más bajo en el grupo del inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina que en los pacientes tratados con diuréticos.¹⁰⁹ La hipocalemia inducida por tiazida podría contribuir al incremento de la ectopia ventricular y de una posible muerte súbita, en particular con altas dosis de tiazidas en ausencia de un agente carente de potasio.¹²¹ En el ensayo Hipertensión Sistólica en el Programa del Adulto Mayor (SHEP, por sus siglas en inglés), los beneficios positivos de la terapia con diuréticos no fueron aparentes cuando los niveles de potasio en el suero estaban por debajo de los 3.5 mmol/L.¹²⁶ Sin embargo, otros estudios no han demostrado el incremento de la ectopia ventricular como resultado de la terapia con diuréticos.¹²⁷ A pesar de los posibles efectos metabólicos adversos, con el control de las pruebas de laboratorio, los diuréticos de tipo tiazida son efectivos y relativamente seguros en el tratamiento de la hipertensión.

Los diuréticos de tiazida son más baratos que otros medicamentos antihipertensivos, aunque al igual que otros miembros de otras clases de medicamentos están cada vez más disponibles en forma genérica, su costo se ha reducido. A pesar de los diferentes beneficios de los diuréticos, estos siguen siendo subutilizados.¹²⁸

Para Lograr el Control de la Presión Arterial en Pacientes Individuales

El algoritmo para el tratamiento de los pacientes hipertensos se muestra en la Figura 16. La terapia comienza con una modificación del estilo de vida, y si el objetivo de la PA no se logra, se deben utilizar diuréticos del tipo tiazida como terapia inicial en la mayoría de los pacientes, ya solo ya en combinación con uno de otra clase (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, bloqueadores de los receptores de la angiotensina, beta bloqueadores, bloqueadores de los canales

de calcio) que también se ha visto que reducen una o más complicaciones de la hipertensión en los ensayos aleatorios controlados de resultados. Se recomienda la selección de uno de estos otros agentes como terapia inicial cuando no se puede utilizar un diurético o cuando hay que una indicación convincente que requiere el uso de un medicamento específico, tal como se relaciona en la Tabla 12. Si el medicamento inicial seleccionado no es tolerado o está contraindicado, entonces el medicamento de una de las otras clases que ha demostrado reducir los eventos cardiovasculares debe ser sustituido.

Tabla 11. Combinación de Medicamentos para la Hipertensión

Tipo de Combinación	Combinación de Dosis Fija, mg*	Nombre Comercial
Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y bloqueadores de los canales de calcio		
	Amlodipina-hidrocluro de benazepril (2.5/10, 5/10, 5/20, 10/20)	Lotrel Lexxel
	Enalapril-felodipina (5/5)	Tarka
	Trandolapril-verapamil (2/180, 1/240, 2/240, 4/240)	
Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y diuréticos		
	Benazepril-hidroclorotiazida (5/6.25, 10/12.5, 20/12.5, 20/25)	Lotensin HCT
	Captopril-hidroclorotiazida (25/15, 25/25, 50/15, 50/25)	Capozide
	Enalapril-hidroclorotiazida (5/12.5, 10/25)	Vaseretic
	Fosinopril-hidroclorotiazida (10/12.5, 20/12.5)	Monopril/HCT
	Lisinopril-hidroclorotiazida (10/12.5, 20/12.5, 20/25)	Prinzide, Zestoretic
	Moexipril-hidroclorotiazida (7.5/12.5, 15/25)	Uniretic
	Quinapril-hidroclorotiazida (10/12.5, 20/12.5, 20/25)	Accuretic
Bloqueadores de los receptores de la angiotensina y diuréticos		
	Candesartán-hidroclorotiazida (16/12.5, 32/12.5)	Atacand HCT
	Eprosartán-hidroclorotiazida (600/12.5, 600/25)	Teveten-HCT
	Irbesartán-hidroclorotiazida (150/12.5, 300/12.5)	Avalide
	Losartán-hidroclorotiazida (50/12.5, 100/25)	Hyzaar
	Olmesartán medoxomil-hidroclorotiazida (20/12.5, 40/12.5, 40/25)	Benicar HCT
	Telmisartán-hidroclorotiazida (40/12.5, 80/12.5)	Micardis-HCT
	Valsartán-hidroclorotiazida (80/12.5, 160/12.5, 160/25)	Diovan-HCT
Beta bloqueadores y diuréticos		
	Atenolol-clortalidona (50/25, 100/25)	Tenoretic
	Bisoprolol-hidroclorotiazida (2.5/6.25, 5/6.25, 10/6.25)	Ziac
	Metoprolol-hidroclorotiazida (50/25, 100/25)	

Nadolol-bendroflumetiazida (40/5, 80/5)	Lopressor HCT
Propranolol LA-hidroclorotiazida (40/25, 80/25)	Corzide
Timolol-hidroclorotiazida (10/25)	Inderide LA
	Timolide
Medicamentos que actúan centralmente y diuréticos	
Metildopa-hidroclorotiazida (250/15, 250/25, 500/30, 500/50)	Aldoril
Reserpina-clortalidona (0.125/25, 0.25/50)	Demi-Regroton, Regroton
Reserpina-clorotiazida (0.125/250, 0.25/500)	Diupres
Reserpina-hidroclorotiazida (0.125/25, 0.125/50)	Hydropres
Diurético y diurético	
Amilorida-hidroclorotiazida (5/50)	Moduretic
Espironolactona-hidroclorotiazida (25/25, 50/50)	Aldactazide
Triamtereno-hidroclorotiazida (37.5/25, 75/50)	Dyazide, Maxzide

*Algunas combinaciones de medicamentos están disponibles en múltiples dosis fijas. Cada dosis de medicamento se reporta en miligramos.

Como la mayoría de los pacientes hipertensos requerirán 2 o más medicamentos antihipertensivos para lograr sus objetivos de PA, se debe iniciar la adición de un segundo medicamento de una clase diferente cuando el uso de un solo agente en dosis adecuadas no logra el objetivo. Cuando la PA es más de 20 mmHg por encima del objetivo sistólico o 10 mmHg por encima del objetivo diastólico, se debe iniciar la terapia con 2 medicamentos, ya con prescripciones separadas ya en combinaciones de dosis fija (Figura 16).¹²⁹

El inicio de la terapia con más de un medicamento incrementa la probabilidad de alcanzar el objetivo de PA de forma más oportuna. El empleo de combinaciones de múltiples medicamentos proporciona por lo general una disminución mayor de la PA con dosis más bajas de los agentes que las componen, lo que provoca menos efectos adversos.^{129, 130}

El uso de combinaciones a dosis fijas puede que sea más conveniente, simplifique el régimen del tratamiento y cueste menos que los componentes que se prescriben por separado. Se debe tener en cuenta el empleo de medicamentos genéricos para reducir los costos de la prescripción, y el costo de una prescripción de múltiples medicamentos por separado que están disponibles de forma genérica puede que sea menor que las combinaciones no genéricas y a dosis fija. La dosis de inicio de la mayoría de las combinaciones a dosis fija está por lo general por debajo de las dosis utilizadas en los ensayos clínicos de resultados, y las dosis de estos agentes se deben titular por encima para

alcanzar el objetivo de la PA antes de añadir otros medicamentos. Sin embargo, se advierte que hay que tener cuidado al iniciar una terapia con múltiples agentes, particularmente en algunas personas de la tercera edad y en las que tienen riesgo de hipotensión ortostática, como por ejemplo los diabéticos con disfunción autosómica.

Seguimiento y Control

Una vez que se inicia la terapia con medicamentos antihipertensivos, la mayoría de los pacientes deben retornar al seguimiento y ajustar los medicamentos a intervalos mensuales o menos hasta que se alcance el objetivo de PA. Los pacientes con una hipertensión de fase 2 o complicados con condiciones comórbidas tendrán que asistir a consulta con más frecuencia. El potasio en suero y la creatinina deben ser controlados al menos de 1 a 2 veces al año. Después de haber alcanzado el objetivo y estabilizado la PA, las consultas pueden ser por lo general cada 3 - 6 meses. Las comorbilidades como la insuficiencia cardíaca y enfermedades asociadas como la diabetes, y la necesidad de las pruebas de laboratorio, influyen en la frecuencia de las consultas. Se deben controlar y tratar otros factores de riesgo cardiovascular para obtener sus respectivos objetivos, y se debe promover con fuerza el cese del hábito de fumar. Se debe tener en cuenta la terapia de aspirina de baja dosis solo cuando la PA esté controlada, debido al incremento del riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico cuando la hipertensión no está controlada.¹³¹

TABLA 12. Base en Estudios y Guías Clínicas para las Indicaciones Urgentes por Clase Individual de Medicamento

Indicación Urgente*	Medicamentos Recomendados						Base en Ensayos Clínicos†
	Diurético	BB	IECA	BRA	BCC	ANT Aldo	
Insuficiencia cardíaca	●	●	●	●		●	ACC/AHA Heart Failure Guideline, ¹³² MERIT-HF, ¹³³ COPERNICUS, ¹³⁴ CIBIS, ¹³⁵ SOLVD, ¹³⁶ AIRE, ¹³⁷ TRACE, ¹³⁸ ValHEFT, ¹³⁹ RALES ¹⁴⁰ CHARM ¹⁴¹
Después de un infarto de miocardio		●	●			●	RALES ¹⁴⁰ CHARM ¹⁴¹
Alto riesgo de enfermedad coronaria	●	●	●		●		ACC/AHA Post-MI Guideline, ¹⁴² BHAT, ¹⁴³ SAVE ¹⁴⁴ Capricorn, ¹⁴⁵ EPHEBUS ¹⁴⁶
Diabetes	●	●	●	●	●		
Enf. renal crónica			●	●			ALLHAT, ¹⁰⁹ HOPE, ¹¹⁰ ANBP2, ¹¹² LIFE, ¹⁰² CONVINCENCE, ¹⁰¹ EUROPA, ¹¹⁴ INVEST ¹⁴⁷
Prevención de accidentes cerebrovasculares recurrentes	●		●				NKF-ADA Guideline, ^{88,89} UKPDS, ¹⁴⁸ ALLHAT ¹⁰⁹ NKF Guideline, ⁸⁹ Captopril Trial, ¹⁴⁹

							RENAAL, ¹⁵⁰ IDNT, ¹⁵¹ REIN, ¹⁵² AASK ¹⁵³
							PROGRESS ¹¹¹

BB indica beta bloqueador; IECA, inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; BRA, bloqueador de los receptores de la angiotensina; BCC, bloqueador de los canales de calcio; ANT Aldo, antagonista de la aldosterona.
*Las indicaciones urgentes de medicamentos antihipertensivos se basan en los beneficios de los estudios de resultados o de las guías clínicas existentes; la indicación urgente se trata conjuntamente con la PA.
†
Las condiciones en las que los ensayos clínicos demuestran el beneficio de clases específicas de medicamentos antihipertensivos que se utilizaron como parte de un régimen antihipertensivo para lograr el objetivo de PA al poner a prueba los resultados.

Situaciones Especiales en el Tratamiento de la Hipertensión

Indicaciones Urgentes

La hipertensión puede estar asociada con otras condiciones donde está la indicación urgente de emplear un tratamiento particular basado en los datos de los ensayos clínicos que demuestran los beneficios de esta terapia en la historia natural de la condición asociada (Tabla 12). Las indicaciones urgentes de utilizar una terapia específica abarcan las condiciones de alto riesgo que pueden ser secuelas directas de la hipertensión (insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, nefropatía crónica, accidente cerebrovascular recurrente) o estar asociadas con frecuencia con la hipertensión (la diabetes, alto riesgo de coronariopatía). Las decisiones terapéuticas en cada individuo deben ser dirigidas tanto a la indicación urgente como a la reducción de la PA.

La ausencia de una indicación positiva puede significar falta de información sobre una clase de medicamento en particular. Por ejemplo, en el accidente cerebrovascular recurrente, no hay ningún estudio que haya empleado bloqueadores de los canales de calcio o bloqueadores de los receptores de la angiotensina. Las diferentes fases de las condiciones pueden dictar diferentes estrategias. En el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, se recomiendan los diuréticos de tipo tiazida para reducir la incidencia de la insuficiencia cardíaca, pero no para prolongar la supervivencia a los individuos que ya padecen la condición. Además, el uso extendido de la terapia de combinación en los ensayos clínicos confunde la interpretación de los efectos de los medicamentos por separado. En los experimentos para el Estudio sobre la Protección del Perindopril contra los Accidentes Cerebrovasculares Recurrentes (PROGRESS, por sus siglas en inglés), la tasa de accidente cerebrovascular recurrente se redujo solamente cuando se añadió un diurético del tipo tiazida a la terapia de fondo con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina.

Cardiopatía Isquémica

Los pacientes hipertensos están en riesgo creciente de infarto de miocardio (MI, por sus siglas en

inglés) u otros eventos coronarios importantes y puede que estén en riesgo de muerte después de un infarto agudo de miocardio. El suministro de oxígeno del miocardio en los hipertensos puede estar limitado por una enfermedad de la arteria coronaria (CAD, por sus siglas en inglés) aunque la demanda de oxígeno del miocardio es a veces mayor debido al incremento de la impedancia en la hipertrofia ventricular izquierda (LVH, por sus siglas en inglés).¹⁵⁴ La disminución tanto de la PAS como de la PAD reduce la isquemia y evita los eventos cardiovasculares en pacientes con coronariopatía, en parte al reducir la demanda de oxígeno del miocardio. Una advertencia con respecto al tratamiento antihipertensivo en pacientes con coronariopatía es el hallazgo en algunos estudios de un incremento aparente del riesgo coronario a niveles bajos de PAD. Por ejemplo, en el estudio de la Hipertensión Sistólica para el Programa del Adulto Mayor, la disminución de la PAD a <55 o 60 mmHg se asoció con el incremento de los eventos cardiovasculares, incluyendo el infarto de miocardio.¹⁵⁵ No se ha observado ningún incremento similar de los eventos coronarios (una curva en forma de J) con la PAS. Los pacientes con una enfermedad de la arteria coronaria oclusiva y/o hipertrofia ventricular izquierda se colocan en riesgo de eventos coronarios si la PAD es baja. Sin embargo, en su conjunto, se evitan muchos más eventos de lo que se causan si la PA se trata de forma agresiva.

Angina Estable e Isquemia Silenciosa

La terapia está dirigida a evitar el infarto de miocardio y la muerte, así como reducir los síntomas de angina y la aparición de una isquemia. A menos que esté contraindicada, la terapia farmacológica se debe iniciar con un beta bloqueador.^{142, 156} Los beta bloqueadores reducirán la PA, reducen los síntomas de la angina, mejoran la tasa de mortalidad y reducen el caudal cardíaco, el ritmo cardíaco y la conducción arteriovenosa. La disminución de la inotropía y el ritmo cardíaco reducen la demanda de oxígeno del miocardio. El tratamiento debe también incluir el cese del hábito de fumar, el tratamiento de la diabetes, la reducción de los lípidos, los agentes antiplaquetarios, el ejercicio físico y la pérdida de peso en los pacientes obesos.

Si la terapia solamente con beta bloqueadores no controla la angina y la PA o si se contraindican los beta bloqueadores, como sucede en presencia de una enfermedad aérea reactiva severa, una enfermedad arterial periférica severa, un bloqueo arteriovenoso de alto grado o un síndrome del seno enfermo, se pueden emplear bloqueadores de los canales de calcio de larga acción, ya del tipo dihidropiridina ya del tipo no dihidropiridina. Los bloqueadores de los canales de calcio disminuyen la resistencia periférica total, que provoca la reducción de la PA y de la tensión de la pared. Los bloqueadores de los canales de calcio también disminuyen la resistencia coronaria e intensifican la perfusión coronaria estenótica posterior. Los bloqueadores de los canales de calcio de la no dihidropiridina también pueden reducir el ritmo cardíaco, pero cuando se combinan con un beta

bloqueador, pueden provocar una bradicardia severa o altos grados de bloqueo cardíaco. Por lo tanto, se prefieren los bloqueadores de los canales de calcio de la dihidropiridina de larga acción en la terapia de combinación con los beta bloqueadores. Si la angina o PA no se ha controlado aún con este régimen de dos medicamentos, se pueden agregar nitratos, pero estos deben utilizarse con cuidado en pacientes que toman inhibidores de la fosfodiesterasa-5 como el sildenafil. Los bloqueadores de los canales de calcio de la dihidropiridina de corta acción deben utilizarse debido a que es posible que incremente la mortalidad, particularmente en el marco de un infarto agudo de miocardio.

Insuficiencia cardíaca

El síndrome de insuficiencia cardíaca se produce cuando el corazón es incapaz de mantener un flujo suficiente para acomodar la perfusión tisular y los requerimientos metabólicos. De un 40% a un 50% de los pacientes con síntomas de insuficiencia cardíaca pueden haber preservado la función sistólica. Lo más probable es que estos pacientes tengan hipertensión, hipertrofia ventricular izquierda y disfunción diastólica aislada y que sean mujeres.^{141, 157} Varios sistemas neurohormonales, especialmente el sistema de la renina-angiotensina-aldosterona y el sistema nervioso simpático, pueden activarse en respuesta al mal funcionamiento del ventrículo izquierdo, pero esta activación puede provocar una remodelación ventricular anormal, además de un alargamiento del ventrículo izquierdo, y la reducción de la contractibilidad cardíaca. La inexorable progresión a fases más graves del mal funcionamiento del ventrículo izquierdo se puede reducir de forma significativa mediante una eficaz terapia con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, los beta bloqueadores y los diuréticos.

La hipertensión precede al desarrollo de insuficiencia cardíaca en aproximadamente el 90% de los pacientes e incrementa el riesgo de insuficiencia cardíaca de 2 a 3 veces. La hipertensión es especialmente importante en la insuficiencia cardíaca que afecta a los afroamericanos y a las personas de la tercera edad. La enfermedad de la arteria coronaria es la causa de la insuficiencia cardíaca en aproximadamente las dos terceras partes de los pacientes que la padecen en los Estados Unidos. La verdadera incidencia de la insuficiencia cardíaca no ha cambiado en hombres y ha declinado entre las mujeres durante los últimos 50 años.¹⁵⁸ Sin embargo, las tasas de hospitalización por insuficiencia cardíaca se ha duplicado más en los últimos 20 años¹⁵⁹ debido al mejoramiento de la terapia lo que redundará en el incremento de la esperanza de vida. La insuficiencia cardíaca probablemente se hará incluso más frecuente en el futuro en la medida que nuestra población envejezca.

La terapia óptima para la insuficiencia cardíaca puede requerir el uso de programas especializados para el tratamiento de esta enfermedad y la utilización de varios profesionales de la

salud para reforzar las recomendaciones de tratamiento. Las directivas del Colegio Norteamericano de Cardiología/la Asociación Norteamericana del Corazón (ACC/AHA, por sus siglas en inglés, respectivamente) ya están disponibles para tratar la insuficiencia cardíaca.¹³² En el grupo de la fase A (clase I de la Asociación Neoyorquina del Corazón [NYHA]), los que están en alto riesgo de contraer una insuficiencia cardíaca, pero no presentan síntomas clínicos demostrables o mal funcionamiento del ventrículo izquierdo, el tratamiento debe incluir una exhaustiva gestión del factor de riesgo para controlar la PA, la hipercolesterolemia y la hiperglicemia. Puede que los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina sean los adecuados, debido a sus efectos beneficiosos sobre la mortalidad en pacientes en alto riesgo de enfermedad cardiovascular.^{110, 114} El estudio sobre el Tratamiento Antihipertensivo y la Reducción de los Lípidos para Evitar el Ataque cardíaco también ha indicado que la terapia con los diuréticos de tiazida es útil para evitar la progresión de la enfermedad.¹⁰⁹ En la fase B de la insuficiencia cardíaca (clase I de la NYHA) que se define como la presencia de una función reducida del ventrículo izquierdo (fracción de eyección [EF] $\leq 40\%$) en individuos de algún modo asintomáticos, se recomienda el uso de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y los beta bloqueadores. Los pacientes de la fase C (clase II-III de la NYHA) evidencian un mal funcionamiento del ventrículo izquierdo y síntomas evidentes, y en estos individuos, también se indican los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y los beta bloqueadores. Los antagonistas de la aldosterona también pueden ser de valor en esta situación.¹⁴⁰ Los diuréticos de asa a veces son necesarios para controlar la retención de volumen. Sin embargo, no existe ninguna prueba de que los diuréticos evitan la progresión de la enfermedad, y los diuréticos también pueden incrementar los niveles de la creatinina sérica cuando se utilizan en exceso. Los pacientes con la fase D (clase IV de la NYHA) de la insuficiencia cardíaca pueden requerir una atención avanzada, como medicamentos inotrópicos, desfibriladores implantables, marcapasos biventriculares, dispositivos mecánicos o trasplante, además del tratamiento descrito anteriormente en los pacientes de la fase C.

La insuficiencia cardíaca es una “indicación convincente” para el uso de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. Existen abundantes pruebas que justifican su uso en todas las fases de la insuficiencia cardíaca (Tabla 12). En los pacientes que no toleran los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, se pueden utilizar los bloqueadores de los receptores de la angiotensina. En la insuficiencia cardíaca, también se recomiendan los beta bloqueadores ya que los estudios clínicos han demostrado una disminución de la morbilidad y la mortalidad y un mejoramiento de los síntomas de la insuficiencia cardíaca (Tabla 12).

Los antagonistas de la aldosterona pueden ofrecer un beneficio adicional en los pacientes con una disfunción severa del ventrículo izquierdo, por lo general en la fase C tardía (clase III-IV de la NYHA). En el Estudio Aleatorio de Evaluación de la Aldactona (RALES, por sus siglas en inglés),

la espironolactona de baja dosis (de 12.5 a 25 mg al día), cuando se agrega a la terapia estándar, redujo la mortalidad en un 34%.¹⁴⁰ En el Estudio de Eficacia y Supervivencia gracias a la Eplerenona en la Insuficiencia cardíaca después de un Infarto Agudo de Miocardio (EPHESUS, por sus siglas en inglés), la eplerenona redujo la mortalidad en un 15% en los pacientes que tuvieron un infarto de miocardio reciente con una insuficiencia del ventrículo izquierdo $\leq 40\%$, un 90% de los que tenían síntomas de insuficiencia cardíaca.¹⁴⁰ Los antagonistas de la aldosterona pueden provocar riesgo de hipercalemia, incluso en bajas dosis (especialmente cuando la mayoría de los pacientes también toman inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o bloqueadores de los receptores de la angiotensina), pero su incidencia puede disminuir si la terapia se limita a los pacientes con una creatinina sérica < 2.5 mg/dL y un minucioso control del potasio sérico.

Los objetivos de PA en la insuficiencia cardíaca no se han determinado claramente, pero la disminución de la presión arterial sistólica es prácticamente igual de beneficiosa. En la mayoría de los ensayos exitosos, la presión arterial sistólica se redujo a un rango de 110 a 130 mmHg. Un ensayo demostró los beneficios del beta-bloqueo en pacientes con una PAS > 85 mmHg,¹³⁴ lo que indica que una PA muy baja (por ejemplo, PAS < 100 mmHg) puede que sea preferible en algunos pacientes con insuficiencia cardíaca.

La digoxina se continúa utilizando en la insuficiencia cardíaca a pesar de los resultados clínicos contradictorios. En el ensayo del Grupo de Investigación de la Digitalina (DIG, por sus siglas en inglés), no se redujo la mortalidad en los pacientes de la clase II-III de la NYHA que tomaban inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y diuréticos, pero se redujeron los síntomas y las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca.¹⁶⁰

Diabetes e Hipertensión

La combinación de la prevalencia sin ajustar de la diabetes total y el daño de la glucosa en ayunas de los que tienen más de 20 años de edad es del 14.4% y es la principal causa de ceguera, nefropatía de fase final y las amputaciones no traumáticas.¹⁶¹⁻¹⁶⁵ La diabetes de tipo 2 constituye más del 90% de diabetes en los Estados Unidos y se asocia con una probabilidad del 70% al 80% de muerte prematura por enfermedad cardiovascular y accidente cerebrovascular.¹⁶⁶⁻¹⁷⁰ La coincidencia de la hipertensión y la diabetes aumenta en la población; la hipertensión es desproporcionadamente mayor en los diabéticos,¹⁷¹ mientras que las personas con una PA elevada tienen 2.5 veces más probabilidad de desarrollar una diabetes en 5 años.^{172, 173} La ausencia frecuente de un “descenso” nocturno normal de la PA en los diabéticos se relaciona con otros sustitutos de la enfermedad cardiovascular como la hipertrofia ventricular izquierda y la microalbuminuria.¹⁷¹

La coexistencia de la hipertensión en la diabetes es particularmente perniciosa debido al fuerte vínculo de las 2 condiciones con la enfermedad cardiovascular,^{168, 169} los accidentes

cerebrovasculares,^{87, 109, 110, 168, 169, 174-176} la progresión de la nefropatía,^{165, 175, 177, 178} y la retinopatía diabética.¹⁷⁹ El Estudio Prospectivo sobre la Diabetes en el Reino Unido (UKPDS, por sus siglas en inglés)¹⁷⁴ demostró que cada disminución de la PA en 10 mmHg estaba asociada a la reducción promedio de la tasa de mortalidad relacionada con la diabetes del 15%; el infarto de miocardio, el 11% y las complicaciones microvasculares de la retinopatía o la nefropatía, el 13%. Los ensayos aleatorios controlados que han incluido grandes poblaciones de diabéticos, incluyendo el UKPDS, el Tratamiento Óptimo de la Hipertensión (HOT, por sus siglas en inglés), el SHEP, el Syst-EUR,⁶⁷ el Estudio de HOPE,¹¹⁰ la Intervención del Losartán para la Reducción Final de la Hipertensión (LIFE, por sus siglas en inglés) y el Ensayo sobre el Tratamiento Antihipertensivo y de Reducción de los Lípidos para Evitar el Ataque cardíaco, han demostrado que el control adecuado de la PA mejora los resultados cardiovasculares, especialmente los accidentes cerebrovasculares, cuando se alcanzan los objetivos de la PA agresiva.^{87, 88, 109, 164, 175, 180}

La microalbuminuria (de 30 a 300 mg/d) está asociada al incremento del riesgo cardiovascular en los diabéticos y otros pacientes en alto riesgo.^{67, 181} La albuminuria evidente (>300 mg/d o >200 mg/g de creatinina detectada en la orina) o insuficiencia renal (índice de filtración glomerular <60 ml/min, que corresponde a la creatinina sérica >1.5 en hombres o >1.3 mg/dl en mujeres) define la presencia de enfermedad renal crónica (CKD, por sus siglas en inglés) en los pacientes diabéticos. La PAS se corresponde mejor con la progresión de la enfermedad renal que la PAD en los diabéticos.^{171, 177, 178, 182, 183} Se ha informado que la tasa de disminución de la función renal entre los pacientes con nefropatía diabética es una función continua de la presión arterial por debajo de los 125 a 130 mmHg de PAS y de los 70 a 75 mmHg de la PAD.^{177, 178, 182, 183}

Las recomendaciones del VII Informe del Comité Nacional Adjunto coinciden con las directivas de la Asociación Norteamericana de Diabetes (ADA, por sus siglas en inglés),^{88, 164} la cual también ha recomendado que la PA en los diabéticos debe ser controlada a niveles de 130/80 mmHg o por debajo (aunque los datos disponibles son algo escasos para justificar el bajo nivel de objetivo de 130/80 mmHg). Cualquiera que sea el nivel objetivo, el control riguroso de la PA es esencial para reducir la progresión de la nefropatía diabética a la enfermedad renal crónica.^{88, 164, 177, 178, 181-183}

Con respecto a la selección de medicamentos, los ensayos clínicos con diuréticos, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, los beta bloqueadores, los bloqueadores de los receptores de la angiotensina y los antagonistas de calcio han demostrado beneficios en el tratamiento de la hipertensión tanto en la diabetes del tipo 1 como en la diabetes del tipo 2.^{87, 88, 109, 164, 175, 180} Averiguar qué clase de agente es superior para reducir la PA es algo polémico porque la mayoría de los pacientes diabéticos requieren 2 o más medicamentos para lograr el control de la PA.^{164, 171, 184}

Los diuréticos del tipo tiazida son beneficiosos en los diabéticos, ya solo ya como parte de un

régimen combinado. En el subgrupo de diabéticos del ALLHAT previamente especificados, la terapia que comienza con la clortalidona redujo el punto final primario de una coronariopatía fatal y el infarto de miocardio al mismo grado como terapia basada en el lisinopril o amlodipina. La posible preocupación está en la tendencia de los diuréticos del tipo tiazida a empeorar la hiperglicemia, pero este efecto tiende a ser pequeño y no produce más eventos cardiovasculares comparados con otras clases de medicamentos.¹⁸⁵

La terapia con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina también es un componente importante de la mayoría de los regímenes para controlar la PA en pacientes diabéticos.^{67, 172, 173, 178, 179} Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina puede utilizarse sola con el fin de reducir la PA, pero son mucho más efectivos cuando se combinan con un diurético del tipo tiazida u otro medicamento antihipertensivo. La Asociación Norteamericana de Diabetes ha recomendado los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina para pacientes diabéticos de más de 55 años de edad en alto riesgo de enfermedad cardiovascular y los beta bloqueadores para aquellos que padecen la conocida enfermedad de la arteria coronaria (CAD, por sus siglas en inglés).⁸⁸ En el análisis secundario de Micro-Hope del Estudio HOPE, el cual incluyó individuos tanto hipertensos como normotensos,¹⁸⁶ los pacientes diabéticos en alto riesgo tratados con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina añadidos a la terapia convencional mostró una reducción de la combinación entre el infarto de miocardio, el accidente cerebrovascular y la muerte por enfermedad cardiovascular en aproximadamente un 25% y una reducción de los accidentes cerebrovasculares en aproximadamente el 33% en comparación con el placebo más la terapia convencional. Con respecto a las complicaciones microvasculares, la Asociación Norteamericana de Diabetes ha recomendado tanto los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina como los bloqueadores de los receptores de la angiotensina para el uso en los pacientes diabéticos del Tipo 2 con una enfermedad de la arteria coronaria porque estos agentes retrasan el deterioro del índice de filtración glomerular y el empeoramiento de la albuminuria.^{88, 164, 171, 181}

Los beta bloqueadores, especialmente los agentes beta bloqueadores 1 selectivos, son beneficiosos en los diabéticos como parte de la terapia con múltiples medicamentos, pero su valor como monoterapia es menos evidente. A un diabético con una cardiopatía isquémica se le indica un beta bloqueador, pero puede ser menos eficaz en la prevención de los accidentes cerebrovasculares que un bloqueador del receptor de la angiotensina, como se observó en el estudio LIFE.¹⁸⁷ Aunque los beta bloqueadores pueden provocar efectos adversos en la homeostasis de la glucosa en los diabéticos, incluyendo el empeoramiento de la sensibilidad de la insulina y el posible enmascaramiento de los síntomas de hipoglicemia mediados por la epinefrina, estos problemas por lo general se manejan fácilmente y no son contraindicaciones absolutas para el uso de los beta

bloqueadores.

Los bloqueadores de los canales de calcio pueden ser útiles en los diabéticos, particularmente como parte de la terapia de combinación para controlar la PA. Se ha demostrado que estos reducen los eventos cardiovasculares en los diabéticos en comparación con el placebo en varios ensayos clínicos de resultados.^{87, 101, 113, 118} En la cohorte de diabéticos del Ensayo sobre el Tratamiento Antihipertensivo y de Reducción de los Lípidos para Evitar el Ataque cardíaco, la amlodipina fue tan eficaz como la clortalidona en todas las categorías excepto en la insuficiencia cardíaca, donde fue significativamente inferior.¹⁰⁹ El estudio sobre el Control Adecuado de la Presión Arterial en la Diabetes (ABCD, por sus siglas en inglés) en los diabéticos se detuvo prematuramente cuando se encontró que la nitrendipina dihidropiridina era inferior al lisinopril al reducir la incidencia de los eventos cardíacos isquémicos.¹⁸⁸ Sin embargo, en los diabéticos normotensos del Segundo Estudio del ABCD (ABCD2, por sus siglas en inglés), la nitrendipina fue equivalente al lisinopril en la prevención de los accidentes cerebrovasculares y en el retraso del desarrollo de la albuminuria.¹⁸⁹

Enfermedad Renal Crónica

Edad y Función Renal

La función de la excreción renal, tal como la representa el índice de filtración glomerular, se deteriora con la edad lo cual comienza en la tercera o cuarta década de la vida. Hacia la sexta década, el índice de filtración glomerular comúnmente disminuye en 1 a 2 ml/min al año. Esta pérdida de la función renal relacionada con la edad es proporcional al nivel de la PA, y la tasa de deterioro del índice de filtración glomerular puede acelerarse de 4 a 8 ml/min al año si la PAS sigue sin control.¹⁶⁵ Estas tasas de deterioro pueden provocar el desarrollo de una enfermedad renal de fase final y la necesidad de diálisis o trasplante, especialmente en aquellos que padecen otra enfermedad renal.

La enfermedad renal crónica se define ya como (1) la reducción de la función excretora con una estimación del índice de filtración glomerular <60 ml/min/1.73 m² (que corresponde aproximadamente a una creatinina de >1.5 mg/dl en los hombres o >1.3 mg/dl en las mujeres) ya como (2) la presencia de albuminuria (>300 mf/d o 200 mg/g de creatinina). En numerosos laboratorios, se está reemplazando la creatinina sérica como índice de la función renal por el estimado del índice de filtración glomerular, cuyos valores se derivan de algoritmos más nuevos que incluyen el género, la raza y la edad. Estos algoritmos están disponibles en los sitios web.⁶⁶ Las mediciones parecen ser de mayor valor que las colecciones de orina de 24 horas para el aclaramiento de creatinina.

La excreción de la albúmina en la orina tiene un valor diagnóstico y de pronóstico equivalente a la reducción del estimado del índice de filtración glomerular. Para evitar las imprecisiones asociadas

a las colecciones de orina de las 24 horas, se pueden utilizar muestras rápidas de orina y determinar el cociente albúmina/creatinina. La microalbuminuria está presente cuando el cociente albúmina/creatinina se encuentra entre 30 y 200 mg de albúmina/g de creatinina. Los valores del cociente albúmina/creatinina >200 mg de albúmina/g de creatinina muestran la presencia de enfermedad renal crónica.

Riesgo de enfermedad cardiovascular en la enfermedad renal crónica

La enfermedad cardiovascular es la causa más frecuente de muerte en individuos con enfermedad renal crónica, y esta en sí es un factor de riesgo independiente de la enfermedad cardiovascular. Los individuos con un estimado de índice de filtración glomerular <60 ml/min tienen un incremento de la mortalidad por enfermedad cardiovascular del 16%, y los individuos con un estimado de índice de filtración glomerular <30 ml/min, un incremento del 30%.¹⁹⁰ El riesgo de enfermedad cardiovascular también exhibe una relación continua con la albuminuria; la presencia de microalbuminuria confiere un incremento del 50% del riesgo y la presencia de macroalbuminuria, un incremento del 350%.

Terapia

Los datos de la III Encuesta Nacional para el Análisis de la Salud y la Nutrición indicaron que cerca del 3% (5.6 millones de personas) de adultos en los Estados Unidos tenían valores elevados de creatinina en suero y el 70% de estos eran hipertensos.¹⁹² Aunque el 75% de los individuos recibían tratamiento, solamente el 11% de los hipertensos y una elevada creatinina en suero tenían una PA <130/85 mmHg y solamente el 27% tenían una PA <140/90 mmHg.¹⁹³ En la prevención de la enfermedad renal crónica, el valor de una terapia antihipertensiva fuerte es más pronunciada en aquellos individuos con los grados más altos de albuminuria. En el estudio Modificación de la Dieta y Enfermedad Renal (MDRD, por sus siglas en inglés), los individuos con proteinuria tenían tasas más bajas de progresión hacia la enfermedad renal crónica si los valores de su PAS eran <130 mmHg. Un meta-análisis de individuos con enfermedad renal crónica y albuminuria detectó que los indicadores positivos de los resultados eran niveles más bajos de PAS (110 a 129 mmHg), un índice de excreción de albúmina más bajo (AER, por sus siglas en inglés)(<1.0 g/d), y la presencia de una terapia con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina.^{194, 195} Sin embargo, en el Estudio de la Enfermedad Renal y la Hipertensión en Afroamericanos (AASK, por sus siglas en inglés) de afroamericanos con enfermedad renal crónica hipertensiva, los que alcanzan una PA promedio de 128/78 mmHg experimentaron un deterioro renal al mismo nivel que los que alcanzan un promedio de 141/85 mmHg.¹⁹⁶ Muchos estudios demuestran que los regímenes antihipertensivos que incluyen un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina o un bloqueador del receptor

de la angiotensina son más eficaces al reducir la progresión de la enfermedad renal crónica que otros regímenes antihipertensivos.^{149-152, 196}

Las recomendaciones conjuntas de la Sociedad Norteamericana de Nefrología y la Fundación Nacional de Nefrología (NKF, por sus siglas en inglés) brindan útiles directivas para el tratamiento de los pacientes hipertensos con enfermedad renal crónica. Estas recomiendan un objetivo de PA para todos los pacientes de la enfermedad renal crónica de <130/80 mmHg y más de un medicamento antihipertensivo para lograr ese objetivo. Las directivas indican que la mayoría de los pacientes con enfermedad renal crónica deben recibir un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina o un bloqueador del receptor de la angiotensina en combinación con un diurético y que muchos requerirán un diurético de asa en lugar de una tiazida. Además, si hay un conflicto entre los objetivos de reducir la progresión de la enfermedad renal crónica y la reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular, se recomienda la toma individual de decisiones, basada en la estratificación del riesgo.

Pacientes con Enfermedad Cerebrovascular

El riesgo de complicaciones clínicas de la enfermedad cerebrovascular que abarcan el accidente cerebrovascular isquémico, el accidente cerebrovascular hemorrágico y la demencia se incrementa como función de los niveles de PA. Dada la distribución de la PA en la población, la mayoría de los accidentes cerebrovasculares isquémicos ocurren en individuos con prehipertensión o hipertensión de fase 1. La incidencia de accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico se reduce considerablemente con el tratamiento de la hipertensión. Ningún agente específico ha demostrado ser claramente superior a los demás para proteger del accidente cerebrovascular. En el estudio de LIFE, hubo menos accidentes cerebrovasculares en el grupo tratado con losartán que en el grupo tratado con atenolol.¹⁰² En el estudio sobre el Tratamiento Antihipertensivo y de Reducción de los Lípidos para Evitar el Ataque cardíaco, la incidencia de accidente cerebrovascular fue un 15% mayor con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina que con un diurético tipo tiazida o con el bloqueador de los canales de calcio de la dihidropiridina, pero la disminución de la PA en el grupo del lisinopril también fue menos que con la clortalidona o la amlodipina.¹⁰⁹

Con respecto a la prevención de los accidentes cerebrovasculares recurrentes, el Estudio sobre la Protección del Perindopril contra los Accidentes Cerebrovasculares Recurrentes demostró que la adición de la indapamida diurética al inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina del perindopril provocó una reducción del 43% de la ocurrencia de accidentes cerebrovasculares. La reducción de la incidencia de accidentes cerebrovasculares apareció relacionada con la reducción de la PA obtenida mediante la terapia de combinación aun cuando muchos pacientes que no eran hipertensos entraron en el estudio.¹⁹⁷ No hubo ninguna disminución significativa en aquellos que

fueron tratado con perindopril solamente y cuya PA era solamente 5/3 mmHg más baja que en el grupo de control.

El tratamiento de la PA durante un accidente cerebrovascular agudo sigue siendo polémico. La PA a veces se eleva inmediatamente después del accidente cerebrovascular y algunos creen que es una respuesta fisiológica compensatoria para mejorar la perfusión cerebral al tejido cerebral isquémico. Como resultado, ha sido de práctica común después de un infarto cerebral agudo reducir o evitar el tratamiento de la PA hasta que las condiciones clínicas se hayan estabilizado. Aún no ha habido un estudio clínico grande sobre el cual fundamentar recomendaciones definitivas. No obstante, la Asociación Norteamericana sobre los Accidentes Cerebrovasculares ha ofrecido las siguientes directivas: En los pacientes con un accidente cerebrovascular isquémico reciente cuya PAS es >220 mmHg o PAD es de 120 a 140 mmHg, se sugiere reducir con precaución la PA de un 10% a un 15%, mientras se observa con cuidado al paciente por deterioro neurológico relacionado con una presión más baja. Si la PAD es >140 mmHg, se debe emplear una infusión monitorizada de nitroprusiato de sodio para reducir la PA de un 10% a un 15%.¹⁹⁸

El control de la PA influye en el uso de los agentes trombolíticos en el accidente cerebrovascular isquémico. La PAS >185 mmHg o presiones diastólicas >110 mmHg son contraindicaciones para el uso del activador plasminógeno tisular (t-PA) dentro de las primeras 3 horas de un accidente cerebrovascular isquémico. Una vez que el agente trombolítico se ha iniciado, la PA se debe vigilar minuciosamente, en especial en las primeras 24 horas después de iniciar el tratamiento. Una PAS ≥ 180 mmHg o una PAD ≥ 105 mmHg por lo general necesita una terapia con agentes intravenosos para evitar una hemorragia intracerebral.¹⁹⁹

Otras Situaciones Especiales

Minorías

La prevalencia, impacto y control de la hipertensión difieren entre los grupos raciales y étnicos de la población estadounidense. En los afroamericanos, la hipertensión es más común, más grave, se desarrolla a temprana edad y provoca una secuela más clínica que en los blancos no hispanos de la misma edad.²⁰⁰ Los norteamericanos de origen mexicano y los nativos norteamericanos tienen tasas más bajas de control que los blancos no hispanos y los afroamericanos.^{201,202} La patogénesis de la hipertensión en diferentes grupos raciales puede diferir con respecto a los aportes de estos factores como la sal, el potasio, el estrés, la reactividad cardiovascular, el peso corporal, la cantidad de nefrones, el manejo del sodio o los sistemas hormonales, pero en todos los grupos, la patogénesis es multifactorial.^{200, 203} Los afroamericanos tienen una mayor prevalencia de otros factores de riesgo cardiovascular, especialmente, la obesidad.^{200, 203} Buena parte de la varianza de la secuela relacionada con la hipertensión en los grupos raciales o étnicos pueden atribuirse a las diferencias

en las condiciones socioeconómicas, el acceso a los servicios de salud o las actitudes, creencias y falta de información confiable relacionada con la salud.^{200, 203} Por ejemplo, cuando los medicamentos y los servicios de proveedores se dieron libres de cargo como en el Programa de Detección y Seguimiento de la Hipertensión, los varones afroamericanos tratados con el intensivo “Método de Atención Escalonada” realmente se beneficiaron más que los blancos.²⁰⁴

A todos los pacientes prehipertensos e hipertensos se le recomienda reducir el peso y el sodio, pero en las minorías esto pudiera ser particularmente eficaz. El contenido de sal en algunas dietas tradicionales de las minorías puede ser muy alto.²⁰⁵ El plan de Métodos Dietéticos para Detener la Hipertensión se asoció con una mayor reducción de la PA en afroamericanos que otros grupos demográficos.⁹⁴ En los ensayos clínicos, la disminución de la PA evita la secuela de hipertensión en todos los grupos raciales o étnicos.^{200, 203} No obstante, la monoterapia con beta bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o bloqueadores de los receptores de la angiotensina reduce la PA a un grado algo más bajo en afroamericanos que en blancos.^{109, 206-208} En el ensayo sobre el Tratamiento Antihipertensivo y de Reducción de los Lípidos para Evitar el Ataque cardíaco con más de 15 000 negros, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina fueron menos efectivos para reducir la presión arterial que los diuréticos de tipo tiazida o los bloqueadores de los canales de calcio. Esto se asoció con un riesgo mayor de accidente cerebrovascular de un 40%, un riesgo mayor de insuficiencia cardíaca del 32% y un riesgo mayor de enfermedad cardiovascular del 29% de los seleccionados al azar para el inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina frente al diurético.¹⁰⁹ Las diferencias interraciales en la reducción de la PA observadas con estos medicamentos se eliminan cuando se combinan con un diurético.^{109, 203,}

208

En la incidencia de los efectos adversos de los medicamentos antihipertensivos, pueden producirse diferencias raciales; los afroamericanos y los asiáticos tienen de 3 a 4 veces un riesgo mayor de angioedema^{109, 209, 210} y tienen más tos atribuida a los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina que los blancos.²¹¹

En las minorías, se han demostrado muchos otros beneficios. En los afroamericanos que recibieron la terapia con beta bloqueadores después de un infarto de miocardio agudo se observó una reducción de la mortalidad en un 28% en comparación con los que no recibieron un beta bloqueador.²¹² En los afroamericanos con nefrosclerosis hipertensiva tratados con un régimen que contiene un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina en comparación con el beta bloqueador o un antagonista de calcio.¹⁹⁶ No se ha realizado ningún estudio grande de resultados con bloqueadores de los receptores de la angiotensina en los afroamericanos y los pacientes de otras minorías. Desafortunadamente, no se han incluido cantidades suficientes de norteamericanos de origen mexicano, otros norteamericanos de origen hispano, norteamericanos nativos o de las islas

del Asia Pacífico en la mayoría de los ensayos clínicos importantes que permitan alcanzar conclusiones contundentes acerca de sus respuestas a las terapias antihipertensivas individuales.

Independientemente de si hay que tener en cuenta la raza o la etnia a la hora de elegir los medicamentos antihipertensivos individuales, en los grupos de minorías el uso de la combinación o la terapia de múltiples medicamentos antihipertensivos, que por lo general incluye un diurético del tipo tiazida, disminuirá la PA y reducirá la carga de la enfermedad cardiovascular y renal relacionadas con la hipertensión.

Síndrome Metabólico

Definición y Asociaciones

El término “síndrome metabólico” describe una constelación de factores de riesgo cardiovascular relacionados con la hipertensión, la obesidad abdominal, la dislipidemia y la resistencia a la insulina. La definición que se aprobó en las directivas del Programa Nacional de Educación del Colesterol (III Panel para el Tratamiento en Adultos [ATP, por sus siglas en inglés] en el 2001²¹ expresa que el síndrome metabólico es cuando hay presencia de 3 o más de los 5 factores de riesgo (Tabla 13). La Organización Mundial de la Salud tiene una definición algo diferente del síndrome metabólico, pero en busca de coherencia el 7mo Informe del Comité Nacional Adjunto aprobó la definición del III Panel para el Tratamiento en Adultos.

Se han reportado muchas otras características asociadas, que incluyen la hiperinsulinemia, la resistencia a la insulina y la gran densidad de partículas de colesterol de lipoproteínas de baja densidad.²¹³ El síndrome metabólico se ha asociado también con altos niveles de indicadores de riesgo inflamatorio,²¹⁴ la reducción de la fibrinólisis (que incluye la elevación del inhibidor 1 activador del plasminógeno).²¹⁵ el aumento de la magnitud del estrés oxidativo,^{216, 217} la microalbuminuria,²¹⁸ las anomalías de la regulación autonómica,²¹⁹ y la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona.²²⁰

Prevalencia

Cuando se aplicaron los criterios del III Panel para el Tratamiento en Adultos a los datos de la III encuesta de NHANES (1988-1994), la prevalencia del síndrome metabólico en adultos en los Estados Unidos se estimó en un 23.7% o aproximadamente 47 millones de individuos.²²¹ El índice de masa corporal (kg/m²) está relacionado con el síndrome metabólico tanto en el sexo masculino como en el femenino (Tabla 14).²²² Además, como la obesidad abdominal se corresponde también con el síndrome metabólico, el III Panel sobre el Tratamiento en Adultos la utiliza en lugar del índice de peso corporal. Esto resulta importante en los individuos con sobrepeso y un índice de masa corporal de 25 a 29.9 kg/m² y una gran circunferencia de cintura (>40 pulgada en los hombres,

>35 pulgadas en las mujeres) que pudieran tener síndrome metabólico a pesar de estar obesos.

Tabla 13. Criterios Clínicos que Definen el Síndrome metabólico en ATP III

Circunferencia de la cintura
>102 cm (>40 pulgadas) en hombres
>88 cm (>35 pulgadas) en mujeres
Presión arterial
≥130 mmHg sistólica y/o
≥85 mmHg diastólica
Glucosa en ayunas
≥110 mg/dl o 6.1 mmol/l
Triglicéridos
≥150 mg/dl o 1.69 mmol/l
Colesterol de lipoproteínas de alta densidad
<40 mg/dl (1.04 mmol/l) en hombres
<50 mg/dl (1.29 mmol/l) en mujeres

Fuente: Executive Summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486–2497.

Es probable que el síndrome metabólico se incremente más en los próximos años, principalmente debido al rápido incremento de la obesidad. Es probable que los problemas de salud relacionados con el síndrome metabólico se agudicen de forma drástica.

Tendencias por Edades

La prevalencia del síndrome metabólico depende grandemente de la edad. Una prevalencia del 7% entre los adultos de 20 a 29 años de edad se eleva a un 40% o más entre los norteamericanos de más de 60 años.

Impacto Clínico

El síndrome metabólico se relaciona en los hombres con un incremento de 4 veces el riesgo de coronariopatía fatal y un riesgo 2 veces mayor de enfermedad cardiovascular y de mortalidad por todo tipo de causa, incluso después del ajuste de la edad, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad, el hábito de fumar y los antecedentes familiares de coronariopatía.²²³ El síndrome metabólico se asocia con el incremento del riesgo de coronariopatía en las mujeres.²²⁴ Los pacientes con síndrome metabólico tienen un riesgo de 5 a 9 veces mayor de desarrollar una diabetes.^{225, 226}

Tratamiento Clínico del Síndrome Metabólico

La piedra angular del tratamiento clínico en adultos son los cambios adecuados del estilo de vida.

Sobrepeso y Obesidad. El tratamiento del sobrepeso y la obesidad se resume en la siguiente sección

con el empleo de los principios fundamentales de las Normas Clínicas sobre la Identificación, la Evaluación y el Tratamiento del Sobrepeso y la Obesidad en Adultos.²²⁷

TABLA 14. Estimado de Prevalencia del Síndrome Metabólico con el Empleo de la Definición ATP III entre Hombres y Mujeres de Peso Normal, Sobrepeso y Obesos en el NHANES III²²²

Categoría	IMC, kg/m ²	Prevalencia del Síndrome Metabólico, %	
		Hombres	Mujeres
Peso normal	<25.0	4.6%	6.2%
Sobrepeso	25.0–29.9	22.4%	28.1%
Obeso	>30	59.6%	50.0%

Actividad Física. El síndrome metabólico puede mejorar con el aumento de la actividad física.²²⁸ (Véase la sección de Prevención y Modificaciones del Estilo de Vida contra el Sobrepeso y la Obesidad.)

TABLA 15. Riesgo Relativo de 10 Años de Diabetes, Hipertensión, Cardiopatía y Accidente Cerebrovascular Durante la Siguiete Década Entre los Hombres Inicialmente Libres de Enfermedad Estratificada mediante el IMC Inicial²³¹

IMC	Diabetes	Hipertensión	Cardiopatía	ACV
18.5–21.9	1.0	1.0	1.0	1.0
22.0–24.9	1.8	1.5	1.1	1.1
25.0–29.9	5.6	2.4	1.7	1.3
30.0–34.9	18.2	3.8	2.2	2.1
>35.0	41.2	4.2	2.4	2.5

Prehipertensión e Hipertensión. La gran mayoría de los individuos con síndrome metabólico caerá en la categoría de prehipertensión o en la fase 1 de hipertensión. La modificación del estilo de vida es la piedra angular del tratamiento en todos los pacientes con prehipertensión o con síndrome metabólico, pero si la PA excede los 140/90 mmHg, se indica una terapia farmacológica como se describe en el algoritmo del tratamiento de la hipertensión (Figura 16).

Lípidos. La elevación de los triglicéridos y la reducción de las lipoproteínas de alta densidad son típicas anomalías lipídicas del síndrome metabólico. La elevación de las lipoproteínas de baja densidad no es la principal característica del síndrome metabólico, pero es importante en el

tratamiento clínico.²¹

Tolerancia de la Glucosa Dañada y Diabetes. Un cambio modesto del estilo de vida que abarca una nutrición saludable y el aumento de la actividad física puede reducir el desarrollo de la diabetes en casi un 60% de los individuos en alto riesgo.²²⁹ Las normas de tratamiento publicadas por la Asociación Norteamericana de Diabetes se adecuan a los individuos con una glucosa dañada en ayunas y diabetes.²³⁰

Lípidos

Todos los pacientes con anomalías lipídicas con las lipoproteínas de baja densidad, las lipoproteínas de alta densidad o los triglicéridos deben ser tratados de acuerdo con las recomendaciones del III Panel sobre el Tratamiento en Adultos.²¹

Sobrepeso y Obesidad

Prevalencia y Epidemiología

Con el empleo de las bases de datos de NHANES durante los períodos de 1988 a 1994 frente a 1999 al 2000, la prevalencia ajustada de la obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²) entre los adultos estadounidenses se incrementó de un 22.9% a un 30.5%,³³ mientras que la prevalencia del sobrepeso (IMC ≥ 25 kg/m²) se incrementó de un 55.9% a un 64.5%. Los sujetos obesos, especialmente los hombres, sin otros factores de riesgo han incrementado el riesgo relativo de enfermedad cardiovascular (Tabla 5).²³¹

TABLA 16. Cambios de Estilos de Vida Beneficiosos en la Reducción del Peso*

Disminuir el tiempo en comportamientos sedentarios como ver la televisión, jugar videojuegos o invertir tiempo en línea
Incrementar la actividad física como caminar, montar bicicleta, ejercicios aeróbicos, tenis, fútbol, baloncesto, etc.
Disminuir las porciones de alimentos, aperitivos
Reducir las porciones o la frecuencia de consumo de bebidas que contienen calorías

*Para una información más detallada, remítase a *Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults*. *Obes Res.* 1998;6(suppl):51S–209S.

En los Estados Unidos, la obesidad se presenta con más frecuencia entre los hispanos, los nativos norteamericanos y los afroamericanos que en los blancos. Estas diferencias demográficas se extienden a los niños, en los cuales la obesidad y los problemas de salud afines a esta incrementan la tasa a casi el doble en las minorías en comparación con los blancos.^{232, 233} El rápido incremento de las minorías en la población estadounidense es otro factor que provocará el aumento de la prevalencia de la obesidad y sus complicaciones, a no ser que se promuevan eficaces estrategias, culturalmente diversas, de promoción de salud basadas en la población.

Promoción y Modificaciones del Estilo de Vida en el Sobrepeso y la Obesidad

El principal objetivo del tratamiento tanto del síndrome metabólico como del sobrepeso y la obesidad es reducir la tasa de ganancia de peso relacionada con la edad. Esta estimulante tarea requerirá una compleja combinación de los comportamientos saludables, lo que incluye disminución de las actividades sedentarias, incremento de la actividad física y reducción de la ingesta de calorías (Tabla 16). Sugerencias prácticas pero sencillas serían invertir menos tiempo en ver la televisión o estar en línea y dedicar más tiempo en dar un paseo u otras actividades que eleven el ritmo cardíaco. Se debe hacer énfasis en el tratamiento del peso para evitar el exceso de energía total y en un patrón regular de actividad física. Reducir las porciones de alimentos y limitar el consumo de grasas pueden ayudar a reducir el consumo general de calorías. Las dietas con alto contenido de sodio pudieran ser especialmente perjudiciales en los sujetos obesos.²³⁴

El consumo de nutrientes específicos en los individuos debe basarse en los niveles de lipoproteínas, PA y la presencia de cardiopatía, diabetes y otros factores de riesgo existentes. Por ejemplo, la aprobación del bien estudiado plan⁹⁴ de DASH con un bajo contenido de sodio brinda alimentos buenos para el corazón que se pueden utilizar para promover la pérdida de peso, reducir la PA tanto en los individuos hipertensos como en los prehipertensos, así como reducir las lipoproteínas de baja densidad. Los beneficios de simples cambios de estilos de vida en los factores de riesgo cardiovascular están bien documentados. En el Estudio Framingham del Corazón, una pérdida de peso de 5 libras o más se asoció con la reducción del riesgo cardiovascular de aproximadamente un 40%.²³⁵ Una reducción del peso corporal de un 10% puede reducir los factores de riesgo de enfermedades.²²⁷

La actividad física es una característica esencial del tratamiento. El incremento de la actividad física, cuando se combina con la reducción de calorías, es esencial para el éxito de la pérdida de peso. Sobre la base de las pruebas disponibles, la recomendación es dedicarse regularmente a una actividad física al menos 30 minutos al día, varias veces en la semana (véase la Tabla 9). Además, la actividad física es decisiva para el mantenimiento de la pérdida de peso y es importante la reducción total del riesgo cardiovascular; una caminata de 60 a 90 minutos a la semana puede reducir la mortalidad por enfermedad cardiovascular en aproximadamente un 50%.²³⁶ Los beneficios de una caminata lenta para la enfermedad cardiovascular parecen ser similares a los de una caminata más rápida, lo que indica que el indicador más importante de beneficio fue el tiempo de la caminata, no la velocidad. Los programas de ejercicios parecen beneficiosos a cualquier edad y se relacionan con la reducción total de los resultados de la enfermedad cardiovascular en aproximadamente un 50%.²³⁷ Aunque la gimnasia aerobia puede anular gran parte del riesgo cardiovascular asociado a la obesidad,²³⁸ los estudios informan que los individuos obesos tienen niveles muchos más bajos de actividad física y mucho menos ejercicio aeróbico que los individuos más delgados.²³⁹

Hipertrofia Ventricular Izquierda

La característica frecuente de todas las formas de hipertrofia ventricular izquierda incrementa la masa ventricular izquierda, aunque hay presentaciones y subtipos muy diferentes, cada uno con un pronóstico y una terapia diferente.²⁴⁰ Las subclases de hipertrofia ventricular izquierda puede caracterizarse por lo general por un engrosamiento relativo de la pared, la presencia o ausencia de la contractilidad y el tamaño de la cámara diastólica final. La hipertrofia ventricular izquierda puede aparecer en los atletas de resistencia con una función sistólica normal o supranormal, grandes volúmenes diastólicos finales y la elongación de las miofibrillas (hipertrofia excéntrica). La hipertrofia ventricular izquierda debido a la hipertensión se caracteriza por lo general por ser una hipertrofia concéntrica en forma de circunferencia de las miofibrillas, una contractilidad normal o incrementada, aumento del grosor relativo de la pared, volúmenes normales o diastólicos bajos y a veces daño de la relajación (disfunción diastólica). En las muestras de la población, del 30% al 50% de los individuos con una hipertensión en fase 1 y 2 presentan daño de la relajación del ventrículo izquierdo, y en las formas más severas de hipertensión, cerca de las dos terceras partes presentan una relajación anormal del ventrículo izquierdo. En los individuos no tratados o poco tratados, la hipertrofia ventricular izquierda se convierte en un factor de riesgo importante en la cardiomiopatía y la insuficiencia cardíaca.²⁴¹

Detección y Riesgo

La ecocardiografía es mucho más sensible que la electrocardiografía (ECG) para detectar la hipertensión ventricular izquierda, aunque la hipertrofia ventricular izquierda mediante ECG es un indicador altamente específico de la condición. Los individuos que tienen una hipertrofia ventricular izquierda tienen dos veces más probabilidad de padecer eventos cardiovasculares prematuros o la muerte. Los algoritmos actuales del ECG que definen la hipertrofia ventricular izquierda producen una tasa alta de falsos positivos en los afroamericanos y sobreestiman la prevalencia de la hipertrofia ventricular izquierda en esta población.^{242, 243} El riesgo atribuible de hipertrofia ventricular izquierda en la mortalidad por cualquier causa es mayor que el de la enfermedad de la arteria coronaria de un solo o múltiples vasos o una baja fracción de eyección.

Terapia

Varios estudios indican que la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda se asocia a un riesgo total más bajo de enfermedad cardiovascular. La pérdida de peso, las restricciones con la sal y la reducción de la PA con la mayoría de los agentes antihipertensivos producen la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda. La selección de medicamentos por separado parece ser menos importante, pero han surgido algunas tendencias. Cincuenta estudios sobre la regresión de la

hipertrofia ventricular izquierda realizados antes de 1996 fueron objeto de un meta-análisis.²⁴⁴ En estos estudios, los elementos que indicaron una reducción de la masa ventricular izquierda durante el tratamiento fueron una masa ventricular izquierda mayor antes del tratamiento, un descenso mayor de la PAS o de la PAD y un tratamiento de mayor duración. La reducción más constante de la masa ventricular izquierda se alcanzó con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, la reducción más baja ocurrió con los beta bloqueadores y los beneficios intermedios se produjeron con los diuréticos y los antagonistas de calcio. Sin embargo, tanto en el Estudio sobre el Tratamiento de la Hipertensión Media y el ensayo sobre la Monoterapia Cooperativa de VA, la terapia con diuréticos alcanzó el mayor beneficio en la reducción de la masa ventricular izquierda.^{245, 246} El estudio LIFE observó que la hipertrofia ventricular izquierda, definida mediante electrocardiografía, se redujo mucho más gracias a un régimen basado en el losartán que en el que se basó en el atenolol a pesar del descenso equivalente de la PA.¹⁰²

Enfermedad Arterial Periférica

Los principales factores de riesgo de enfermedad arterial periférica (PAD, por sus siglas en inglés) son la hipertensión, la diabetes y el hábito de fumar. La enfermedad arterial periférica se asocia a un enorme aumento del riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular, en parte porque la aterosclerosis difusa, la coronariopatía y la enfermedad renovascular coexisten con frecuencia en estos pacientes. Sin embargo, es adecuado hacer un estudio más intensivo de estos trastornos cardiovasculares afines en personas con enfermedad arterial periférica. En esta población, se debe pensar firmemente en una hipertensión renovascular si la PA no está controlada y si el tratamiento con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina o un bloqueador del receptor de la angiotensina se considera.

El tratamiento con medicamentos antihipertensivos es ineficaz para aliviar los síntomas de la enfermedad arterial periférica, y los agentes vasodilatadores como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, los bloqueadores de los canales de calcio, los bloqueadores alfa adrenérgicos y los vasodilatadores directos no mejoran la distancia a pie o los síntomas de claudicación.²⁴⁷⁻²⁴⁹ Esta ineficacia puede deberse a la incapacidad de los vasos enfermos dilatados al máximo para dilatarse más durante el ejercicio, a la redistribución del flujo causada por la creación de un fenómeno de “hurto” donde el flujo sanguíneo se incrementa en los lechos vasculares no enfermos a expensas de los lechos enfermos o a la alteración de las relaciones entre presión y flujo distal a las áreas ocluidas por la reducción de la PA. Los beta bloqueadores pueden causar una vasoconstricción periférica y tienen la posibilidad de incrementar la frecuencia de la claudicación intermitente en los individuos con enfermedad arterial periférica. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que los beta bloqueadores tienen poco efecto en la distancia a pie o flujo sanguíneo

de la pantorrilla en los pacientes con claudicación intermitente.²⁵⁰ Por tanto, los beta bloqueadores pueden utilizarse en los pacientes con enfermedad arterial periférica, especialmente si los necesitan para el tratamiento de la coronariopatía o la insuficiencia cardíaca.

No se ha demostrado ningún beneficio selectivo de los resultados con ninguna clase específica de medicamento antihipertensivo en los pacientes con enfermedad arterial periférica.¹⁰⁹ Por tanto, la elección del medicamento antihipertensivo debe hacerse sobre la base de la presencia o ausencia de indicaciones urgentes. Si el fenómeno de Raynaud está presente, se pueden utilizar los bloqueadores de los canales de calcio.²⁵¹ La reducción de las lipoproteínas de baja densidad reducirá el riesgo de eventos cardiovasculares en las personas con enfermedad arterial periférica.²⁵²

Terapia

El tratamiento de la hipertensión en los pacientes con enfermedad arterial periférica reduce el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca y muerte.²⁵³ Se ha mostrado un programa estructurado de caminatas para incrementar la distancia sin dolor y la distancia máxima a pie en los pacientes con claudicación intermitente.²⁵⁴ El cese del hábito de fumar puede ser el factor más importante si la enfermedad arterial periférica progresa. Se les debe exhortar y ayudar a los pacientes para que dejen de fumar. Las anomalías lipídicas se deben controlar con la modificación del estilo de vida o con el empleo de medicamentos según convenga. La intolerancia a la glucosa o la resistencia a la insulina coexistentes exigen el incremento del ejercicio y la reducción del peso, y se indica el tratamiento agresivo de la diabetes. La Tabla 17 describe en líneas generales las terapias médicas de la enfermedad arterial periférica.

Hipertensión en la Tercera Edad

La cantidad de norteamericanos con 65 años o más se ha incrementado de 24.2 millones a 32.6 millones desde 1980 al 2000 y se espera que siga aumentando.²⁵⁵ La PAS aumenta de forma casi lineal con la edad en las sociedades industrializadas (Figura 12), tal como sucede con la prevalencia total de la hipertensión y la proporción de hipertensos con una elevación aislada de la PAS (ISH, por sus siglas en inglés) (Figura 17).¹⁹² En cambio, la PAD aumenta paralelamente con la PAS hasta más o menos los 55 años de edad, después de lo cual disminuye como manifestación del incremento de la rigidez de las arterias centrales en relación con la edad. Para los 60 años de edad, cerca de dos tercios de los que padecen hipertensión tienen una elevación aislada de la PAS, y para los 75 años, casi todos los hipertensos tienen hipertensión sistólica y cerca de las tres cuartas partes de los hipertensos tiene una elevación aislada de la PAS.

Los individuos de más de 60 años representan el segmento de más rápido crecimiento de la población estadounidense, e incluso en los que siguen siendo normotensos entre los 55 y los 65

años de edad, sigue habiendo un riesgo de por vida de desarrollar una hipertensión que exceda el 90%.¹⁶ Al mismo tiempo, hay un incremento de 3 a 4 veces del riesgo de enfermedad cardiovascular en los adultos mayores comparados con los individuos más jóvenes. Estos hechos impulsaron al Comité Coordinador del Programa Nacional de Educación para la Presión Arterial Alta a publicar una declaración del Asesor Médico en mayo del 2000, que expresa que la PAS debe ser el objetivo principal del diagnóstico y tratamiento de las personas de la tercera edad con hipertensión.²⁵⁶ Actualmente, las tasas de control de la PA (sistólica <140 mmHg y diastólica <90 mmHg) son solo el 20% aproximadamente en los hipertensos de la tercera edad, lo cual se debe ampliamente al poco control de la PAS.²⁵⁷

TABLA 17. Terapia Médica de la Enfermedad Arterial Periférica

Dejar de fumar
Alcanzar el peso corporal ideal
Estructurar un programa de ejercicios
Alcanzar la presión arterial objetivo
Controlar los lípidos (LDL objetivo <100 mg/dl)
Evitar o controlar la diabetes
Administrar terapia antiplaquetaria (aspirina, clopidogrel o ambos)
Considerar el uso de cilostazol para los síntomas de claudicación si el ejercicio solo no es eficaz

Beneficios del Tratamiento

En el estudio de la Hipertensión Sistólica del Programa del Adulto Mayor que incluye a hipertensos de más de 60 años de edad con una PAS >160 mmHg y una PAD <90 mmHg antes del tratamiento, los individuos tratados con clortalidona (con o sin beta bloqueadores) tuvieron reducciones del principal punto extremo de los accidentes cerebrovasculares (36%), al igual que de los eventos de insuficiencia cardíaca (54%), los infartos de miocardio (27%) y todas las enfermedades cardiovasculares (32%)²⁴ cuando se compara con el grupo placebo. Con el empleo de un diseño y un tamaño de muestra similares, el estudio Syst-EUR comparó un régimen basado en la nitrendipina con el placebo y observó una significativa reducción de los accidentes cerebrovasculares (41%), así como de los eventos totales de la enfermedad cardiovascular (31%).¹¹³ Un metaanálisis de 8 ensayos controlados por placebo en 15 693 pacientes ancianos seguidos durante 4 años observó que el tratamiento antihipertensivo activo reducía los eventos coronarios (23%), los accidentes cerebrovasculares (30%), muertes cardiovasculares (18%) y muertes totales (13%), con el beneficio particularmente grande en los mayores de 70 años.²⁵⁸ Los beneficios de la terapia se han demostrado incluso en los individuos de más de 80 años de edad.^{116, 259} Los análisis de los ensayos de tratamiento en los adultos mayores realizados por el grupo de Ensayistas de Hipertensión han sugerido que la elección del agente inicial es menos importante que el grado de reducción alcanzada de la PA.⁹⁰

La medición fiable y representativa de la PA puede plantear problemas especiales en algunos de los individuos más viejos (véase la sección Medición Fiable de la Presión Arterial en la Consulta). La PA es más variable en el adulto mayor, a veces debido a la rigidez de las arterias largas y a la incapacidad relacionada con la edad de compensar el reflejo barorreceptor. En las personas de la tercera edad, puede ocurrir un descenso exagerado de la PA durante el cambio postural (véase la sección Hipotensión Ortostática), después de las comidas,²⁶⁰ y después del ejercicio.⁹⁷ La pseudohipertensión, donde el manguito de presión sobreestima la presión intraarterial real debido a la relativa incapacidad del manguito de presión de comprimir una arteria braquial engrosada, rígida o calcificada, es una condición poco frecuente en las personas de la tercera edad. Pero esta condición debe tenerse muy en cuenta si el tratamiento utilizado no reduce la PA, especialmente en aquellos pacientes que se quejan de síntomas que coinciden con la hipotensión postural.²⁶¹ Un porcentaje relativamente pequeño de pacientes mayores tienen una forma de hipertensión reversible, debido muy comúnmente a la enfermedad renovascular, que se ve con más frecuencia en los fumadores.²⁶²

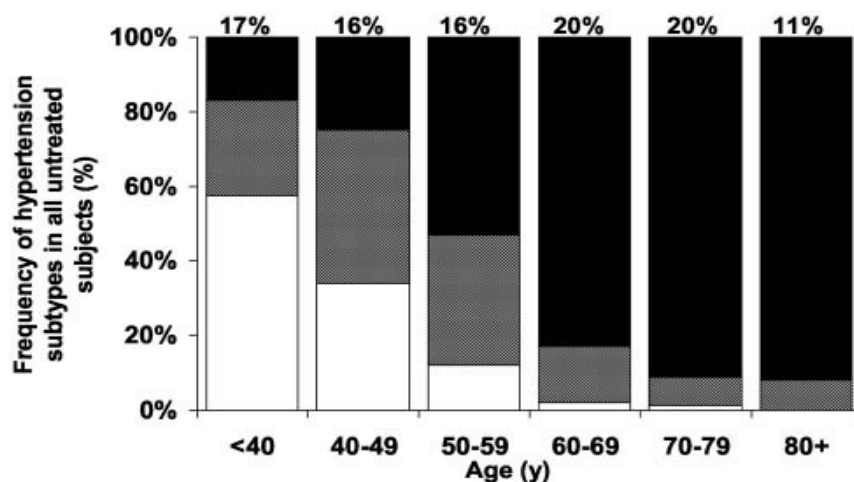


Figura 17. Distribución de la frecuencia de los individuos hipertensos no tratados por edad y tipo de hipertensión. Los números en la parte superior de cada barra representan el porcentaje total de distribución de la hipertensión no tratada en ese grupo de edades. ■ ISH (PAS \geq 140 mmHg y PAD <90 mmHg); □ SDH (PAS \geq 140 mmHg y PAD <90 mmHg); □ IDH (PAS <140 mmHg y PAD \geq 90 mmHg). Fuente: Franklin SS et al. *Hypertension* 2001; 37:869-874.

La PAS brinda una clasificación y una graduación del riesgo más adecuadas que la PAD en la tercera edad. En el Estudio Framingham del Corazón, la PAS sola clasificó correctamente la fase de la PA en el 94% de los adultos de más de 60 años de edad, mientras que la PAD sola clasificó correctamente el 66%.¹⁹² La presión del pulso (PP) (PAS – PAD) es solo un poco más fuerte que la PAS en la estratificación del riesgo en los individuos de más de 60 años de edad, pero por debajo de

los 60, la PP no es útil como indicador del riesgo cardiovascular.¹⁸ Por lo general, la PP disminuye como resultado de la reducción de la PAS,^{24, 263} pero ningún ensayo clínico prospectivo ha utilizado la PP como punto extremo clínico principal. Por lo que, en sentido general, la PAS es superior a la PP y la PAD como forma de clasificar a los pacientes y como objetivo del tratamiento en las personas de la tercera edad.

Aunque no hay ningún ensayo clínico prospectivo aleatorizado que haya demostrado de forma concluyente los beneficios del tratamiento en los individuos con hipertensión sistólica de fase 1 (140 a 159 mmHg), se debe detener la terapia en estos pacientes, pero no sobre la base de la edad. No hay ninguna prueba del incremento del riesgo de tratamiento agresivo (una curva J) a menos que la PAD se reduzca a <55 o 60 mmHg por tratamiento.¹⁵⁵

Tratamiento

La pérdida de peso y la reducción del consumo de sodio son particularmente beneficiosas en las personas de la tercera edad. En el Ensayo de Intervenciones no Farmacológicas en la Tercera Edad (TONE, por sus siglas en inglés), la reducción del sodio a 80 mmol (2g) al día redujo la PA durante 30 meses, y cerca del 40% de estos en la dieta baja de sal pudieron interrumpir sus medicamentos antihipertensivos.²⁶⁴ Cuando la pérdida de peso se combinó con la reducción de la sal, se observó un descenso adicional de la PA. Asimismo, se debe exhortar a las personas de la tercera edad a evitar el consumo excesivo de alcohol y mantenerse físicamente activas tanto como sea posible.

El uso de clases específicas de medicamentos en las personas de la tercera edad es muy similar al que se recomienda en el algoritmo general y por indicaciones urgentes individuales. La terapia de combinación con dos o más medicamentos generalmente se necesita para alcanzar el control óptimo de la PA. En la práctica diaria, si se alcanza el objetivo sistólico, el objetivo diagnóstico casi siempre se logrará también.

Una cantidad significativa de individuos de la tercera edad tienen una PA ampliamente variable con extremos exageradamente altos y bajos. Estos individuos merecen ser tomados en cuenta para un enfoque de baja titulación, tal como sucede con los individuos con una historia de efectos adversos a los medicamentos y los que padece de hipotensión ortostática. Desafortunadamente, la errónea percepción de que muchos individuos de la tercera edad tienen una “hipertensión frágil” ha contribuido a difundir una inadecuada titulación de los medicamentos y al poco control de la PA.

Hipotensión Ortostática

Las mediciones de la PA por lo general se registran en posición de sentado. Esta práctica, aunque sea conveniente para el médico, limita la capacidad de diagnosticar la hipotensión ortostática (OH, por sus siglas en inglés). Normalmente, la posición de pie está acompañada por un pequeño

incremento de la PAD y una pequeña disminución de la PAS cuando se comparan con los valores en posición supina. La hipotensión ortostática está presente cuando hay una disminución de la PA en posición supina a posición de pie >20 mmHg de sistólica o >10 mmHg de diastólica. Hay más hipotensión ortostática en diabéticos. La hipotensión ortostática que se presentó en aproximadamente el 7% de los hombres de más de 70 años de edad en el Estudio del Corazón en Honolulu, fue altamente en dependencia de la edad, y trajo consigo un incremento del 64% de la mortalidad ajustada a la edad comparada con la población de control.²⁶⁵ Hay una fuerte correlación entre la gravedad de la hipotensión ortostática y la muerte prematura, así como del incremento de numerosas caídas y fracturas.²⁶⁵⁻²⁶⁷ Las causas de la hipotensión ortostática incluyeron una grave depleción del volumen, una disfunción barorrefleja, una insuficiencia autonómica y ciertos medicamentos antihipertensivos venodilatadores, especialmente los alfa bloqueadores y los alfa-beta bloqueadores. Los diuréticos y los nitratos pudieran agravar más la hipotensión ortostática.

En el tratamiento de los pacientes hipertensos de la tercera edad, los médicos deben estar alertas ante los posibles síntomas de la hipotensión ortostática, como la inestabilidad postural, los mareos e incluso los desmayos. Ya sea acostado o de pie, se debe tomar periódicamente la PA de todos los individuos hipertensos de más de 50 años de edad. La hipotensión ortostática es un obstáculo frecuente para el control intensivo de la PA que debe ser claramente documentada; si existe, la terapia medicamentosa debe ajustarse en consecuencia y los pacientes deben ser advertidos adecuadamente.

Hipertensión Resistente

La hipertensión resistente se define como el fallo para alcanzar la PA objetivo en pacientes que toman dosis completas de un régimen adecuado de 3 medicamentos en los que se incluye un diurético. En el caso de una hipertensión resistente, varias causas pueden estar presentes.

La medición inadecuada de la PA puede conducir a una sobreestimación de la presión intraarterial. (Véase la sección sobre medición de la PA.) También pudieran observarse lecturas falsamente altas en aquellos cuyas arterias braquiales están muy calcificadas o arterioscleróticas y no se pueden comprimir completamente.²⁶⁸ La hipertensión clínica o de bata blanca también puede provocar lecturas transitorias altas que no se experimentan en todo el día. Esto se puede documentar con lecturas en la casa o ambulatorias de la PA.

En la hipertensión resistente resulta frecuente la terapia inadecuada con diuréticos. Con el uso adecuado de diuréticos se puede tratar el exceso de volumen, una vez que se detecta. Aunque en la mayoría de los pacientes hipertensos se recomienda el uso de un diurético del tipo tiazida, a veces se requiere un diurético de asa en los pacientes que tienen un bajo índice de filtración glomerular o insuficiencia cardíaca.

La imposibilidad de recibir medicamentos adecuados puede ser resultado de la renuencia por parte del paciente o del médico de usar dosis efectivas de medicamentos. En secciones posteriores de esta revisión, se analizan las causas y enfoques del incumplimiento del tratamiento.

Las interacciones de medicamentos que inducen la resistencia pueden ser difíciles de detectar a menos que al paciente se le hagan preguntas abiertas con respecto a qué toman cuando experimentan dolor y qué suplemento alimenticio, preparado alimenticio saludable y medicamentos o suplementos sin receta o adquiridos por Internet utilizan. Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos y agentes presores en remedios fríos, vasodilatadores nasales y algunos remedios no tradicionales pueden contrarrestar los efectos antihipertensivos de los medicamentos prescritos.

Si la hipertensión resistente persiste después que se identifican y corrigen las causas remediabiles, entonces se debe realizar una búsqueda concertada de la causa de la hipertensión secundaria (Tabla 7). Si la resistencia persiste aún, la consulta con un especialista en hipertensión es el próximo paso lógico.

En la Tabla 18 se relacionan las causas específicas de la hipertensión resistente. Por lo general, estas se pueden identificar mediante una adecuada evaluación, y una vez identificada, casi siempre se pueden tratar de forma eficaz. La prevalencia de la verdadera hipertensión resistente es pequeña.

Función Cognitiva y Demencia

La demencia y el deterioro de la función cognitiva ocurren con más frecuencia en las personas con hipertensión. La reducción de la progresión del deterioro de la función cognitiva pudiera lograrse con una terapia antihipertensiva eficaz.^{269, 270} El estrechamiento y la esclerosis de las pequeñas arterias permeables de las regiones subcorticales del cerebro son observaciones frecuentes en la autopsia de la hipertensión crónica.²⁷¹⁻²⁷⁴ Se cree que estos cambios contribuyen a la hipoperfusión, la pérdida de la autorregulación, el compromiso de la barrera hematoencefálica y por último a la desmielinización de la materia blanca subcortical, al microinfarto y a la disminución de la función cognitiva. Los estudios mediante resonancia magnética en personas con hipertensión crónica revelan gran cantidad de lesiones de la materia blanca subcortical y microinfartos, astrogliosis, ensanchamiento ventricular y acumulación de líquido extracelular que en los controles que coinciden en edad.²⁷⁵⁻²⁸⁵

El deterioro cognitivo ligero (MCI, por sus siglas en inglés) es una categoría diagnóstica que representa un estado transitorio entre el envejecimiento normal y la demencia ligera en la que los pacientes exhiben signos de escasa memoria reciente, pero que aún pueden realizar tareas diarias como administrar las finanzas, conducir, comprar y preparar las comidas.²⁸⁶ La hipertensión y la hipercolesterolemia son factores de riesgo para el deterioro cognitivo ligero y de otros signos de deterioro, como el deterioro de la atención, el tiempo de reacción, la fluidez verbal o la función

TABLA 18. Causas de la Hipertensión Resistente

Medición inadecuada de la PA
Sobrecarga de volumen
Consumo excesivo de sodio
Retención de volumen a partir de una nefropatía
Terapia inadecuada de diuréticos
Causas inducidas por medicamentos u otras causas
Incumplimiento del plan
Dosis inadecuadas
Combinaciones inadecuadas
Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos; inhibidores de la ciclooxigenasa 2
cocaína, anfetaminas, otros medicamentos ilícitos
Simpatomiméticos (descongestionantes, anoréxicos)
Hormonas contraceptivas orales
Hormonas esteroideas subarrenales
Ciclosporina y tacrolimo
Eritropoyetina
Licorice (incluyendo algún tabaco de mascar)
Suplementos dietéticos y medicamentos seleccionados sin receta (por ejemplo, efedra, ma haung, naranja agria)
Condiciones asociadas
Obesidad
Consumo excesivo de alcohol
Causas identificables de hipertensión (Véase Tabla 7)

La terapia antihipertensiva eficaz reduce de forma contundente el riesgo de que se desarrollen cambios significativos de la materia blanca en las imágenes por resonancia magnética.²⁹⁰ Sin embargo, la existencia de cambios en la materia blanca, una vez establecida, no parece ser reversible.^{291, 292} Algunos consideran que para evitar la decadencia cognitiva en los individuos de la tercera edad la PAS/PAD óptimas deben estar en un rango de 135 a 150 mmHg en la PAS y de 70 a 79 mmHg en la PAD.^{287, 288} En el ensayo de SystEUR, la terapia con bloqueadores de los canales de calcio fue superior al placebo al reducir el descenso de la función cognitiva,²⁹³ pero no existe ningún dato comparativo que confirme si algunas clases de medicamentos antihipertensivos son superiores a otras para prevenir la decadencia cognitiva.

Hipertensión en las Mujeres

Mujeres no Embarazadas

Dimorfismo Sexual de la PA y Prevalencia de la Hipertensión en las Mujeres. Hay un dimorfismo sexual en la PA, por ejemplo cuando las mujeres tienen niveles de PAS más bajos que los hombres durante los primeros años de la adultez, mientras que lo opuesto es cierto después de la sexta década de vida. La PAD tiende a ser ligeramente más baja en las mujeres que en los hombres con respecto a la edad.²⁹⁴ De igual forma, en los primeros años de la adultez, la hipertensión es menos frecuente entre las mujeres que en los hombres. Sin embargo, después de la quinta década de vida, la

incidencia de la hipertensión se incrementa con más rapidez en las mujeres que en los hombres, y la prevalencia de la hipertensión en las mujeres es igual o excede la de los hombres durante la sexta década de vida. Las tasas más altas de prevalencia de la hipertensión se observan en las mujeres negras de la tercera edad, con una hipertensión que ocurre en más del 75% de las mujeres de más de 75 años.²⁹⁵

Concienciación, Tratamiento y Control de la PA Alta en las Mujeres.

Es más probable que las mujeres comprendan que tienen hipertensión, que tienen que tratarse y que tienen que controlarla que los hombres.¹ En NHANES III, aproximadamente el 75% de las mujeres negras y blancas hipertensas están conscientes de su PA alta a diferencia de solo el 65% de los hombres hipertensos de estos grupos étnicos. De forma general, el 61% de las mujeres hipertensas, pero solo el 44% de los hombres, se trataban con medicamentos antihipertensivos. El hecho que los índices de tratamiento sean más altos en las mujeres se ha atribuido al incremento de la cantidad de contactos médicos.

Menopausia y Presión Arterial. El efecto de la menopausia en la PA es polémico. Estudios longitudinales no han documentado el alza de la PA con menopausia, aunque los estudios de muestras representativas han observado PAS y PAD significativamente más altas en las mujeres posmenopáusicas en comparación con las premenopáusicas.²⁹⁴ En NHANES III, la tasa de aumento de la PAS tendió a ser más elevada en las mujeres posmenopáusicas que en las premenopáusicas hasta la sexta década, cuando la tasa de incremento tendió a bajar. Staessen et al²⁹⁶ informó que incluso después de ajustarlo a la edad y al índice de masa corporal, las mujeres posmenopáusicas tienen más de dos veces la probabilidad de padecer hipertensión que las mujeres premenopáusicas. En un estudio prospectivo de los niveles convencionales y ambulatorios de PA, las mujeres posmenopáusicas tenían una PAS más alta (de 4 a 5 mmHg) que los controles pre y perimenopáusicas.²⁹⁷ El aumento de la PAS por década fue de 5 mmHg mayor en las mujeres pre y posmenopáusicas que en el grupo premenopáusico. Por lo tanto, hay pruebas de que al menos parte del incremento de la PA (particularmente la PAS) que aparece posteriormente en las vidas de las mujeres se debe a la menopausia. Un incremento de la PA relacionado con la menopausia se le ha atribuido a varios factores, incluyendo la eliminación de estrógenos, la sobreproducción de hormonas pituitarias, la ganancia de peso o una combinación de estos y otras influencias neurohumorales aún no definidas.²⁹⁸

Terapia Hormonal Posmenopáusica y PA. Los resultados de los estudios que evalúan los efectos de la terapia de remplazo hormonal (HRT, por sus siglas en inglés) en la PA han sido inconsistentes. El

Proyecto de Salud para la Mujer (WHI, por sus siglas en inglés), el estudio longitudinal más grande que ha abordado esta cuestión, halló un promedio de 1 mmHg de incremento de la PAS durante 5.6 años de seguimiento entre 8 506 mujeres posmenopáusicas seleccionadas al azar para el estrógeno equino conjugado y el medroxiprogesterona acetato en comparación con un grupo placebo.²⁹⁹ No hubo ninguna diferencia en PAD entre los grupos de tratamiento por hormonas. Posteriormente, en el análisis de una muestra representativa del Proyecto de Salud para la Mujer de casi 100 000 mujeres entre los 50 y 79 años de edad, el uso de hormonas se asoció con un 25% de probabilidad de tener hipertensión en comparación con el uso anterior o ningún uso anterior.³⁰⁰

Los estudios de observación e intervención más pequeños han encontrado diferentes resultados. En el Estudio Longitudinal de Baltimore sobre Envejecimiento (BLSA, por sus siglas en inglés), las mujeres que recibían terapia de emplazo hormonal tenían un incremento significativamente más pequeño de la PAS con el transcurso del tiempo que las que no la recibían, pero la PAD no tenía variación. El ensayo de Intervención Posmenopáusica con Estrógeno/Progestina no mostró ningún efecto de la terapia de remplazo hormonal en la PAS o la PAD.³⁰¹ En los estudios pequeños que han utilizado el control ambulatorio durante 24 horas para evaluar los efectos de la terapia de remplazo hormonal en la PA, aunque los resultados generales eran inconsistentes, varios de los estudios indican que la terapia de remplazo hormonal mejora o restaura el descenso nocturno normal de la PA (“dipping”) que pudiera ocurrir en las mujeres posmenopáusicas. Este efecto tendería a reducir la carga total de PA y por ende reducir el daño de un órgano específico.²⁹⁸

En sentido general, es probable que el cambio de la PA relacionado con la terapia de remplazo hormonal sea modesto y no debe imposibilitar el uso de hormonas en las mujeres normotensas o hipertensas. Todas las mujeres hipertensas tratadas con terapia de remplazo hormonal debe en primer lugar vigilar de cerca su PA y luego a intervalos de 6 meses.

TABLA 19. Clasificación de la Hipertensión en el Embarazo

Hipertensión crónica	PA \geq 140 mmHg de sistólica o 90 mmHg de diastólica previo al embarazo o antes de 20 semanas de gestación Persiste >12 semanas de posparto
Preeclampsia	PA \geq 140 mmHg de sistólica o 90 mmHg de diastólica con proteinuria (>300 mg/24 h) después de 20 semanas de gestación Puede progresar hacia la eclampsia (convulsiones) Más frecuente en las mujeres nulíparas, múltiples gestaciones, mujeres con hipertensión durante \geq 4 años, historia familiar de preeclampsia, hipertensión en embarazo anterior, nefropatía
Hipertensión crónica con preeclampsia superimpuesta	Proteinuria de nueva aparición después de 20 semanas en una mujer con hipertensión En una mujer con hipertensión y proteinuria previo a las 20 semanas de gestación: Incremento repentino de la proteinuria en 2 - 3 veces Incremento repentino de la PA Trombocitopenia Elevación de AST o ALT
Hipertensión gestacional	Hipertensión sin proteinuria que ocurre después de 20 semanas de gestación Diagnóstico temporal

	Pudiera representar una fase de preproteinuria de la preeclampsia o recurrencia de la hipertensión crónica que se reduce a mitad del embarazo Pudiera evolucionar hacia una preeclampsia Si es grave, pudiera provocar tasas más altas de parto prematuro y retraso del crecimiento que de preeclampsia benigna
Hipertensión transitoria	Diagnóstico retrospectivo PA normal durante 12 semanas después del parto Pudiera recurrir en embarazos posteriores Pronóstico de una futura hipertensión primaria

ALT indica aminotransferasa alanina; AST, aminotransaminasa aspartato; PA, presión arterial.

Contraceptivos Orales y PA. Muchas mujeres que toman contraceptivos orales experimentan un ligero pero detectable incremento de la PA, un pequeño porcentaje experimentan la aparición de una franca hipertensión. Esto es cierto incluso con los preparados modernos que contienen solamente el 30 µg de estrógeno. El Estudio de Salud de las Enfermeras halló que las que actualmente utilizan contraceptivos orales tuvieron un significativo incremento (riesgo relativo [RR] = 1.8; intervalo de confianza del 95% [IC] = 1.5 a 2.3) del riesgo de hipertensión en comparación con las que nunca los han usado.³⁰² El riesgo absoluto fue pequeño: solo 41.5 casos de hipertensión por 10 000 personas-años podría atribuirse al uso de un contraceptivo oral. Los estudios prospectivos controlados han demostrado un retorno de la PA a los niveles previos al tratamiento en 3 meses después de discontinuar los contraceptivos orales, lo que indica que su efecto en la PA se puede revertir fácilmente.

Los contraceptivos orales pueden precipitar ocasionalmente una hipertensión acelerada o maligna. Los antecedentes familiares de la hipertensión, incluyendo la hipertensión preexistente inducida por el embarazo, la enfermedad renal oculta, la obesidad, la mediana edad (>35 años) y la duración del uso de los contraceptivos orales incrementan la susceptibilidad a la hipertensión. La hipertensión inducida por los contraceptivos parece estar relacionada con la potencia progestagénica, no estrogénica, del preparado.

Se recomienda controlar habitualmente la PA a lo largo de toda la terapia contraceptiva, y se ha sugerido que las prescripciones contraceptivas se limiten a 6 meses para garantizar al menos reevaluaciones semestrales. Por lo general, en los casos de hipertensión inducida por contraceptivos es aconsejable el retiro del agente contraceptivo agresivo, pero puede que en algunas mujeres haya que continuar esa terapia (por ejemplo, si otros métodos contraceptivos no son convenientes) y combinarla con la terapia antihipertensiva.

Resultados de los Ensayos Antihipertensivos en la Mujer. Los beneficios relativos de la terapia antihipertensiva no parecen diferir entre los sexos.³⁰³ La reducción del riesgo absoluto de accidente cerebrovascular fue también similar en hombres y mujeres, pero en los eventos coronarios, fue mayor en los hombres. De igual forma, un ensayo controlado por placebo del tratamiento con bloqueadores de los canales de calcio demostraron los beneficios en ambos sexos.^{123, 304} Ensayos

más recientes de resultados que comparan los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, los bloqueadores de los receptores de la angiotensina o los bloqueadores de los canales de calcio con los diuréticos y los beta bloqueadores en pacientes en riesgo de la tercera edad, han demostrado por lo general beneficios similares en las mujeres y los hombres.^{101, 102, 109} Las pruebas actuales indican que el sexo del paciente no debe desempeñar ningún papel en las decisiones acerca de si la PA se trata o no.

Elección de los Medicamentos Antihipertensivos en las Mujeres. Aunque por lo general las mujeres responden a los medicamentos antihipertensivos de forma similar que los hombres, algunas consideraciones especiales pueden dictar elecciones de tratamiento en las mujeres. En las mujeres que están o desean salir embarazadas, están contraindicados los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y los bloqueadores de los receptores de la angiotensina debido al riesgo de anomalías en el desarrollo del feto. Los diuréticos son particularmente útiles en los ancianos debido al poco riesgo de fractura de cadera. Algunos medicamentos tienen efectos adversos específicos al sexo. Por ejemplo, en el estudio TOMHS, las mujeres informaron dos veces tantos efectos adversos como los hombres.³⁰⁵ Es más probable que las mujeres desarrollen una hiponatremia inducida por diuréticos, mientras que es más probable que los hombres desarrollen gota. La hiponatremia es más frecuente en las mujeres que toman un diurético. La tos inducida por los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina es dos veces tan frecuente en mujeres como en hombres, y es más probable que las mujeres se quejen de un edema periférico relacionado con los bloqueadores de los canales de calcio y un hirsutismo inducido por el minoxidil.

Embarazadas

Los trastornos hipertensivos durante el embarazo son una causa importante de morbilidad y mortalidad maternas, fetales y neonatales. La hipertensión durante el embarazo se clasifica en la categoría 1 de 5 (Tabla 19), y es difícil de diferenciar de la preeclampsia, un síndrome de vasoconstricción exagerada y reducción de la perfusión orgánica específica del embarazo, a partir de una hipertensión crónica preexistente.^{7, 306}

TABLA 20. Tratamiento de la Hipertensión Crónica en el Embarazo

Agente	Comentarios
Metildopa	Se prefiere sobre la base de estudios de seguimiento a largo plazo que sustentan su seguridad
BB	Informes de retraso del crecimiento intrauterino (atenolol)
Labetalol	Por lo general, son seguros
Clonidina	Se prefiere cada vez más a la metildopa debido a sus escasos efectos secundarios
	Datos limitados

Antagonistas de calcio	Datos limitados No hay incremento de una teratogenicidad importante ante exposición
Diuréticos	No los agentes de primera línea Probablemente son seguros Contraindicados
IECA, antagonistas del receptor de la angiotensina II	Se reporta toxicidad y muerte fetales

IECA indica inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; BB, beta bloqueadores.

Evaluación Previa al Embarazo. Las mujeres se deben evaluar antes de la concepción para definir el estado de su PA, y si son hipertensas, evaluar su gravedad, posibles causas secundarias y la presencia de daño del órgano objetivo y planificar las estrategias de tratamiento. Muchas mujeres hipertensas que planean embarazarse deben ser estudiadas por feocromocitoma debido a la morbilidad y la mortalidad de esta condición si no se diagnostica antes del parto. En las mujeres hipertensas que planean embarazarse, puede ser prudente antes de la concepción cambiar a medicamentos antihipertensivos que se conozca que son seguros durante el embarazo, como por ejemplo la metildopa o los beta bloqueadores. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y los bloqueadores de los receptores de la angiotensina se deben discontinuar antes de intentar la concepción o tan pronto como se confirme el embarazo. Se debe estimular a las que padecen enfermedades renales progresivas a concluir su maternidad mientras su función renal está relativamente bien preservada. La enfermedad renal benigna (creatinina sérica <1.4 mg/dL) tiene un efecto mínimo en la supervivencia del feto, y por lo general la enfermedad renal subyacente no empeora durante el embarazo. Sin embargo, la insuficiencia renal moderada o severa en el embarazo puede acelerar tanto la hipertensión como la enfermedad subyacente y reducir marcadamente la supervivencia del feto.

Tratamiento de la Hipertensión Crónica Durante el Embarazo

Las mujeres con hipertensión de fase 1 tienen poco riesgo de complicación cardiovascular durante el embarazo y se pueden elegir para la terapia de modificación del estilo de vida solamente, ya que no hay pruebas de que el tratamiento farmacológico mejore los resultados neonatales. Además, la PA por lo general desciende durante la primera mitad del embarazo; por consiguiente, la hipertensión puede ser más fácil de controlar con la reducción o ningún medicamento. Con la modificación del estilo de vida, el ejercicio aerobio debe limitarse sobre la base de cuestiones teóricas que plantean que el flujo sanguíneo inadecuado de la placenta puede incrementar el riesgo de preeclampsia, y no se debe intentar bajar de peso, ni siquiera las embarazadas obesas. Aunque los datos sobre las embarazadas son escasos, muchos especialistas recomiendan limitar el consumo de sodio a 2.4 g al igual que para los que padecen de hipertensión primaria.⁷ Se debe desalentar el uso del tabaco y el alcohol. El empleo de medicamentos antihipertensivos en mujeres embarazadas

con hipertensión crónica varía grandemente entre los centros. Algunos médicos prefieren detener los medicamentos antihipertensivos mientras mantienen una estrecha observación, lo que incluye el uso del control de la PA en casa. Este método refleja una preocupación con respecto a la seguridad del tratamiento medicamentoso antihipertensivo en el embarazo. Un metaanálisis de 45 estudios controlados aleatorizados de tratamiento con varias clases de medicamentos antihipertensivos en la hipertensión de fase 1 y 2 en el embarazo demostró una relación lineal directa entre el descenso inducido por el tratamiento de la presión arterial media y la proporción de bebés pequeños para su edad gestacional.³⁰⁷ Esta relación fue independientemente del tipo de hipertensión, del tipo de agente antihipertensivo y de la duración de la terapia.

Sin embargo, en las mujeres embarazadas con daño de órgano objetivo o que antes requerían múltiples agentes antihipertensivos para controlar su PA, se debe continuar los medicamentos antihipertensivos según se necesiten para controlar la PA. En todos los casos, el tratamiento se debe reiniciar una vez que la PA alcance de 150 a 160 mmHg de sistólica o de 100 a 110 mmHg de diastólica, para evitar el incremento de la PA a niveles muy altos durante el embarazo. El tratamiento agresivo de la hipertensión crónica grave en el primer trimestre es importante, ya que se han informado tasas de pérdida fetal del 50% y una mortalidad materna significativa en estas pacientes.³⁰⁸ Gran parte de estos pobres resultados están relacionados con una preeclampsia superpuesta (Tabla 19). Además, las mujeres con hipertensión crónica están en alto riesgo de sufrir resultados neonatales adversos si la proteinuria está tempranamente presente en el embarazo. La pérdida fetal y la aceleración de la enfermedad renal materna incrementan los niveles de creatinina en suero a >1.4 mg/dL en la concepción.

Selección de los Medicamentos Antihipertensivos. El objetivo principal del tratamiento de la hipertensión crónica en el embarazo es reducir el riesgo materno, pero lo que realmente impulsa la elección del/los agente(s) antihipertensivo(s) es la seguridad del feto. Muchos prefieren la metildopa como terapia de primera línea, basados en los informes sobre el flujo sanguíneo estable del útero y la placenta y la hemodinámica fetal, así como la ausencia de efectos adversos a largo plazo (un seguimiento de 7.5 años) en el desarrollo de los niños expuestos a la metildopa en el útero.^{309, 310} En la Tabla 20 se resumen otras opciones de tratamiento.

Preeclampsia. La preeclampsia es más frecuente en las mujeres con hipertensión crónica, con una incidencia de aproximadamente el 25%. Los factores de riesgo de la preeclampsia superpuesta comprenden la insuficiencia renal, una historia de hipertensión durante 4 años o más e hipertensión previa a un embarazo. La prevención de la preeclampsia yace en la identificación de las mujeres en alto riesgo y el estrecho control clínico y de laboratorio dirigido a su detección temprana, así como en la realización de un control intensivo o el parto cuando se indica. El tratamiento de la

preeclampsia abarca la hospitalización para el descanso absoluto, el control de la PA, la profilaxis de las convulsiones en presencia de signos de una eclampsia inminente y el parto oportuno. Es importante señalar que muchas mujeres con preeclampsia han sido anteriormente normotensas, de manera que las elevaciones agudas de la PA a niveles insignificantes (por ejemplo, 150/100 mmHg) pueden causar una sintomatología significativa y requerir tratamiento. El tratamiento no altera la fisiopatología subyacente de la enfermedad, pero puede frenar su progresión y dar tiempo a que el feto madure. Rara vez la preeclampsia cede espontáneamente y en la mayoría de los casos empeora con el tiempo.

TABLA 21. Tratamiento de la Hipertensión Severa Aguda en la Preeclampsia

Hidralazina	Bolo intravenoso de 5 mg, luego 10 mg cada 20 – 30 minutos hasta un máximo de 25 mg, repetir a varias horas cada vez que sea necesario
Labetalol (segunda línea)	Bolo intravenoso de 20 mg, luego 40 mg 10 minutos después, 80 mg cada 10 minutos en 2 dosis adicionales hasta un máximo de 220 mg
Nifedipina (polémico)	PO de 10 mg, repetir cada 20 minutos hasta un máximo de 30 mg Cuidado cuando se usa la nifedipina con sulfato de magnesio, puede verse un descenso precipitado de la PA La Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU no aprueba el uso de la nifedipina de corta acción en el tratamiento de la hipertensión
Nitroprusiato de sodio (raras veces cuando otros fallan)	0.25 µg/kg/min hasta un máximo de 5 µg/kg/min Pudiera ocurrir envenenamiento fetal por cianuro si se usa durante más de 4 horas

Aunque el parto puede ser la terapia adecuada para la madre, este puede comprometer al feto de menos de 32 semanas de gestación. Independientemente de la edad gestacional, se debe pensar en el parto cuando hay signos de distrés fetal o retraso del desarrollo intrauterino o signos de problemas maternos que abarcan la hipertensión grave, la hemólisis, la elevación de las enzimas hepáticas, el bajo recuento plaquetario, el deterioro de la función renal, trastornos visuales, dolor de cabeza o dolor epigástrico. El parto vaginal es preferible al parto por cesárea para evitar el estrés que añade la cirugía.

Terapia Medicamentosa Antihipertensiva. La terapia antihipertensiva debe prescribirse solamente por seguridad materna; no mejora los resultados perinatales y puede afectar de forma adversa el flujo sanguíneo de la placenta. La selección de los agentes antihipertensivos y de la vía de administración depende de la programación anticipada del parto. Si al parto probablemente le quedan más de 48 horas, la metildopa es preferible debido a su récord de seguridad. El labetalol es una alternativa, y otros beta bloqueadores y antagonistas de calcio también son aceptables sobre la base de datos limitados (Tabla 21). Si el parto es inminente, agentes por vía parenteral son prácticos y efectivos (Tabla 21). Los antihipertensivos se administran antes de inducir el trabajo de parto durante una PAD de 105 a 110 mmHg o más, con el fin de reducirla a niveles de 95 a 105 mmHg.

Tratamiento de la Hipertensión Durante la Lactancia. Las madres hipertensas por lo general pueden lactar de forma segura. Sin embargo, todos los medicamentos antihipertensivos que se han estudiado se excretan en la leche materna humana. Por consiguiente, en las madres con hipertensión de fase I que desean lactar durante algunos meses, pudiera ser prudente detener los medicamentos antihipertensivos, controlar estrechamente la PA y reiniciar la terapia antihipertensiva después de dejar de lactar. No se han reportado ningún efecto adverso a corto plazo a partir de la exposición a la metildopa o a la hidralazina. Se prefiere el propranolol y el labetalol si se indica un beta bloqueador. Se deben evitar los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y los bloqueadores de los receptores de la angiotensina sobre la base de los informes de efectos renales adversos fetales y neonatales. Los diuréticos pudieran reducir el volumen de la leche y por ende suprimir la lactancia. Los lactantes de madres que toman agentes antihipertensivos se deben observar estrechamente por los posibles efectos adversos.

Recurrencia de la Hipertensión. La hipertensión recurre en una gran proporción (del 20% al 50%) después de los embarazos. Los factores de riesgo de esta recurrencia son la temprana aparición de la hipertensión en el primer embarazo, una historia de hipertensión crónica, una hipertensión persistente más allá de 5 semanas después del parto y una PA elevada al principio del embarazo. Las mujeres con preeclampsia tienen mayor tendencia a desarrollar hipertensión que las que tienen embarazos normotensos.

Hipertensión en Niños y Adolescentes

En los niños y los adolescentes, la hipertensión se define como la elevación de la PA que persiste en repetidas mediciones al 95° percentil o más de edad, talla y género (Tabla 22). Al igual que con los adultos, el quinto sonido de Korotkoff se emplea para definir la PAD.³¹¹

Los médicos deben de estar alertas ante las posibles causas de hipertensión en los niños más pequeños. Las formas secundarias de hipertensión son más frecuentes en niños e individuos con hipertensión grave (>20 mmHg por debajo del 95° percentil). La hipertensión crónica se vuelve cada vez más frecuente en la adolescencia y por lo general se asocia a la obesidad, la vida sedentaria y una historia familiar positiva de hipertensión y otras enfermedades cardiovasculares. Al igual que los adultos, los niños y los adolescentes con una hipertensión establecida desarrollan daño de un órgano objetivo, incluyendo la hipertrofia ventricular izquierda. En los niños que tienen una hipertensión significativa y persistente, se debe pensar en una adecuada evaluación de la hipertrofia ventricular izquierda, incluyendo una ecocardiografía.

TABLA 22. 95° Percentil de Presión Arterial por Edades Seleccionadas, por 50° y 75° Percentiles de Talla y por Género en Niños y Adolescentes

Edad	PAS/PAD de las Hembras		PAS/PAD de los Varones	
	50° Percentil de Talla	75° Percentil de Talla	50° Percentil de Talla	75° Percentil de Talla
1	104/58	105/59	102/57	104/58
6	111/73	112/73	114/74	115/75
12	123/80	124/81	123/81	125/82
17	129/84	130/85	136/87	138/88

Fuente: Adaptado de la Actualización del 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents: A working group report from the National High Blood Pressure Education Program. *Pediatrics*. 1996;98:649 – 658.

Se debe recomendar intervenciones de los estilos de vida en todos los niños con hipertensión, con una terapia farmacológica instituida para niveles más altos de PA o si ocurre una respuesta insuficiente a las modificaciones de los estilos de vida. Los adolescentes con PA baja pero cercana a 95° percentil deben adoptar estilos de vida saludables al igual que los adultos con prehipertensión. Aunque las recomendaciones para la selección de los medicamentos son por lo general similares en niños y adultos, las dosificaciones de los medicamentos antihipertensivos deben ser más pequeñas y ajustarse con mucho cuidado. Se deben emplear inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y bloqueadores de los receptores de la angiotensina si la paciente está embarazada. Estos agentes se deben utilizar con extrema precaución en las chicas adolescentes con una vida sexual activa, y solo cuando se establece un cuidadoso asesoramiento y medidas efectivas con respecto al embarazo.

La presencia de una hipertensión sin complicación no debe ser motivo para restringir a los niños de participar en las actividades físicas, particularmente porque el ejercicio puede reducir la PA. Se debe desalentar el uso de hormonas esteroides anabólicas con fines fisiculturistas. Se deben hacer esfuerzos para identificar otros factores de riesgo modificables en los niños (por ejemplo, la obesidad, la falta de actividad física, el hábito de fumar), y se deben hacer intervenciones vigorosas cuando estén presentes. En el *Informe del Grupo de Trabajo de la NHBPEP sobre el Control de la Hipertensión en Niños y Adolescentes* de 1996, se puede encontrar recomendaciones detalladas con respecto a la hipertensión en niños y adolescentes.³¹¹

Crisis Hipertensivas: Emergencias y Urgencias

Las emergencias hipertensivas se caracterizan por elevaciones graves de la PA (>180/120 mmHg) complicadas con la evidencia de una inminente o progresiva disfunción de un órgano específico. Estas requieren una reducción inmediata de la PA (no necesariamente normal) para evitar o limitar

el daño de un órgano específico.^{312, 313} Entre los ejemplos encontramos la encefalopatía hipertensiva, la hemorragia intracerebral, el infarto agudo de miocardio, el fallo ventricular izquierdo agudo con edema pulmonar, angina de pecho inestable, disección de un aneurisma aórtico o eclampsia. Las urgencias de hipertensión son aquellas situaciones asociadas a las elevaciones graves de PA sin disfunción progresiva de un órgano específico. Entre los ejemplos encontramos niveles altos de hipertensión de fase II asociada con un severo dolor de cabeza, falta de aire, epistaxis o ansiedad severa. La mayoría de estos pacientes presentan hipertensión no complicada o inadecuadamente tratada, a veces con poco o no evidente daño de un órgano específico.

La atención oportuna para establecer estrategias terapéuticas adecuadas para estos pacientes es importantísima para limitar la morbilidad y la mortalidad.³¹⁴ Los pacientes que presentan una hipertensión severa pueden representar mucho más que el 25% de todas las visitas de pacientes a las concurridas salas urbanas de urgencias.³¹⁵

Los pacientes con una urgencia hipertensiva deben ser ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos para mantener el control de su PA y la administración parenteral de un agente adecuado (Tabla 23). El objetivo inicial de la terapia en las urgencias hipertensivas es reducir la PA promedio pero no más al 25% (de minutos a una hora) sino, si está estable, a 160/100 a 110 mmHg en las próximas 2 a 6 horas. Se debe evitar el descenso excesivo de la presión que puede precipitar la isquemia renal, cerebral o coronaria. Por esta razón, la nifedipina de corta acción ya no se considera aceptable en el tratamiento inicial de las emergencias o urgencias hipertensivas. Si este nivel de PA se tolera bien y el paciente está clínicamente estable pueden implementar reducciones más graduales hacia una PA normal en las siguientes 24 a 48 horas. Hay excepciones para la recomendación antes mencionada –los pacientes con un accidente cerebrovascular isquémico en el cual no hay pruebas claras que sustenten el uso de un tratamiento inmediato antihipertensivo según los ensayos clínicos, los pacientes con disección aórtica que deben tener PAS reducidas a <100 mmHg si lo toleran, y los pacientes en los cuales la reducción de PA permite el uso de agentes trombolíticos (véase la sección sobre los accidentes cerebrovasculares).

Algunos pacientes con urgencias hipertensivas pueden beneficiarse del tratamiento con un agente oral, de corta acción como el captopril, el labetalol o la clonidina, seguido de varias horas de observación. Sin embargo, no hay pruebas que indiquen que el hecho de no poder reducir de forma agresiva la PA en la sala de urgencias se asocie con cualquier incremento del riesgo a corto plazo en el paciente que presenta una hipertensión grave. Dicho paciente puede beneficiarse también del ajuste de su terapia antihipertensiva, particularmente el uso de una combinación de medicamentos o la nueva institución de los medicamentos si el incumplimiento es un problema. Lo más importante es que los pacientes no deben de dejar la sala de urgencias sin una consulta de seguimiento confirmado en uno a varios días.

Desafortunadamente, el término “urgencia” ha provocado un tratamiento demasiado agresivo de muchos pacientes con una hipertensión grave no complicada. La dosificación agresiva con medicamentos intravenosos o incluso agentes orales para reducir rápidamente la PA tiene sus riesgos. Las dosis de carga oral de los agentes antihipertensivos pueden provocar efectos acumulativos que causan hipotensión, algunas veces después de salir de alta de la sala de urgencias. Los pacientes que no siguen al pie de la letra el tratamiento con frecuencia regresan a la sala de urgencias en algunas semanas.

Disfunción Eréctil e Hipertensión

La disfunción eréctil (DE), definida como la incapacidad de lograr y mantener una erección adecuada para tener relaciones sexuales, se vuelve cada vez más frecuente en hombres de más de 50 años de edad e incluso es más frecuente si son hipertensos.³¹⁶ En un estudio de más de 3000 profesionales de la salud, la frecuencia de la DE fue del 4% en los hombres de menos de 50 años, el 26% en los de 50 a 59 años y del 40% en los de 60 a 69.³¹⁶ La frecuencia fue significativamente más alta si eran hipertensos, diabéticos, obesos o fumadores o tomaban antidepresivos o beta bloqueadores.

TABLA 23. Medicamentos Parenterales para el Tratamiento de las Urgencias Hipertensivas*

Medicamento	Dosis	Inicio de la Acción	Duración de la Acción	Efectos Adversos†	Indicaciones Especiales
Vasodilatadores					
Nitroprusiato de sodio	0.25–10 g/kg/min como infusión IV‡	Inmediata	1-2 min	Nauseas, vómitos, contracción muscular, sudoración, intoxicación con tiocianato o cianuro	Gran parte de las urgencias hipertensivas; precaución con la presión intracraneal alta o azotemia
Hidrocloruro de nicardipina	5-15 mg/h IV	5-10 min	15-30 min, puede exceder las 4 horas	Taquicardia, dolor de cabeza, rubor, flebitis local	La gran mayoría de las urgencias hipertensivas excepto la insuficiencia cardíaca aguda; precaución con la isquemia coronaria
Mesilato de fenoldopam	Infusión IV de 0.1–0.3 µg/kg/min	<5 min	30 min	Taquicardia, dolor de cabeza, náuseas, rubor	La mayoría de las urgencias hipertensivas; precaución con el glaucoma
Nitroglicerina	5-100 µg/min como infusión IV§	2-5 min	5-10 min	Dolor de cabeza, vómitos, metahemoglobinemia, tolerancia con uso prologado	Isquemia coronaria
Enalaprilat	1.25-5 mg cada 6 h IV	15-30 min	6-12 h	Descenso abrupto de la presión en estados altos de renina; respuesta variable	Insuficiencia ventricular izquierda aguda; evitar en infarto agudo de miocardio

Hidrocloruro de hidralazina	10-20 mg IV 10-40 mg IM	10-20 min IV 20-30 min IM	1-4 h IV 4-6 h IM	Taquicardia, rubor, Eclampsia dolor de cabeza, vómitos, agravación de la angina
Inhibidores adrenérgicos				
Hidrocloruro de labetalol	Bolo IV de 20-80 mg cada 10 min	5-10 min	3-6 h	Vómitos, hormigueo en La mayoría de las el cuero cabelludo, urgencias hipertensivas, broncoconstricción, excepto la insuficiencia vértigo, náuseas, cardíaca aguda bloqueo cardíaco, hipotensión ortostática
Hidrocloruro de esmolol	Infusión IV de 0.5-2.0 mg/min Bolo IV de 250-500 µg/kg/min, luego	1-2 min	10-30 min	Hipotensión, náuseas, Disección aórtica, asma, bloqueo cardíaco perioperativa de primer grado, insuficiencia cardíaca
Fentolamina	Bolo IV de 5-15 mg	1-2 min	10-30 min	Taquicardia, rubor, Exceso de catecolamina dolor de cabeza

*Estas dosis pueden variar a partir de las que se encuentran en Physicians' Desk Reference (51st edition)

†Puede producirse hipotensión con todos los agentes.

‡ Requiere un sistema especial de entregas.

Aunque se pudiera relacionar la hipertensión *per se* con la disfunción eréctil,³¹⁷ el uso de varios medicamentos antihipertensivos puede incrementar la incidencia, en parte porque la reducción de la PA en sí puede causar la disminución de la perfusión de los órganos genitales. Los datos disponibles con respecto a los efectos individuales de la terapia medicamentosa antihipertensiva se confunden con la edad, enfermedad vascular y el estado hormonal. En el estudio de TOMHS donde se analizan los medicamentos antihipertensivos de cinco clases diferentes (excluyendo los bloqueadores de los receptores de la angiotensina), los participantes seleccionados al azar para la clortalidona informaron una incidencia significativamente mayor de problemas de erección a los 24 meses del estudio que los participantes seleccionados al azar para el placebo. Las tasas de incidencia a lo largo de 48 meses fueron más parecidas entre los grupos de tratamiento que a los 24 meses, con diferencias no significativas entre el grupo de la clortalidona y el del placebo.¹²³ En el ensayo Cooperativo de VA, no se observó ninguna diferencia en la incidencia de disfunción sexual entre un bloqueador de los canales de calcio, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, la hidroclorotiazida o un beta bloqueador en comparación con el placebo.¹⁰³ En otros estudios, los α -agonistas que actúan en posición central se han asociado a la disfunción eréctil, mientras que no se han observado que los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, los bloqueadores de los receptores de la angiotensina y los bloqueadores de los canales de calcio incrementen su incidencia.^{317, 318}

Entre los hombres que eran físicamente activos, no obesos y no fumadores, se reportó un riesgo más bajo de disfunción eréctil.³¹⁶ Por tanto, se deben estimular las modificaciones de los estilos de

vida para evitar la disfunción eréctil. Si la disfunción eréctil aparece después que se ha establecido la terapia medicamentosa antihipertensiva, se debe discontinuar el agente molesto y reiniciar el tratamiento con otro agente. Se pudiera prescribir sildenafil u otro inhibidor de la fosfodiesterasa 5 sin probabilidad importante de reacción adversa en aquellos que llevan una terapia antihipertensiva concomitante desde hace tiempo cuando se evitan los nitratos.³¹⁹

No hay ningún dato definitivo sobre la relación entre la disfunción sexual y la hipertensión en las mujeres. Con respecto al género, los médicos deben de estar dispuestos a debatir los problemas de la disfunción sexual y brindar asesoramiento para mejorar la calidad de vida del paciente.

Obstrucción del Flujo Urinario

Como parte del chequeo de la hipertensión, se debe intentar obtener síntomas de obstrucción del flujo urinario o una historia conocida de obstrucción. Cuando una vejiga normal está distendida más de 300 mL aproximadamente, la estimulación del sistema nervioso simpático puede provocar un incremento sustancial de la PA. Los pacientes con lesiones en la porción alta de la columna vertebral en particular pueden exhibir un incremento grande de la PA aguda al igual que los individuos con disfunción autónoma. El control de la PA puede mejorar al mantenerse el volumen de la vejiga por debajo de los 300 mL y con el uso de medicamentos simpaticolíticos. El tratamiento no quirúrgico de los pacientes con obstrucción del flujo urinario incluye el uso de bloqueadores $\alpha 1$ como la terazosina, la doxazosina o la prazosina, que dilatan indirectamente el músculo blando del esfínter prostático y el esfínter urinario y también reducen la PA.³²⁰

Pacientes que Experimentan una Cirugía

La falta de control de la presión arterial alta se asocia a las fluctuaciones de la PA durante la inducción de la anestesia y la intubación y pudiera incrementar el riesgo de eventos isquémicos perioperatorios. Los niveles de PA de 180/110 mmHg o mayores se deben controlar antes de la operación.³²¹ En una cirugía electiva, puede lograrse el control eficaz de la PA durante varios días y semanas de tratamiento ambulatorio. En las situaciones de urgencia, se pueden utilizar agentes parenterales de acción rápida, como el nitroprusiato sódico, la nicardipina y el labetalol, para lograr el control eficaz con mucha rapidez.

Los seleccionados para la operación con una PA controlada deben mantener sus medicamentos hasta el momento de la operación, y la terapia se debe reiniciar tan pronto como sea posible después de la operación. Si es necesario, se debe ofrecer una adecuada complementación de potasio para corregir la hipocalemia mucho antes de la operación. Los pacientes mayores pueden obtener un beneficio particular del tratamiento con beta bloqueadores selectivos de beta 1 antes y durante el período peroperatorio.³²²

La repentina hipertensión intraoperatoria se trata con muchos de los mismos agentes antihipertensivos parenterales que se utilizan en el tratamiento de las urgencias hipertensivas (véase la sección sobre emergencias y urgencias).³²³ Las infusiones intravenosas de nitroprusiato sódico, nicardipina y labetalol pueden ser efectivas. La nitroglicerina es a menudo un agente de elección en los pacientes con isquemia coronaria, mientras el esmolol de los beta bloqueadores de corta acción puede ser beneficioso en el tratamiento de la taquicardia intraoperatoria.

La hipertensión es muy frecuente en el primer período postoperatorio, relacionado con el aumento del tono simpático y de la resistencia vascular.³²⁴ Entre los factores que contribuyen se encuentran el dolor y el aumento de volumen intravascular, los cuales pueden requerir una dosificación parenteral con un diurético de asa como la furosemida. Si la reanudación del tratamiento oral se debe interrumpir después de la operación, puede ser útil la dosificación periódica de enalaprilato intravenoso o de clonidina transdérmica.

Preocupaciones sobre la Atención Bucal en los Sujetos Hipertensos

Una preocupación de la atención bucal es el uso de la epinefrina en las soluciones de anestesia local. Muchos proveedores de materiales dentales no utilizan fórmulas de anestesia local que contengan catecolaminas en ningún paciente que padezca de PA elevada, ya que les preocupa una reacción adversa cardiovascular. Una revisión sistemática sobre este tema³²⁵ concluyó que aunque pueden ocurrir eventos adversos en los pacientes sin control de su PA durante los procesos dentales, el uso de la epinefrina tuvo un efecto mínimo. Si hay algo que se debe chequear estrechamente en la consulta de estomatología es la presión arterial cuando se le administra anestesia general a un hipertenso, debido a las posibles fluctuaciones amplias de la PA y al riesgo de hipotensión en los que reciben medicamentos antihipertensivos. Los bloqueadores de los canales de calcio y otros vasodilatadores pueden causar hipertrofia gingival.

Apnea Obstructiva del Sueño

La apnea obstructiva del sueño (OSA, por sus siglas en inglés) ocurre en el 2% - 4% de la población adulta, y más del 50% de los individuos con apnea obstructiva del sueño tienen hipertensión.^{263, 326-333} La obesidad es tan frecuente en la apnea obstructiva del sueño que el índice de sospecha de OSA debe ser alto en cualquier paciente hipertenso cuyo índice de masa corporal esté por encima de los 27 kg/m².³³¹ A estos individuos se les debe preguntar a fondo por síntomas de OSA, entre los que se encuentran los ronquidos, presencia de apnea, respiración irregular durante el sueño, intranquilidad al dormir y cansancio matinal crónico. A veces es su pareja de cama quien proporciona la mayoría de los detalles, especialmente los ronquidos, ya que el individuo afectado puede negar o desconocer el problema. Si desde el punto de vista clínico se sospecha el diagnóstico, se indica su confirmación

a través de un estudio formal del sueño. El impacto de la apnea del sueño en la enfermedad cardiovascular está probablemente relacionado en gran parte con su asociación con la PA elevada. Sin embargo, la OSA pudiera actuar mediante numerosos mecanismos para provocar daño del miocardio y vascular, incluyendo la liberación de catecolaminas,^{333, 334} la activación de mecanismos inflamatorios,³³⁵ resistencia a la insulina,^{336, 337} y disfunción endotelial.³³⁸ Entre las demás condiciones cardiovasculares asociadas con la OSA encontramos las arritmias, la insuficiencia cardiovascular, el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular.^{331, 332, 339-344}

El debate anterior acerca de si la OSA es un factor etiológico de la hipertensión se ha centrado ampliamente en torno a la fuerte asociación de la OSA con la obesidad. Aunque se sabe que la obesidad contribuye en gran parte a la OSA,³⁴⁵⁻³⁴⁸ los pacientes con apnea obstructiva del sueño también pueden estar en riesgo incrementado de ganancia de peso,³⁴⁹ y el tratamiento de la OSA pudiera reducir la grasa visceral.³⁵⁰ Ahora aparece que la posible asociación causal entre la apnea obstructiva del sueño y la hipertensión comprende tanto el vínculo obesidad-hipertensión como un papel independiente de la OSA en la elevación crónica de la PA. Se ha demostrado que episodios de apnea con una desaturación repetida de oxígeno en la OSA estimulan fuertes descargas del sistema nervioso simpático que directamente eleva la PA.^{333, 334} La escasa calidad y los cortos períodos del sueño pueden desempeñar un papel reconfortante en el cansancio y la somnolencia durante el día. La privación de sueño solamente puede elevar la PA³⁵¹ y dañar la tolerancia a la glucosa.³⁵² Hay asimismo una relación directa entre la gravedad de la apnea de sueño y el nivel de PA. Por último, se ha reportado que el tratamiento sostenido y eficaz de la apnea obstructiva del sueño con una presión aérea positiva continua (CPAP, por sus siglas en inglés) reduce la PA nocturna y diurna en los hipertensos con apnea obstructiva del sueño.³⁵³⁻³⁵⁵

Además de la pérdida de peso, la calidad del sueño en los pacientes con apnea obstructiva del sueño puede mejorar con varias medidas de posicionamiento durante el sueño, en especial dormir de un solo lado. El tratamiento con una presión aérea positiva continua puede ser útil en la reducción total de la PA y también puede mejorar la isquemia cardíaca^{356, 357} y los síntomas de la insuficiencia cardíaca.^{331, 332} El papel de las prótesis bucales y los métodos quirúrgicos sigue estando bien definido.³⁵⁴ Ningún tipo específico de medicamento ha demostrado ser óptimo para reducir la PA de los pacientes de apnea obstructiva del sueño.³⁵⁴

La Hipertensión y Los Ojos

La hipertensión puede afectar la retina, el nervio corioideo y óptico del ojo, en particular en la hipertensión de fase 2. Estos cambios pueden apreciarse con la inspección de los vasos de la retina mediante oftalmoscopia directa, fotografía o angiografía.

La retinopatía hipertensiva se manifiesta con más frecuencia mediante el estrechamiento

generalizado o focal de las arteriolas de la retina. En la hipertensión aguda o avanzada, la vasculatura de la retina puede estar dañada de tal manera que se produce una oclusión o derrame. Estos cambios se pueden manifestar mediante infartos de la capa de fibras nerviosas (exudados blandos o algodinosos), edema extravascular (exudados duros), hemorragias intrarretinianas y macroaneurismas arteriales de la retina.

La coroidopatía hipertensiva se ve con más frecuencia en los pacientes jóvenes con hipertensión aguda, incluyendo los casos de eclampsia o feocromocitoma. Los hallazgos incluyen las manchas de Elschnig (áreas de la lámina capilar de las coroides sin perfusión) y las líneas de Siegrist (hiperpigmentación lineal sobre las arterias coroideas).

La neuropatía óptica hipertensiva que ocurre con una hipertensión severa pudiera presentarse con hemorragias en forma de flama, edema del disco óptico, congestión venosa y exudados maculares.³⁵⁸⁻³⁶⁰

Trasplante Renal

La hipertensión ocurre de forma relativamente frecuente en pacientes que reciben trasplantes de órganos; en aquellos que reciben injertos alógenos de riñón, la prevalencia de la hipertensión excedió el 65%.³⁶¹ La hipertensión nocturna, un cambio total del ritmo diurno de la PA, pudiera presentarse en los individuos que requieren un control ambulatorio de la presión arterial para su evaluación general. La hipertensión es menos frecuente en otras formas de trasplante. Los mecanismos de hipertensión en los pacientes trasplantados son multifactoriales, pero la vasoconstricción y los cambios de estructuras vasculares a largo plazo provocados por medicamentos inmunosupresores que son inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimo) y los corticosteroides están entre los más importantes.³⁶² El daño de la función renal es otro factor de exacerbación; a pesar de haber tenido un trasplante renal exitoso, la mayoría de los pacientes tienen una función renal suficientemente dañada como para provocar una retención relativa de sal y agua. La estenosis de la arteria renal trasplantada también pudiera ser un factor.

Los estudios observacionales indican que la hipertensión se relaciona con el deterioro de la función del injerto. En esta población, aún faltan ensayos clínicos controlados de gran escala sobre los efectos del control de la PA en la disminución del índice de filtración glomerular o sobre la incidencia de enfermedades cardiovasculares. El alto riesgo de oclusión del injerto y de eventos cardiovasculares ha indicado que la PA debe reducirse a 134/80 mmHg o menos. Debido a la ausencia de datos convincentes, ningún tipo de antihipertensivo puede considerarse superior a otro. La dificultad de reducir la PA en este grupo hace necesario combinar los medicamentos en casi todos los pacientes. Al igual que en otras enfermedades renales, la creatinina sérica y el potasio deben controlarse de 1 a 2 semanas después del inicio o escalamiento de la terapia con inhibidores

de la enzima convertidora de la angiotensina o bloqueadores de los receptores de la angiotensina. Un incremento mayor a 1 mg/dL de creatinina sérica debe suscitar la cuestión de la estenosis de la arterial renal.

Pacientes con Enfermedad Renovascular

Una estenosis de la arteria renal significativa desde el punto de vista hemodinámico puede estar relacionada con todas las fases de hipertensión, pero se reconoce con más frecuencia en los pacientes con fase 2 o una hipertensión resistente, ya que hay individuos a los que se les hace una evaluación especial del problema. Si se presenta de forma bilateral, la estenosis de la arteria renal puede provocar la reducción de la función renal (nefropatía isquémica).³⁶³

Entre las pistas clínicas de la enfermedad renovascular encontramos (1) la aparición de la hipertensión antes de los 30 años de edad (especialmente sin historia familiar) o la aparición reciente de una hipertensión significativa después de los 55 años de edad; (2) ruido abdominal, particularmente si continúa en diástole y se lateraliza; (3) hipertensión acelerada o resistente; (4) edema pulmonar (flash) recurrente; (5) insuficiencia renal de etiología indeterminada, especialmente con sedimento urinario normal; (6) enfermedad vascular aterosclerótica difusa coexistente, especialmente en los fumadores crónicos o (7) insuficiencia renal aguda precipitada por la terapia antihipertensiva, particularmente los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o los bloqueadores de los receptores de la angiotensina.^{78, 79, 81}

En los pacientes con indicaciones de enfermedad renovascular, el escáner renal radionuclear ampliado con captopril, los estudios del flujo Doppler dúplex y la angiografía por resonancia magnética pueden emplearse como exámenes de detección no invasivos. Mediante la tomografía computarizada espiral, una técnica que necesita el uso de contraste intravenoso, se puede obtener imágenes tridimensionales.⁸¹ El diagnóstico definitivo de la enfermedad renovascular requiere angiografía renal, el cual trae consigo cierto riesgo, particularmente de insuficiencia renal aguda inducida por radiocontraste o ateroembolismo.³⁶⁴

En pacientes, por lo general mujeres, con displasia fibromuscular, los resultados de la angioplastia renal transluminal percutánea (PTRA, por sus siglas en inglés) han sido excelentes y comparables con la revascularización quirúrgica.³⁶⁵ Los pacientes con una función renal normal y estenosis aterosclerótica de la arteria renal que es focal, unilateral y nonostial también pueden tratarse mediante angioplastia.³⁶⁵ El stent de la arteria renal se ha convertido en un complemento importante de la angioplastia renal transluminal percutánea, que se utiliza para contrarrestar el retroceso elástico y eliminar la estenosis residual que a menudo se observa después de una angioplastia renal transluminal percutánea.³⁶⁶

Aunque muchos pacientes con estenosis de la arteria renal a gran escala se mantienen estables

durante períodos prolongados si la PA está bien controlada,³⁶⁷ puede que sea necesaria una revascularización quirúrgica o una angioplastia renal transluminal percutánea con stent de la arteria renal para conservar la función renal.⁸¹

Medicamentos y Otros Agentes que Influyen en la Presión Arterial

Muchos medicamentos con prescripción facultativa y algunos agentes y suplementos herbáceos sin receta pueden influir en la PA y complicar el control de esta en los hipertensos tratados. Por consiguiente, la búsqueda de presencia de estos agentes en la historia clínica puede ayudar a identificar un componente secundario que contribuye a la elevación de la PA. Este reconocimiento puede negar la necesidad de emplear pruebas innecesarias y posiblemente riesgosas.

Se debe pensar en el empleo de agentes que pueden incluir en la PA de un paciente dado en las siguientes situaciones: (1) pérdida del control de la hipertensión que antes estaba bien controlada, (2) presencia de comorbilidades (especialmente la osteoartritis), (3) pruebas bioquímicas del uso concurrente de medicamentos (tales como, el incremento del potasio sérico o de las concentraciones de creatinina con medicamentos antiinflamatorios no esteroides) y (4) hipertensión atípica (al igual que la hipertensión severa, pero transitoria en un paciente joven que se presenta con un dolor de pecho y cambios en el ECG que acompaña un posible uso de cocaína).

TABLA 24. Sustancias Habituales Asociadas con la Hipertensión en Humanos

Medicamentos con prescripción

Cortisona y otros esteroides (tanto corticosteroides como mineralocorticoides), ACTH
Estrógenos (por lo general solo los agentes contraceptivos orales con alta actividad estrogénica)
Medicamentos antiinflamatorios no esteroides
Fenilpropanolaminas y análogos
Ciclosporina y tacrolimo
Eritropoyetina
Ketamina
Desflurano
Carbamazepina
Bromocriptina
Metoclopramida
Antidepresivos (especialmente venlafaxina)
Buspirona
Clonidina, combinación de BB
Feocromocitoma: BB sin alfa bloqueador primeramente; glucagón
Clozapina

Medicamentos y otros “productos naturales” de la calle

Cocaína y abstinencia de la cocaína
Efedra, “éxtasis herbáceo” y otros análogos de la fenilpropanolamina
Nicotina y su abstinencia
Esteroides anabólicos
Abstinencia de narcóticos
Metilfenidato
Fenciclidina
Ketamina
Ergotamina y otros preparados herbáceos que contienen ergot

Hierba de San Juan

Sustancias alimenticias

Cloruro de sodio

Etanol

Regaliz

Alimentos que contienen tiramina (con IMAO)

Elementos químicos y otros químicos industriales

Plomo

Mercurio

Talio y otros metales pesados

Sales de litio, especialmente el cloruro

Los elementos en negritas representan las sustancias de importancia clínica más actual

La Tabla 24 brinda una lista de aquellos agentes que pudieran alterar la PA. Estos pueden influir en la PA de varias formas. Pudieran influir en el equilibrio sódico; incrementar la actividad neural adrenérgica o suprimir la actividad neural parasimpática; alterar la producción, liberación o efectividad de las hormonas vasoactivas o ejercer efectos directos en el endotelio o el músculo suave vascular.

Alcohol

Por lo general, el consumo moderado de alcohol (es decir, <30 g de etanol al día o aproximadamente dos tragos diarios) no se asocia con el incremento de la PA. El consumo de grandes cantidades de alcohol tiene un efecto en la PA relacionado con la dosis, tanto en sujetos hipertensos como en sujetos normotensos.¹⁰ El uso del control ambulatorio de la PA ha destacado los efectos bifásicos del alcohol en la PA, lo que pone de relieve la importancia de programar la medición de la PA. Un gran consumo de alcohol (>30 g) puede reducir la PA en las primeras 4 horas después del consumo. Aproximadamente de 10 a 15 horas después (quizás en el momento en que el paciente se ve en consulta o en el cuerpo de guardia durante la abstinencia), se puede observar el incremento de la PA. Esto explica algo de las discrepancias reportadas en la literatura acerca del efecto del alcohol en la PA. El o los mecanismos del efecto del alcohol en la PA no están definidos aún, pero parecen provenir predominantemente de la activación neural simpática, aunque los cambios de las concentraciones de cortisol y de calcio celular también pudieran desempeñar un papel.

Medicamentos Antiinflamatorios No Esteroides Sin Aspirina (AINE)

Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos representan una de las clases de medicamentos que con mayor frecuencia consumen los pacientes hipertensos. Entre los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos sin aspirina, los agentes más antiguos como la indometacina son los que más ampliamente se han estudiado. La reacción de la PA varía de acuerdo al tipo de

medicamento antiinflamatorio no esteroideo sin aspirina; sin embargo, el aumento de la presión está acompañada a menudo de edema periférico y aumento de peso, lo que sustenta el mecanismo de retención de sal de la hipertensión asociado con la pérdida de prostaglandinas natriuréticas como la PGE₂.^{368, 369} La reducción de los efectos vasodilatadores bien descritos de algunas prostaglandinas es otro mecanismo. Los inhibidores de COX-2 también pudieran causar la elevación de la PA.³⁷⁰⁻³⁷² Recientemente, se llevó a cabo un ensayo aleatorio a doble ciegas que evalúa los efectos del celecoxib, el rofecoxib y el naproxeno en la PA durante 24 horas en los pacientes diabéticos del tipo 2 con osteoartritis, cuya hipertensión se ha tratado con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o bloqueadores de los receptores de la angiotensina. Con dosis igual de eficaces que en el tratamiento de la osteoartritis, el tratamiento con rofecoxib, pero no con celecoxib o naproxeno, indujo un incremento significativo de la PAS durante 24 horas como promedio en los pacientes diabéticos del tipo 2 que recibían inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o bloqueadores de los receptores de la angiotensina II.³⁷³ Por consiguiente, los datos actuales indican que determinados medicamentos antiinflamatorios no esteroideos y los inhibidores de la COX 2 pudieran tener efectos desestabilizadores en el control de la PA de pacientes hipertensos diabéticos. Esto es más preocupante cuando los pacientes diabéticos son a veces adultos mayores y obesos, y tanto la obesidad como la vejez predisponen a la osteoartritis, así como a la diabetes.

Mejoramiento del Control de la Hipertensión

Cuestiones que Abordan el Cumplimiento del Tratamiento

Los modelos de comportamiento indican que la terapia más efectiva que los médicos más cuidadosos prescriben controlarán la hipertensión solo si el paciente está motivado a tomar el medicamento cuando se orienta y establecer y mantener un estilo de vida que promueve la salud. La motivación mejora cuando los pacientes tienen experiencias positivas y confían en sus médicos. Los resultados mejoran con una mejor comunicación. La empatía se construye sobre la base de la confianza y es un potente motivador (Tabla 25).³⁷⁴

TABLA 25. Dar Apoyo Empático

Adoptar una actitud de preocupación junto a la esperanza y al interés en el futuro del paciente
 Brindar retroalimentación positiva sobre la PA y el mejoramiento del comportamiento
 Si no se ha alcanzado el objetivo de la PA, preguntar sobre los comportamientos para lograr el control de la misma
 Mantener entrevistas para aclarar el régimen.

TABLA 26. Conocimiento y Control del Médico

Anticipar los problemas para el cumplimiento del tratamiento en los hombres jóvenes
 Pensar en el incumplimiento del plan como causa de
 No alcanzar la PA objetivo
 Hipertensión resistente
 Pérdida repentina del control

Exhortar a los pacientes a que presenten todos los medicamentos de todos los médicos y otras fuentes, aunque tengan prescripción, complementarios o no tengan receta, en cada consulta para revisar y descartar las causas iatrogénicas de la elevación de la presión arterial
Preguntar qué toma el paciente para el dolor
Detectar la depresión y otras afecciones psiquiátricas, incluyendo los ataques de pánico, y tratarlas de forma adecuada
Estar dispuesto a cambiar los regímenes sin éxito y buscar los que tengan más probabilidades de funcionar

¿Qué Puede Hacer el Médico?

Las relaciones entre el médico y el paciente que se basan en la confianza, el respeto y el conocimiento holístico del paciente se corresponde con los resultados positivos de la atención: el cumplimiento, la satisfacción y el mejoramiento del estado de salud. Los pacientes a veces evalúan la capacidad del médico mediante sus habilidades de servicio al cliente y no mediante sus habilidades médicas.³⁷⁵ El servicio al cliente abarca la facilidad de acceso, el tiempo mínimo de espera y una consideración positiva del personal de consulta; se sabe que todos estos aspectos influyen en la satisfacción del proveedor y en el cumplimiento del paciente. Los médicos son el modelo a seguir y deben formar al personal brindándole un medio positivo, interactivo y empático. Esto incrementará la comodidad y la buena voluntad del paciente para participar en su propia atención.

Inercia Médica

Hay mucho compromiso médico en la terapia óptima de la hipertensión (Tabla 26). El hecho de no poder titular o combinar medicamentos ni reforzar las modificaciones de estilos de vida a pesar de conocer que el paciente no ha llegado a la PA objetivo representa la inercia médica que hay que superar. Esto se debe en parte al interés del médico en aliviar los síntomas, al desconocimiento de las normas médicas o al malestar por titular en función de un objetivo.³⁷⁶

TABLA 27. Organizar los Sistemas de Asistencia Médica

Programar la próxima cita antes de que el paciente salga de la consulta
Usar recordatorios de citas, preferiblemente basados en computadora, y contactar a los pacientes para confirmar las citas
Darle seguimiento a los pacientes que faltan a las citas
Usar sistemas en los consultorios de control y seguimiento (por ejemplo, capacitar al personal para que dé ánimos a los pacientes, recordatorios automatizados y programados, tratamiento de los enfermos de SIDA)

TABLA 28. Educación a los Pacientes sobre el Tratamiento

Evaluar la comprensión y la aceptación del diagnóstico de hipertensión por parte del paciente
Debatir las preocupaciones del paciente y aclarar los malentendidos
Informarle al paciente la lectura de su PA y entregarle una copia impresa
Acordar con el paciente el objetivo de su PA
Pedirle al paciente que clasifique (del 1 al 10) la posibilidad de seguir el tratamiento
Informarle al paciente acerca del tratamiento recomendado y brindarle información escrita específica acerca de la importancia del estilo de vida lo que abarca dieta, la actividad física, suplementos dietéticos y consumo de alcohol.
Usar los clásicos folletos cuando haya.

Aclarar las dudas y preguntas y darle la oportunidad al paciente de expresar las acciones específicas para llevar a cabo las recomendaciones de tratamiento

Enfatizar en:

La necesidad de continuar el tratamiento

El control no significa cura

Uno no puede decir si la PA se eleva por emoción o síntomas; la PA debe medirse

Existen numerosos métodos para vencer la inercia médica. Uno de los más eficaces es utilizar los sistemas de apoyo a la decisiones que impulsan al médico a avanzar la terapia cuando el objetivo no se ha alcanzado (Tabla 27). Estos sistemas pueden ser electrónicos basado en computadora o en la PDA) o de papel (diagramas de flujo, algoritmos, normas). Los recordatorios de retroalimentación (basados en computadora, basados en teléfonos automatizados, gestores de atención y cuidados, auditores externos) pueden ser muy eficaces no solo para ayudar a alcanzar los objetivos de PA, sino para alertar a los médicos de las consultas perdidas de los pacientes, el llenado de recetas necesarias nuevamente y anomalías en el laboratorio.³⁷⁷

Las intervenciones del comportamiento que se centran en el paciente, como el asesoramiento, mejoran el control de la PA (Tabla 28).³⁷⁸ Los licenciados en enfermería y los farmacéuticos han demostrado su eficiencia al ayudar a alcanzar la PA objetivo.³⁷⁹ Los planes comerciales de salud pueden brindar los recursos para la auditoría de diagramas u otra asistencia para mejorar el control de la PA.³⁸⁰ Los médicos deben auditar periódicamente los archivos de sus propios pacientes para evaluar el grado de cumplimiento y éxito con objetivos establecidos e intervenciones de tratamiento.

El Comité Nacional de Aseguramiento de la Calidad (NCQA, por sus siglas en inglés) ha establecido la Serie de Datos e Informaciones del Empleador del Plan de Salud (HEDIS, por sus siglas en inglés), una serie de medidas de realización estandarizada, diseñada para asegurar que compradores y consumidores tengan la información que ellos necesitan para evaluar de forma confiable la calidad de la atención de salud (<http://www.ncqa.org/Programs/HEDIS>). La ejecución de las normas de HEDIS mediante la gestión de las organizaciones de gestión ha incrementado exitosamente el uso adecuado de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina en la insuficiencia cardíaca y los beta bloqueadores en pacientes que han sufrido un infarto de miocardio. El Comité Nacional de Aseguramiento de la Calidad ahora controla los registros médicos del porcentaje de pacientes cuya PA está por debajo de los 140/90 mmHg.³⁸¹ Los índices de control de la PA tan controlados por los médicos se han incrementado en un 59%. A los pacientes se les debe informar su PA en cada consulta y se les debe estimular no solo a preguntar por estas cifras, sino también a indagar por qué la PA está por encima del objetivo, si fuera el caso. Asimismo, deben llevar un registro escrito como parte de este compromiso.

Papel de Otros Profesionales de Atención de Salud

Los médicos deben trabajar con otros profesionales de atención de salud (por ejemplo, los gestores de caso y otros enfermeros, asistentes médicos, farmacéuticos, dentistas, dietistas registrados, nutricionistas licenciados, educadores de nutrición, optometristas y podólogos) que influyen o refuerzan las instrucciones para mejorar el estilo de vida del paciente y el control de la PA (Tabla 29). Los departamentos que brindan cuidados de hipertensión, los departamentos de Salud Ocupacional de centros laborales, las organizaciones de gestión de la atención, los farmacéuticos y los trabajadores de la comunidad no profesional han contribuido a mejorar el control de la hipertensión. Los cuidadores de salud pública y los trabajadores de ayuda comunitaria en las comunidades en alto riesgo también son útiles para tamizar, identificar casos, remitir y dar seguimiento a las consultas de seguimiento, así como educar a los pacientes. Todos los profesionales de atención médica deben comprometerse a ampliar el control de la PA a través de mensajes de refuerzo acerca de los riesgos de la hipertensión, la importancia de tratar tanto la PAS como la PAD y lograr la PA objetivo, la educación acerca de medidas efectivas para los estilos de vida, las terapias farmacológicas y el cumplimiento del tratamiento.

TABLA 29. Colaborar con Otros Profesionales de Salud

Usar las habilidades y los conocimientos complementarias de enfermeros, asistentes médicos, farmacéuticos, dietistas registrados, optometristas, dentistas y podólogos
Remitir a pacientes seleccionados para un asesoramiento más intensivo

TABLA 30. Individualizar el Régimen

Incluir al paciente en la toma de decisiones
Simplificar el régimen a una dosis diaria, si es posible
Incorporar el tratamiento en el estilo de vida diario del paciente; por ejemplo, tomar medicamentos justo antes o después de lavarse los dientes
Acordar con el paciente objetivos realistas a corto plazo en cuanto a los componentes específicos del medicamento y al plan de modificaciones del estilo de vida
Estimular el debate sobre la dieta y la actividad física
Estimular el debate sobre los efectos adversos de los medicamentos y las preocupaciones sobre los mismos
Estimular el autocontrol con dispositivos validados de PA
Minimizar el costo de la terapia. Reconocer las cuestiones financieras e introducir programas nacionales y de la comunidad local para ayudar a facilitar los medicamentos
Indicar que el cumplimiento del régimen será un tema de discusión en cada consulta
Estimular la pérdida gradual sostenida de peso

Factores de los Pacientes

Las actitudes de los pacientes están influenciadas en gran parte por las diferencias culturales, las creencias y las experiencias anteriores con el sistema de salud.³⁸² Estas actitudes deben ser comprendidas y respetadas si el médico es el encargado de brindar confianza y aumentar la comunicación con pacientes y familiares (Tabla 30), Los médicos deben explicarle a los pacientes que los términos “hipertensión” y “PA alta” se emplean indistintamente y que ninguno indica un

estado de ansiedad. Además de la motivación, los pacientes necesitan una educación específica diseñada para ayudarlos a modificar sus estilos de vida y tomar los medicamentos tal como se los prescriben para que se sientan bien y se reduzcan los riesgos.

Caracterización de los Pacientes que Llevan una Terapia Ajustada

La terapia de la hipertensión depende en gran parte de la participación y el compromiso del paciente. Las estrategias del tratamiento deben centrarse en los objetivos de los pacientes cuando se brinda asesoramiento y se estimula el cumplimiento del mismo. Las estrategias para un tratamiento óptimo difieren probablemente en dependencia del tipo de paciente. Los estilos saludables de vida influyen en el cumplimiento de la medicación, así como las creencias y la participación del paciente con comportamientos que abarcan los alimentos, las bebidas, la actividad física, el peso saludable, el consumo de sal y alcohol, así como el hábito de fumar. El análisis de un grupo de 727 pacientes hipertensos halló que los individuos se encontraban en 4 categorías.³⁸³ El grupo más grande (39%) recibió orientaciones de salud, se le informó acerca de la hipertensión y tomó sus medicamentos. El segundo grupo (16%) tuvo la tendencia de basarse en el medicamento en lugar del estilo de vida para controlar su PA. El tercer grupo (22%) tuvo el mayor IMC (índice de masa corporal), no practicó un estilo de vida que promoviera salud, excepto reducir las tasas de consumo de alcohol y abuso del tabaco, a veces se olvidaban de tomar sus medicamentos y tuvieron la tasa de control de la PA más baja. Estos pacientes podían disfrutar mayormente de asesoramiento médico y ayuda para lograr la modificación de sus estilos de vida y probablemente necesitar consultas o contactos más frecuentes con enfermeros u otros proveedores. El último grupo (23%) estaba compuesto muy probablemente por varones jóvenes, sabían poco acerca de la hipertensión, le temían menos a las consecuencias de la hipertensión o a no tomar sus medicamentos, y lo más probable era que consumieran alcohol, abusaran del tabaco y dejaran de tomar sus medicamentos sin informarle a su médico. Probablemente, estos requieren apoyo constante, información sobre los peligros de no tener control de la PA y los pequeños ajustes de objetivos cada vez más seguidos por parte del personal de atención de salud asociado. La participación de los miembros de la familia u otras ayudas sociales pueden ser útiles (Tabla 31).

TABLA 31. Promover Sistemas de Apoyo Social

Con total permiso del paciente, involucrar la atención de los miembros de la familia u otro apoyo social (es decir, organizaciones comunitarias o basadas en la fe) en el proceso de tratamiento
Sugerir actividades de grupo de interés común (por ejemplo, caminatas en grupo) para estimular el apoyo mutuo y la motivación

Ajuste de Objetivos y Cambios de Comportamiento

El médico y el paciente deben acordar los objetivos de PA y calcular el tiempo en que los

alcanzarán, y estos objetivos se deben asentar en el registro. Con el apoyo del médico, el paciente se debe empoderar, entendiéndose con esto que los cambios de comportamiento que haga son de su entera responsabilidad. Cuando la gente hace cambios de comportamiento, ellos progresan a través de una serie de fases (precontemplación, contemplación, preparación, acción y mantenimiento). Con el empleo de este método se facilita el cambio de comportamiento con más éxito junto con una entrevista motivadora en lugar de asignarle la misma intervención a cada paciente.^{384, 385}

A los pacientes se les puede preguntar, en una escala del 1 al 10, con qué probabilidad ellos siguen el plan. Si no hay probabilidad, el médico puede usar la entrevista motivadora para determinar los obstáculos que impiden el cumplimiento del plan. En las consultas donde la PA está por encima del objetivo, se deben hacer cambios en el plan de tratamiento y documentarlo en consecuencia. Los dispositivos domésticos para medir la PA pueden ser muy útiles al involucrar muchos pacientes en la misma atención. El que debe calibrar los dispositivos es el médico (véase la sección Auto Medición). Esto debe hacerse permitiéndole al paciente tomar su PA con el dispositivo en presencia del médico. La PA que se toma en la casa tiende a ser aproximadamente 5 mmHg menor que la PA que se toma en consulta, y esta información debe tenerse en cuenta cuando se evalúe el avance hacia el objetivo. Pero la PA en consulta debe utilizarse aún para determinar que un paciente ha llegado al objetivo.

La satisfacción del paciente con sus proveedores de atención de salud predice el cumplimiento del tratamiento. Todos los médicos necesitan brindar una atención positiva y enfocada en el paciente para satisfacer y facilitarle a sus pacientes seguir el tratamiento. Se ha demostrado que algunas intervenciones de comportamiento centradas en el paciente mejoran el control de la PA, aunque no se ha demostrado claramente cómo estructurar la capacitación o el autocontrol.

Obstáculos Económicos

El costo de los medicamentos puede ser un obstáculo para el tratamiento eficaz. Los pacientes a veces perciben que las modificaciones de los estilos de vida, por ejemplo seguir la dieta DASH es caro, pero seguir estos planes puede cumplirse incluso con modestos presupuestos. Los educadores de nutrición ofrecen clases en escuelas, comunidades y centros de trabajo con presupuesto para alimentos y programas de comidas. Los médicos deben hacer referencia a sus pacientes de estas clases. La terapia nutricional médica que imparten los dietistas registrados mejora la salud de los pacientes que tienen altos niveles de colesterol, diabetes, obesidad u otro factor de riesgo de enfermedad crónica.³⁸⁶ Se le debe informar a los pacientes que la mayoría de las modificaciones de los estilos de vida pueden ser libres de costo o incluso ahorrar dinero (es decir, dejar de fumar y reducir el consumo de alcohol). Además, los efectos beneficiosos de las modificaciones de los estilos de vida pueden incluir la reducción de la cantidad y el costo de las medicamentos prescritos

y el costo del seguro. El paciente que cumpla la dieta DASH puede necesitar menos medicamentos y ahorrar dinero. Los pacientes necesitan entender la diferencia importante entre el precio de un medicamento y el costo del incumplimiento. El precio del medicamento es la cantidad de dinero necesario para adquirirlo, y el costo es el resultado o las consecuencias de no cumplir este consejo de tratamiento, que puede incluir daño de la calidad de vida, enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal, accidente cerebrovascular e incluso muerte prematura. La identificación de las personas que pueden ayudar a los pacientes en las cuestiones referidas al seguro y a los servicios sociales puede ser importante para el total cumplimiento. La mayoría de las firmas farmacéuticas necesitan programas que a veces se manejan a través de sus oficinas de mercadeo.

Fuentes Adicionales de Información

Hay información adicional en el sitio Web del NHLBI: <http://www.nhlbi.nih.gov/>.

Esquema Utilizado para la Clasificación de las Pruebas

El personal y el comité ejecutivo fueron los encargados de clasificar y revisar los estudios que brindaron las pruebas para apoyar las recomendaciones de este informe. El esquema de clasificación parte del 6to informe del CNA y de otros Informes del Grupo de Trabajo del NHBPEP.

Estos símbolos aparecen en el apéndice de las citas de la lista de referencias:

M: Metaanálisis; uso de métodos estadísticos que combinan los resultados de los ensayos clínicos.

RA: Ensayos controlados aleatorios; también conocidos como estudios experimentales.

RE: Análisis retrospectivos; también conocidos como estudios de casos y controles.

F: Estudio prospectivo; también conocido como estudios de cohorte, incluyendo estudios de seguimiento histórico o prospectivo.

X: Encuesta transeccional; también conocida como estudios de prevalencia.

PR: Revisiones anteriores o planteamientos de posición.

C: Intervenciones clínicas (no aleatorios).

Apéndice

Participantes del Comité Coordinador del Programa Nacional de Educación de la Presión Arterial Alta

Claude Lenfant, MD (National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Md); George L. Bakris, MD (Rush University Medical Center, Chicago, Ill); Henry R. Black, MD (Rush University Medical Center, Chicago, Ill); Vicki Burt, ScM, RN (National Center for Health Statistics, Hyattsville, Md); Barry L. Carter, PharmD, FCCP (University of Iowa, Iowa City, Iowa); Francis D.

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

Md); Mary Winston, EdD, RD (American Heart Association, Dallas, Tex); Jackson T. Wright, Jr., MD, PhD (Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio).

Colaboradores Adicionales

Jan N. Basile, MD, FACP (Veterans Administration Hospital, Charleston, SC); James I. Cleeman, MD (National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Md); Darla E. Danford, MPH, Dsc (National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Md); Richard A. Dart, MD, FACP, FCCP, FAHA (Marshfield Clinic, Marshfield, Wis); Karen A. Donato, SM, RD (National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Md); Mark E. Dunlap, MD (Louis Stokes Cleveland VA Medical Center, Cleveland, Ohio); Brent M. Egan, MD (Medical University of South Carolina, Charleston, SC); William J. Elliott, MD, PhD (Rush University Medical Center, Chicago, Ill); Bonita E. Falkner, MD (Thomas Jefferson University, Philadelphia, Pa); John M. Flack, MD, MPH (Wayne State University School of Medicine, Detroit, Mich); David Lee Gordon, MD (University of Miami School of Medicine, Miami, Fla); Philip B. Gorelik, MD, MPH, FACP (Rush Medical College, Chicago, Ill); Mary M. Hand, MSPH, RN (National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Md); Linda A. Hershey, MD, PhD (VA WNY Healthcare System, Buffalo, NY); Norman M. Kaplan, MD (University of Texas Southwestern Medical School at Dallas, Dallas, Tex); Daniel Levy, MD (National Heart, Lung, and Blood Institute, Framingham, Mass); James W. Lohr, MD (VA WNY Healthcare System and SUNY Buffalo, Buffalo, NY); Vasilios Papademetriou, MD, FACP, FACC (Veterans Affairs Medical Center, Washington, DC); Thomas G. Pickering, MD, DPhil (Mount Sinai Medical Center, New York, NY); Ileana L. Pina, MD, FACC (University Hospitals of Cleveland, Cleveland, Ohio); L. Michael Prisant, MD, FACC, FACP (Medical College of Georgia, Augusta, Ga); Clive Rosendorff, MD, PhD, FRCP (Veterans Affairs Medical Center, Bronx, NY); Virend K. Somers, MD, PhD (Mayo Clinic and Mayo Foundation, Rochester, Minn); Ray Townsend, MD (University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, Pa); Humberto Vidaillet, MD (Marshfield Clinic, Marshfield, Wis); Donald G. Vidt, MD (Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio); William White, MD (The University of Connecticut Health Center, Farmington, Conn) MD (Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio); William White, MD (The University of Connecticut Health Center, Farmington, Conn).

Personal

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

Organizaciones Miembros del Comité Coordinador del Programa Nacional de Educación para la Presión Arterial Alta (NHBPEP, por sus siglas en inglés)

American Academy of Family Physicians; American Academy of Neurology; American Academy of Ophthalmology; American Academy of Physician Assistants; American Association of Occupational Health Nurses; American College of Cardiology; American College of Chest Physicians; American College of Occupational and Environmental Medicine; American College of Physicians-American Society of Internal Medicine; American College of Preventive Medicine; American Dental Association; American Diabetes Association; American Dietetic Association; American Heart Association; American Hospital Association; American Medical Association; American Nurses Association; American Optometric Association; American Osteopathic Association; American Pharmaceutical Association; American Podiatric Medical Association; American Public Health Association; American Red Cross; American Society of Health-System Pharmacists; American Society of Hypertension; American Society of Nephrology; Association of Black Cardiologists; Citizens for Public Action on High Blood Pressure and Cholesterol, Inc.; Hypertension Education Foundation, Inc.; International Society on Hypertension in Blacks; National Black Nurses Association, Inc.; National Hypertension Association, Inc.; National Kidney Foundation, Inc.; National Medical Association; National Optometric Association; National Stroke Association; NHLBI Ad Hoc Committee on Minority Populations; Society for Nutrition Education; The Society of Geriatric Cardiology. Federal Agencies: Agency for Health Care Research and Quality; Centers for Medicare and Medicaid Services; Department of Veterans Affairs; Health Resources and Services Administration; National Center for Health Statistics; National Heart, Lung, and Blood Institute; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.

Agradecimientos

Este trabajo recibió el apoyo enteramente del Instituto Nacional del Corazón, Pulmones y Sangre. Agradecemos la ayuda de Carol Creech, MILS, y de Gabrielle Gessner (Institutos Norteamericanos del Programa de Investigaciones de Salud, Silver Spring, Md).

Referencias

1. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 –1991. *Hypertension*. 1995;25:305–313. X
2. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988 –2000. *JAMA*. 2003; 290:199 –206. X
3. World Health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life. Geneva, Switzerland:World

Health Organization, 2002. <http://www.who.int/whr/2002>.

4. JNC 6. National High Blood Pressure Education Program. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med.* 1997; 157:2413–2446. PR

5. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 Report. *JAMA.* 2003;289:2560 –2572. PR

6. U. S. Department of Health and Human Services, National Heart, Lung, and Blood Institute. National High Blood Pressure Education Program. Available at: <http://www.nhlbi.nih.gov/about/nhbpep/index.htm>. Accessed November, 2003.

7. National High Blood Pressure Education Program. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183: S1–S22. PR

8. Roccella E, Kaplan N. Interpretation and evaluation of clinical guidelines. In: Izzo JL Jr, Black HR (eds). *Hypertension Primer: The Essentials of High Blood Pressure: Basic Science, Population Science, and Clinical Management.* Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. pp. 126 –127. PR

9. Sheps SG, Roccella EJ. Reflections on the sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Curr Hypertens Rep.* 1999;1: 342–345. PR

10. Whelton PK, He J, Appel LJ, Cutler JA, Havas S, Kotchen TA, et al. Primary prevention of hypertension: Clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. *JAMA.* 2002;288:1882–1888. PR

11. Last JM, Abramson JH. *A Dictionary of Epidemiology.* 3rd ed. New York, NY: Oxford University Press; 1995.

12. Shaughnessy AF, Slawson DC, Bennett JH. Becoming an information master: a guidebook to the medical information jungle. *J Fam Pract.* 1994;39:489 – 499. PR

13. Slawson DC, Shaughnessy AF. Obtaining useful information from expert based sources. *BMJ.* 1997;314:947–949. PR

14. Delbecq A, Van de Ven A, Gustafson D. *Group Techniques for Program Planning: A Guide to Nominal Group and Delphi Process.* Glenview, IL: Scott, Foresman; 1975. PR

15. Franklin SS, Gustin W, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1997;96:308–315. X

16. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D’Agostino RB, et al. Residual

lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA*. 2002;287:1003–1010. F

17. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in nonhypertensive participants in the Framingham Heart Study: A cohort study. *Lancet*. 2001; 358:1682–1686. F

18. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Prospective Studies Collaboration. *Lancet*. 2002;360:1903–1913. M

19. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2001;345:1291–1297. F

20. Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation*. 1991;83:356–362.

21. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III): final report. *Circulation*. 2002;106:3143–3421. PR

22. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2001; 103:1245–1249. F

23. Kostis JB, Davis BR, Cutler J, Grimm RH Jr, Berge KG, Cohen JD, et al. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group. *JAMA*. 1997;278:212–216. RA

24. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA*. 1991;265:3255–3264. RA

25. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *JAMA*. 1999;282:539–546. RA

26. Hyman DJ, Pavlik VN. Characteristics of patients with uncontrolled hypertension in the United States. *N Engl J Med*. 2001;345:479–486. X

27. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, O'Donnell CJ, Roccella EJ, Levy D. Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community. *Hypertension*. 2000;36:594–599. F

28. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH, et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: The Antihypertensive and

Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens* (Greenwich). 2002;4:393–404. RA

29. Black HR, Elliott WJ, Neaton JD, Grandits G, Grambsch P, Grimm R, et al. Baseline characteristics and early blood pressure control in the CONVINCE trial. *Hypertension*. 2001;37:12–18. RA

30. Hyman DJ, Pavlik VN, Vallbona C. Physician role in lack of awareness and control of hypertension. *J Clin Hypertens* (Greenwich). 2000;2: 324–330. X

31. Berlowitz DR, Ash AS, Hickey EC, Friedman RH, Glickman M, Kader B, et al. Inadequate management of blood pressure in a hypertensive population. *N Engl J Med*. 1998;339:1957–1963.

32. Stamler J, Stamler R, Neaton JD, Wentworth D, Daviglius ML, Garside D, et al. Low risk-factor profile and long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality and life expectancy: findings for 5 large cohorts of young adult and middle-aged men and women. *JAMA*. 1999; 282:2012–2018. F

33. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2000. *JAMA*. 2002;288:1723–1727. X

34. Cleveland LE, Goldman JD, Borrud LG. Data tables: results from USDA's 1994 continuing survey of food intakes by individuals and 1994 diet and health knowledge survey. Riverdale, MD: Agricultural Research Service, US Department of Agriculture. 1996. <http://www.barc.usda.gov/bhnrc/foodsurvey/pdf/Tbs1994.pdf>

35. James WP, Ralph A, Sanchez-Castillo CP. The dominance of salt in manufactured food in the sodium intake of affluent societies. *Lancet*. 1987;1:426–429.

36. U S Department of Health and Human Services. Physical activity and health: a report of the Surgeon General. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. 1996. <http://www.cdc.gov/nccdphp/sgr/contents.htm> PR

37. Division of Adult and Community Health, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Centers for Disease Control and Prevention. 5 a day surveillance: behavioral risk factor surveillance system online prevalence data, 1995–2000. Available at: <http://apps.nccd.cdc.gov/5ADaySurveillance/>. Accessed November, 2003.

38. Stamler R. Implications of the INTERSALT study. *Hypertension*. 1991; 17:116–120.

39. American Public Health Association. 2002–4 Reducing sodium content in the American diet. *Association News*. 2002;5–6.

40. National High Blood Pressure Education Program. Summary report: the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee meeting. Bethesda, MD: National High Blood Pressure Education Program, National Heart, Lung, and Blood Institute; 2002. pp. 1–37.

http://www.nhlbi.nih.gov/about/nhbpep/nhbp_abs.htm

41. Office of Disease Prevention and Health Promotion, US Department of Health and Human Services. Healthy People 2010. Available at: <http://www.healthypeople.gov/>. Accessed November, 2003.

42. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Facts about the DASH eating plan. Available at <http://www.nhlbi.nih.gov/health/public/heart/hbp/dash/index.htm>. Accessed November, 2003.

43. National Heart, Lung, and Blood Institute. Your guide to lowering high blood pressure. Available at <http://www.nhlbi.nih.gov/hbp/index.html>. Accessed November, 2003.

44. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, National High Blood Pressure Education Program. National High Blood Pressure Education Month. Available at: http://hin.nhlbi.nih.gov/nhbpep_kit/. Accessed November, 2003.

45. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. The heart truth: a national awareness campaign for women about heart disease. Available at: <http://www.nhlbi.nih.gov/health/hearttruth/index.htm>. Accessed November, 2003.

46. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, Office of Prevention, Education, and Control. Mobilizing African American communities to address disparities in cardiovascular health: The Baltimore City Health Partnership Strategy Development Workshop. Summary report. Available at: http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/heart/other/balt_rpt.htm. Accessed November, 2003.

47. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. NHLBI Healthy People 2010 Gateway. Available at: <http://hin.nhlbi.nih.gov/>. Accessed November, 2003.

48. National Heart, Lung, and Blood Institute. Cardiovascular disease enhanced dissemination and utilization centers (EDUCs) awardees. Available at: <http://hin.nhlbi.nih.gov/educs/awardees.htm>. Accessed November, 2003.

49. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Hearts N' Parks. Available at: http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/heart/obesity/hrt_n_pk/index.htm. Accessed November, 2003.

50. National Institutes of Health. Healthbeat radio network. Available at: <http://radiospace.com/healthbeat.htm>. Accessed November, 2003.

51. National Heart, Lung, and Blood Institute. Salud para su Corazon (For the Health of Your Heart). Available at: <http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/heart/latino/salud.htm>. Accessed

November, 2003.

52. National Institutes of Health. Mad as a hatter? Join our campaign for a mercury free NIH. Available at: <http://www.nih.gov/od/ors/ds/nomercury/>. Accessed November, 2003.

53. Jones DW, Appel LJ, Sheps SG, Roccella EJ, Lenfant C. Measuring blood pressure accurately: new and persistent challenges. *JAMA*. 2003; 289:1027–1030. PR

54. Working Meeting on Blood Pressure Measurement: Summary Report. Available at: <http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/heart/hbp/bpmeasu.pdf>. Accessed November, 2003.

55. Canzanello VJ, Jensen PL, Schwartz GL. Are aneroid sphygmomanometers accurate in hospital and clinic settings? *Arch Intern Med*. 2001;161:729–731. PR

56. Perloff D, Grim C, Flack J, Frohlich ED, Hill M, McDonald M, et al. Human blood pressure determination by sphygmomanometry. *Circulation*. 1993;88:2460–2470. PR

57. Gerin W, Schwartz AR, Schwartz JE, Pickering TG, Davidson KW, Bress J, et al. Limitations of current validation protocols for home blood pressure monitors for individual patients. *Blood Press Monit*. 2002;7: 313–318.

58. World Hypertension League. Measuring your blood pressure. Available at: <http://www.mco.edu/org/whl/bloodpre.html>. Accessed November, 2003.

59. Pickering T. Recommendations for the use of home (self) and ambulatory blood pressure monitoring. American Society of Hypertension Ad Hoc Panel. *Am J Hypertens*. 1996;9 :1–11. PR

60. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshida S, Hoshida Y, Morinari M, et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation*. 2003;107:1401–1406. F

61. Pickering TG, Coats A, Mallion JM, Mancia G, Verdecchia P. Blood Pressure Monitoring. Task force V: White-coat hypertension. *Blood Press Monit*. 1999;4:333–341. PR

62. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure: current evidence and clinical implications. *Hypertension*. 2000;35:844–851. PR

63. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med*. 2003; 348:2407–2415. F

64. Gillman MW, Kannel WB, Belanger A, D'Agostino RB. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study. *Am Heart J*. 1993;125:1148–1154. F

65. Tsuji H, Venditti FJ Jr, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, et al. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1994;90:878–883. F

66. GFR /1.73 M2 by MDRD († SUN and SA1b) Calculator. Available at: <http://www.hdcn.com/calcf/gfr.htm>. Accessed November, 2003.

67. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med.* 2001;134:629 – 636. RA
68. Beddhu S, Allen-Brady K, Cheung AK, Horne BD, Bair T, Muhlestein JB, et al. Impact of renal failure on the risk of myocardial infarction and death. *Kidney Int.* 2002;62:1776 –1783. RE
69. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999;130:461– 470. X
70. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K. Arterial hypertension, microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease. *Hypertension.* 2000;35:898 – 903. X
71. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA.* 2001;286: 421– 426. F
72. Garg JP, Bakris GL. Microalbuminuria: marker of vascular dysfunction, risk factor for cardiovascular disease. *Vasc Med.* 2002;7:35– 43. PR
73. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2002;347: 1557–1565. F
74. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000;342:836 – 843. F
75. Boden-Albala B, Sacco RL. Lifestyle factors and stroke risk: exercise, alcohol, diet, obesity, smoking, drug use, and stress. *Curr Atheroscler Rep.* 2000;2:160 –166. PR
76. Parsons DS, Reaveley DA, Pavitt DV, Brown EA. Relationship of renal function to homocysteine and lipoprotein(a) levels: the frequency of the combination of both risk factors in chronic renal impairment. *Am J Kidney Dis.* 2002;40:916 –923. C
77. Manger WM, Gifford RW. Pheochromocytoma. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2002;4:62–72.
78. Textor SC. Revascularization in atherosclerotic renal artery disease. *Kidney Int.* 1998;53:799 – 811.
79. Pohl MA. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. In: Wilcox CS (ed): *Atlas of Diseases of the Kidney.* Philadelphia, PA: Developed by Current Medicine, Inc.; 1999.
80. Biglieri EG. Primary aldosteronism. *Curr Ther Endocrinol Metab.* 1997; 6:170 –172.
81. National High Blood Pressure Education Program Working Group. 1995 update of the working group reports on chronic renal failure and renovascular hypertension. *Arch Intern Med.*

1996;156:1938–1947. PR

82. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell*. 2001;104:545–556. PR

83. Bray MS, Li L, Turner ST, Kardia SL, Boerwinkle E. Association and linkage analysis of the alpha-adducin gene and blood pressure. *Am J Hypertens*. 2000;13:699–703. F

84. Beeks E, Janssen RG, Kroon AA, Keulen ET, Geurts JM, de Leeuw PW, et al. Association between the alpha-adducin Gly460Trp polymorphism and systolic blood pressure in familial combined hyperlipidemia. *Am J Hypertens*. 2001;14:1185–1190. C

85. Psaty BM, Smith NL, Heckbert SR, Vos HL, Lemaitre RN, Reiner AP, et al. Diuretic therapy, the alpha-adducin gene variant, and the risk of myocardial infarction or stroke in persons with treated hypertension. *JAMA*. 2002;287:1680–1689. RE

86. Cooper-DeHoff RM, Bristol HA, Pepine CJ. Ethnic differences in systolic blood pressure control in hypertensive patients with coronary artery disease. *Am J Hypertens*. 2003;16:27A.

87. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998;351:1755–1762. RA

88. American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:S80–S82. PR

89. National Kidney Foundation Guideline. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:S1–S246. PR

90. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet*. 2000;356: 1955–1964. M

91. Ogden LG, He J, Lydick E, Whelton PK. Long-term absolute benefit of lowering blood pressure in hypertensive patients according to the JNC VI risk stratification. *Hypertension*. 2000;35:539–543. X

92. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. The Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Arch Intern Med*. 1997;157:657–667. RA

93. He J, Whelton PK, Appel LJ, Charleston J, Klag MJ. Long-term effects of weight loss and dietary sodium reduction on incidence of hypertension. *Hypertension*. 2000;35:544–549. F

94. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood

- pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 2001;344 :3–10. RA
95. Vollmer WM, Sacks FM, Ard J, Appel LJ, Bray GA, Simons-Morton DG, et al. Effects of diet and sodium intake on blood pressure: subgroup analysis of the DASH-sodium trial. *Ann Intern Med.* 2001;135: 1019 –1028. RA
96. Chobanian AV, Hill M. National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on Sodium and Blood Pressure: a critical review of current scientific evidence. *Hypertension.* 2000;35:858 – 863. PR
97. Kelley GA, Kelley KS. Progressive resistance exercise and resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension.* 2000;35:838 – 843. M
98. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med.* 2002;136:493–503. M
99. Xin X, He J, Frontini MG, Ogden LG, Motsamai OI, Whelton PK. Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension.* 2001;38:1112–1117. M
100. Appel LJ, Champagne CM, Harsha DW, Cooper LS, Obarzanek E, Elmer PJ, et al. Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial. Writing Group of the PREMIER Collaborative Research Group. *JAMA.* 2003; 289:2083–2093. RA
101. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB, et al. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA.* 2003;289: 2073–2082. RA
102. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomised trial against atenolol. *Lancet.* 2002;359:995–1003. RA
103. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, Massie BM, Freis ED, Kochar MS, et al. Single-drug therapy for hypertension in men: a comparison of six antihypertensive agents with placebo. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *N Engl J Med.* 1993;328:914 –921. RA
104. Cutler JA, MacMahon SW, Furberg CD. Controlled clinical trials of drug treatment for hypertension: a review. *Hypertension.* 1989;13: I36 –I44. PR
105. Collins R, Peto R, Godwin J, MacMahon S. Blood pressure and coronary heart disease. *Lancet.* 1990;336:370 –371.
106. Chalmers J, Zanchetti A. The 1996 report of a World Health Organization expert committee on hypertension control. *J Hypertens.* 1996;14: 929 –933. PR

107. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, Koepsell TD, Weiss NS, Heckbert SR, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 1997;277:739–745. M
108. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA*. 2003;289:2534–2544. M
109. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288:2981–2997. RA
110. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342:145–153. RA
111. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001; 358:1033–1041. RA
112. Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GL, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting– enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med*. 2003;348:583–592. RA
113. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*. 1997;350:757–764. RA
114. The European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003;362:782–788. RA
115. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet*. 1999;353:611– 616. RA
116. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Schersten B, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity: the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet*. 1999;354:1751–1756. RA
117. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, et al.

Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study.

Lancet. 2000;356:359–365. RA

118. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). Lancet. 2000;356: 366–372. RA

119. Black HR. The evolution of low-dose diuretic therapy: the lessons from clinical trials. Am J Med. 1996;101:47S–52S. PR

120. Materson BJ, Cushman WC, Goldstein G, Reda DJ, Freis ED, Ramirez EA, et al. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Treatment of hypertension in the elderly, I: blood pressure and clinical changes. Results of a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. Hypertension. 1990;15:348–360.

121. Siscovick DS, Raghunathan TE, Psaty BM, Koepsell TD, Wicklund KG, Lin X, et al. Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. N Engl J Med. 1994;330:1852–1857. RE

122. Flack JM, Cushman WC. Evidence for the efficacy of low-dose diuretic monotherapy. Am J Med. 1996;101:53S–60S. PR

123. Grimm RH Jr, Grandits GA, Prineas RJ, McDonald RH, Lewis CE, Flack JM, et al. Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). Hypertension. 1997;29:8–14. RA

124. Moser M. Why are physicians not prescribing diuretics more frequently in the management of hypertension? JAMA. 1998;279:1813–1816.

125. Lakshman MR, Reda DJ, Materson BJ, Cushman WC, Freis ED. Diuretics and beta-blockers do not have adverse effects at 1 year on plasma lipid and lipoprotein profiles in men with hypertension. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Arch Intern Med. 1999;159:551–558. RA

126. Franse LV, Pahor M, Di Bari M, Somes GW, Cushman WC, Applegate WB. Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly program. Hypertension. 2000;35:1025–1030. RA

127. Papademetriou V, Burris JF, Notargiacomo A, Fletcher RD, Freis ED. Thiazide therapy is not a cause of arrhythmia in patients with systemic hypertension. Arch Intern Med. 1988;148:1272–1276.

C

128. Psaty BM, Manolio TA, Smith NL, Heckbert SR, Gottdiener JS, Burke GL, et al. Time trends

in high blood pressure control and the use of antihypertensive medications in older adults: The Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med.* 2002;162:2325–2332. X

129. Sica DA. Rationale for fixed-dose combinations in the treatment of hypertension: the cycle repeats. *Drugs.* 2002;62:443–462. PR

130. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ.* 2003;326:1427–1434. M

131. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002;324: 71–86. RA

132. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, et al. ACC/AHA Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation; endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 2001;104:2996–3007. PR

133. Tepper D. Frontiers in congestive heart failure: effect of Metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *Congest Heart Fail.* 1999;5:184–185. RA

134. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;344:1651–1658. RA

135. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of betablockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation.* 1994;90:1765–1773. RA

136. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325:293–302. RA

137. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet.* 1993;342:821–828. RA

138. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333:1670–1676. RA

139. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. The Valsartan Heart Failure Trial Investigators. *N Engl J Med.* 2001;345:1667–1675. RA

140. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341:709–717. RA
141. McMurray J, Ostergren J, Pfeffer M, Swedberg K, Granger C, Yusuf S, et al. Clinical features and contemporary management of patients with low and preserved ejection fraction heart failure: baseline characteristics of patients in the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur J Heart Fail.* 2003;5:261–270.
142. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:159–168. PR
143. β -Blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction, I: mortality results. *JAMA.* 1982;247:1707–1714. RA
144. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med.* 1992;327:669–677. RA
145. The Capricorn Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: The CAPRICORN randomised trial. *Lancet.* 2001;357:1385–1390. RA
146. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003; 348:1309–1321.
147. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli F, et al. for the INVEST Investigators. A calcium antagonist versus a noncalcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290:2805–2816.
148. UKPDS 39. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ.* 1998;317: 713–720. RA
149. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med.* 1993;329:1456–1462. RA
150. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of

- losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001; 345:861– 869. RA
151. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345:851– 860. RA
152. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet.* 1997;349:1857–1863. RA
153. Wright JT Jr, Agodoa L, Contreras G, Greene T, Douglas JG, Lash J, et al. Successful blood pressure control in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension. *Arch Intern Med.* 2002;162: 1636 –1643. RA
154. Rosendorff C. Treatment of hypertension patients with ischemic heart disease. In: Izzo JL Jr, Black HR (eds): *Hypertension Primer: The Essentials of High Blood Pressure: Basic Science, Population Science, and Clinical Management.* Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. pp. 456 – 459. PR
155. Somes GW, Pahor M, Shorr RI, Cushman WC, Applegate WB. The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med.* 1999;159:2004 –2009. RA
156. Chrysant GS, Oparil S. Treatment of hypertension in the patient with cardiovascular disease. In: Antman EM (ed): *Cardiovascular Therapeutics: A Companion to Braunwald's Heart Disease.* Philadelphia, PA: WB Saunders; 2001. pp. 768 –795. PR
157. Senni M, Redfield MM. Heart failure with preserved systolic function. A different natural history? *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:1277–1282. PR
158. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347:1397–1402. F
159. American Heart Association. *Heart disease and stroke statistics–2003 update.* Dallas, TX: American Heart Association; 2002.
160. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 1997;336: 525–533. RA
161. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Nelson DE, Engelgau MM, Vinicor F, et al. Diabetes trends in the U S: 1990 –1998. *Diabetes Care.* 2000;23:1278 –1283. X
162. Prevalence of Diabetes and Impaired Fasting Glucose in Adults–United States, 1999 –2000. *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 2003;52: 833– 837.
163. Collins AJ, Kasiske B, Herzog C, Chen S-C, Everson S, Constantini E, et al. Excerpts from the United States Renal Data System 2001 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2001;38:S7–S247.

164. American Diabetes Association. Diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 2002;25:S85–S89. PR
165. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis*. 2000;36:646 – 661. PR
166. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339:229 –234. F
167. Assman G, Cullen P, Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM): results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J*. 1998;19:A2–A11. F
168. Fagan TC, Sowers J. Type 2 diabetes mellitus: greater cardiovascular risks and greater benefits of therapy. *Arch Intern Med*. 1999;159: 1033–1034.
169. Davis TM, Millns H, Stratton IM, Holman RR, Turner RC. Risk factors for stroke in type 2 diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 29. *Arch Intern Med*. 1999;159:1097–1103. RA
170. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 1999; 100:1134 –1146. PR
171. Sowers JR, Haffner S. Treatment of cardiovascular and renal risk factors in the diabetic hypertensive. *Hypertension*. 2002;40:781–788.
172. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N Engl J Med*. 2000;342: 905–912. F
173. Sowers JR, Bakris GL. Antihypertensive therapy and the risk of type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2000;342:969 –970.
174. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:412– 419. RA
175. UKPDS 38. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 1998;317:703–713. RA
176. Goldstein LB, Adams R, Becker K, Furberg CD, Gorelick PB, Hademenos G, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Circulation*. 2001;103:163–182. PR
177. Maki DD, Ma JZ, Louis TA, Kasiske BL. Long-term effects of antihypertensive agents on

- proteinuria and renal function. *Arch Intern Med.* 1995;155:1073–1080. M
178. Nelson RG, Bennett PH, Beck GJ, Tan M, Knowler WC, Mitch WE, et al. Development and progression of renal disease in Pima Indians with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetic Renal Disease Study Group. *N Engl J Med.* 1996;335:1636–1642. C
179. Kohner EM, Aldington SJ, Stratton IM, Manley SE, Holman RR, Matthews DR, et al. United Kingdom Prospective Diabetes Study, 30: diabetic retinopathy at diagnosis of non-insulin-dependent diabetes mellitus and associated risk factors. *Arch Ophthalmol.* 1998;116: 297–303. RA
180. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med.* 1999;340:677– 684. RA
181. Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenti P. Clinical practice: nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2002;346:1145–1151.
182. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Hommel E, Mathiesen ER, Svendsen PA. Effect of antihypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy. *BMJ (Clin Res Ed).* 1987;294:1443–1447. F
183. Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH, Jerums G, Parving HH, Passa P, et al. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet.* 1995;346:1080–1084. PR
184. Sowers JR, Reed J. 1999 clinical advisory: treatment of hypertension and diabetes. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2000;2:132–133. PR
185. Weinberger MH. Blood pressure and metabolic responses to hydrochlorothiazide, captopril, and the combination in black and white mild-to-moderate hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1985;7: S52–S55. RA
186. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet.* 2000;355:253–259. RA
187. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet.* 2002;359: 1004–1010. RA
188. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med.* 1998;338:645– 652. RA
189. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in

- normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int.* 2002;61:1086–1097. RA
190. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, MacLeod B, Salem DN, Griffith JL, et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41:47–55. F
191. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation.* 2002;106:1777–1782. F
192. Franklin SS, Jacobs MJ, Wong ND, L'Italien GJ, Lapuerta P. Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives: analysis based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. *Hypertension.* 2001;37:869–874. X
193. Coresh J, Wei GL, McQuillan G, Brancati FL, Levey AS, Jones C, et al. Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey (1988–1994). *Arch Intern Med.* 2001;161:1207–1216. X
194. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med.* 2001;135:73–87. M
195. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2003;139:244–252. M
196. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA.* 2002;288:2421–2431. RA
197. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, Woodward M, Neal B, MacMahon S, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med.* 2003;163:1069–1075. RA
198. Adams HP Jr, Adams RJ, Brott T, del Zoppo GJ, Furlan A, Goldstein LB, et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: a scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke.* 2003;34:1056–1083. PR
199. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1995;333:1581–1587. RA
200. Cooper R, Rotimi C. Hypertension in blacks. *Am J Hypertens.* 1997;10: 804–812. PR
201. National Heart, Lung, and Blood Institute. Strong Heart Study Data Book: A Report to American Indians Communities. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Heart,

- Lung, and Blood Institute. NIH Publication No. 01-3285, 2001. pp. 19.
http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/shs_db.pdf
202. Crespo CJ, Loria CM, Burt VL. Hypertension and other cardiovascular disease risk factors among Mexican Americans, Cuban Americans, and Puerto Ricans from the Hispanic Health and Nutrition Examination Survey. *Public Health Rep.* 1996;111:7-10.
203. Douglas JG, Bakris GL, Epstein M, Ferdinand KC, Ferrario C, Flack JM, et al. Management of high blood pressure in African Americans: consensus statement of the Hypertension in African Americans Working Group of the International Society on Hypertension in Blacks. *Arch Intern Med.* 2003;163:525-541. PR
204. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Persistence of reduction in blood pressure and mortality of participants in the Hypertension Detection and Follow-up Program. *JAMA.* 1988; 259:2113-2122. F
205. U S Department of Health and Human Services. Understanding and improving health and objectives for improving health. *Healthy People 2010.* Washington, DC: United States Government Printing Office; 2000. pp. 19 -31.
206. Jamerson K, DeQuattro V. The impact of ethnicity on response to antihypertensive therapy. *Am J Med.* 1996;101:22S-32S. PR
207. Saunders E, Weir MR, Kong BW, Hollifield J, Gray J, Vertes V, et al. A comparison of the efficacy and safety of a beta-blocker, a calcium channel blocker, and a converting enzyme inhibitor in hypertensive blacks. *Arch Intern Med.* 1990;150:1707-1713. RA
208. Cushman WC, Reda DJ, Perry HM, Williams D, Abdellatif M, Materson BJ. Regional and racial differences in response to antihypertensive medication use in a randomized controlled trial of men with hypertension in the United States. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *Arch Intern Med.* 2000;160:825- 831. RA
209. Brown NJ, Ray WA, Snowden M, Griffin MR. Black Americans have an increased rate of angiotensin converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *Clin Pharmacol Ther.* 1996;60:8 - 13. RE
210. Lawrence J, Stockbridge N, Hung HMJ, Chi G. Joint statistical-clinical review: NDA resubmission dated 14 December 2001, including the results of the OCTAVE study. FDA, Center for Drug Evaluation and Research, Division of Cardio-Renal Drug Products. NDA: 21-188 (omapatrilat for hypertension), June 2002. pp. 1-31.
http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/briefing/3877B2_03_FDA-MedialStatistical.doc
211. Elliott WJ. Higher incidence of discontinuation of angiotensin converting enzyme inhibitors due to cough in black subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 1996;60:582-588. X

212. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339:489 – 497. RE
213. Reaven GM. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev*. 1995;75:473– 486. PR
214. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R, et al. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA*. 2003;289: 1799 –1804. RA
215. Bastard JP, Pieroni L, Hainque B. Relationship between plasma plasminogen activator inhibitor 1 and insulin resistance. *Diabetes Metab Res Rev*. 2000;16:192–201. PR
216. Kunsch C, Medford RM. Oxidative stress as a regulator of gene expression in the vasculature. *Circ Res*. 1999;85:753–766. PR
217. Facchini FS, Hua NW, Reaven GM, Stoohs RA. Hyperinsulinemia: the missing link among oxidative stress and age-related diseases? *Free Radic Biol Med*. 2000;29:1302–1306.
218. Rowley K, O’Dea K, Best JD. Association of albuminuria and the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep*. 2003;3:80 – 86. PR
219. Egan BM. Insulin resistance and the sympathetic nervous system. *Curr Hypertens Rep*. 2003;5:247–254. PR
220. Licata G, Scaglione R, Corrao S, Ganguzza A, Mazzola G, Arnone S, et al. Heredity and obesity-associated hypertension: impact of hormonal characteristics and left ventricular mass. *J Hypertens*. 1995;13:611– 618. C
221. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002;287:356 – 359. X
222. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 –1994. *Arch Intern Med*. 2003;163: 427– 436. X
223. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002;288: 2709 –2716. F
224. Hsia J, Bittner V, Tripputi M, Howard BV. Metabolic syndrome and coronary angiographic disease progression: the Women’s Angiographic Vitamin & Estrogen trial. *Am Heart J*. 2003;146:439 – 445.
225. Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested

definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol.* 2002; 156:1070–1077. F

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

239. Simons-Morton DG, Hogan P, Dunn AL, Pruitt L, King AC, Levine BD, et al. Characteristics of inactive primary care patients: baseline data from the activity counseling trial. For the Activity

- Counseling Trial Research Group. *Prev Med.* 2000;31:513–521.
240. Devereux R. Management of hypertensive patients with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction. In: Izzo J Jr, Black H (eds): *Hypertension Primer: The Essentials of High Blood Pressure: Basic Science, Population Science, and Clinical Management.* Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. pp. 460 – 463.
241. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med.* 1990;322:1561–1566. F
242. Okin PM, Wright JT, Nieminen MS, Jern S, Taylor AL, Phillips R, et al. Ethnic differences in electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy: the LIFE study. For the LIFE Study Investigators. *Am J Hypertens.* 2002;15:663– 671.
243. Koren MJ, Mensah GA, Blake J, Laragh JH, Devereux RB. Comparison of left ventricular mass and geometry in black and white patients with essential hypertension. *Am J Hypertens.* 1993;6:815– 823.
244. Schmieder RE, Schlaich MP, Klingbeil AU, Martus P. Update on reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension (a meta-analysis of all randomized double-blind studies until December 1996). *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13:564 –569. M
245. Liebson PR, Grandits GA, Dianzumba S, Prineas RJ, Grimm RH Jr, Neaton JD, et al. Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Circulation.* 1995;91:698 –706. RA
246. Gottdiener JS, Reda DJ, Massie BM, Materson BJ, Williams DW, Anderson RJ. Effect of single-drug therapy on reduction of left ventricular mass in mild to moderate hypertension: comparison of six antihypertensive agents. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *Circulation.* 1997;95: 2007–2014. RA
247. Coffman JD. Drug therapy: vasodilator drugs in peripheral vascular disease. *N Engl J Med.* 1979;300:713–717. PR
248. Roberts DH, Tsao Y, McLoughlin GA, Breckenridge A. Placebo-controlled comparison of captopril, atenolol, labetalol, and pindolol in hypertension complicated by intermittent claudication. *Lancet.* 1987;2: 650 – 653. RA
249. Solomon SA, Ramsay LE, Yeo WW, Parnell L, Morris-Jones W. Beta blockade and intermittent claudication: placebo controlled trial of atenolol and nifedipine and their combination. *BMJ.* 1991;303: 1100 –1104. RA
250. Radack K, Deck C. Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch*

Intern Med. 1991; 151:1769–1776. M

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

263. Koch-Weser J. The therapeutic challenge of systolic hypertension. *N Engl J Med.* 1973;289:481– 483.
264. Appel LJ, Espeland MA, Easter L, Wilson AC, Folmar S, Lacy CR. Effects of reduced sodium intake on hypertension control in older individuals: results from the Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly (TONE). *Arch Intern Med.* 2001;161:685– 693.
265. Masaki KH, Schatz IJ, Burchfiel CM, Sharp DS, Chiu D, Foley D, et al. Orthostatic hypotension predicts mortality in elderly men: the Honolulu Heart Program. *Circulation.* 1998;98:2290 –2295. F
266. Mukai S, Lipsitz LA. Orthostatic hypotension. *Clin Geriatr Med.* 2002; 18:253–268.
267. Ooi WL, Hossain M, Lipsitz LA. The association between orthostatic hypotension and recurrent falls in nursing home residents. *Am J Med.* 2000;108:106 –111.
268. Oster JR, Materson BJ. Pseudohypertension: a diagnostic dilemma. *J Clin Hypertens.* 1986;4:307–313.
269. Staessen JA, Wang J. Blood-pressure lowering for the secondary prevention of stroke. *Lancet.* 2001;358:1026 –1027.
270. Di Bari M, Pahor M, Franse LV, Shorr RI, Wan JY, Ferrucci L, et al. Dementia and disability outcomes in large hypertension trials: lessons learned from the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) trial. *Am J Epidemiol.* 2001;153:72–78.
271. Reed DM, Resch JA, Hayashi T, MacLean C, Yano K. A prospective study of cerebral artery atherosclerosis. *Stroke.* 1988;19:820 – 825. F
272. Furuta A, Ishii N, Nishihara Y, Horie A. Medullary arteries in aging and dementia. *Stroke.* 1991;22:442– 446. C
273. Dozono K, Ishii N, Nishihara Y, Horie A. An autopsy study of the incidence of lacunes in relation to age, hypertension, and arteriosclerosis. *Stroke.* 1991;22:993–996. RE
274. Leung SY, Ng TH, Yuen ST, Lauder IJ, Ho FC. Pattern of cerebral atherosclerosis in Hong Kong Chinese: severity in intracranial and extracranial vessels. *Stroke.* 1993;24:779 –786. PR
275. Schmidt R, Fazekas F, Koch M, Kapeller P, Augustin M, Offenbacher H, et al. Magnetic resonance imaging cerebral abnormalities and neuropsychologic test performance in elderly hypertensive subjects: a case-control study. *Arch Neurol.* 1995;52:905–910. RE
276. Longstreth WT Jr, Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *Stroke.* 1996;27: 1274 –1282. F
277. Awada A, Omojola MF. Leuko-araiosis and stroke: a case-control study. *Acta Neurol Scand.* 1996;94:415– 418. RE
278. Swan GE, DeCarli C, Miller BL, Reed T, Wolf PA, Jack LM, et al. Association of midlife

- blood pressure to late-life cognitive decline and brain morphology. *Neurology*. 1998;51:986–993. F
279. Koga H, Yuzuriha T, Yao H, Endo K, Hiejima S, Takashima Y, et al. Quantitative MRI findings and cognitive impairment among community dwelling elderly subjects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72: 737–741. C
280. Del Bigio MR, Yan HJ, Kozlowski P, Sutherland GR, Peeling J. Serial magnetic resonance imaging of rat brain after induction of renal hypertension. *Stroke*. 1999;30:2440–2447.
281. Awad IA, Johnson PC, Spetzler RF, Hodak JA. Incidental subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging in the elderly, II: postmortem pathological correlations. *Stroke*. 1986;17:1090–1097.
282. Marshall VG, Bradley WG Jr, Marshall CE, Bhoopat T, Rhodes RH. Deep white matter infarction: correlation of MR imaging and his-topathologic findings. *Radiology*. 1988;167:517–522. F
283. Estes ML, Chimowitz MI, Awad IA, McMahon JT, Furlan AJ, Ratliff NB. Sclerosing vasculopathy of the central nervous system in nonelderly demented patients. *Arch Neurol*. 1991;48:631–636. RE
284. Chimowitz MI, Estes ML, Furlan AJ, Awad IA. Further observations on the pathology of subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging. *Arch Neurol*. 1992;49 :747–752. RE
285. Baloh RW, Vinters HV. White matter lesions and disequilibrium in older people, II: clinicopathologic correlation. *Arch Neurol*. 1995;52: 975–981. F
286. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2001;58: 1985–1992. PR
287. Glynn RJ, Beckett LA, Hebert LE, Morris MC, Scherr PA, Evans DA. Current and remote blood pressure and cognitive decline. *JAMA*. 1999; 281:438 – 445. F
288. Sacktor N, Gray S, Kawas C, Herbst J, Costa P, Fleg J. Systolic blood pressure within an intermediate range may reduce memory loss in an elderly hypertensive cohort. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1999;12:1–6. F
289. Kivipelto M, Helkala EL, Hanninen T, Laakso MP, Hallikainen M, Alhainen K, et al. Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: a population-based study. *Neurology*. 2001;56: 1683–1689. RE
290. Dufouil C, de Kersaint-Gilly A, Besancon V, Levy C, Auffray E, Brunnereau L, et al. Longitudinal study of blood pressure and white matter hyperintensities: the EVA MRI Cohort. *Neurology*. 2001;56: 921–926. F
291. Yamaguchi S, Kobayashi S, Okada K, Koide H, Bokura H, Tsuchiya H, et al. Cognitive decline associated with worsening of white matter lesions: a 6-year follow-up study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 1996;6: 106–109. F

292. Schmidt R, Fazekas F, Kapeller P, Schmidt H, Hartung HP. MRI white matter hyperintensities: three-year follow-up of the Austrian Stroke Prevention Study. *Neurology*. 1999;53:132–139. F
293. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH, Babar-skiene MR, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*. 1998;352:1347–1351. RA
294. Rosenthal T, Oparil S. Hypertension in women. *J Hum Hypertens*. 2000;14:691–704. PR
295. Wolz M, Cutler J, Roccella EJ, Rohde F, Thom T, Burt V. Statement from the National High Blood Pressure Education Program: prevalence of hypertension. *Am J Hypertens*. 2000;13:103–104. X
296. Staessen J, Bulpitt CJ, Fagard R, Lijnen P, Amery A. The influence of menopause on blood pressure. *J Hum Hypertens*. 1989;3:427–433. RA
297. Staessen JA, Ginocchio G, Thijs L, Fagard R. Conventional and ambulatory blood pressure and menopause in a prospective population study. *J Hum Hypertens*. 1997;11:507–514. F
298. Calhoun DA, Oparil S. Gender and blood pressure. In: Izzo JL Jr, Black HR (eds): *Hypertension Primer: The Essentials of High Blood Pressure: Basic Science, Population Science, and Clinical Management*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. pp. 253–257. PR
299. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2003;349:523–534. RA
300. Wassertheil-Smoller S, Anderson G, Psaty BM, Black HR, Manson J, Wong N, et al. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from the Women’s Health Initiative. *Hypertension*. 2000;36:780–789.
301. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA*. 1995;273:199–208. RA
302. Chasan-Taber L, Willett WC, Manson JE, Spiegelman D, Hunter DJ, Curhan G, et al. Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation*. 1996;94: 483–489. F
303. Gueyffier F, Boutitie F, Boissel JP, Pocock S, Coope J, Cutler J, et al. Effect of antihypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men: a meta-analysis of individual patient data from randomized, controlled trials. The INDANA Investigators. *Ann Intern Med*. 1997;126:761–767. M
304. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, et al. Subgroup and per-protocol analysis of the randomized European Trial on Isolated Systolic Hypertension in the Elderly. *Arch Intern Med*. 1998;158:1681–1691. RA

305. Lewis CE, Grandits A, Flack J, McDonald R, Elmer PJ. Efficacy and tolerance of antihypertensive treatment in men and women with stage 1 diastolic hypertension: results of the Treatment of Mild Hypertension Study. *Arch Intern Med.* 1996;156:377–385. RA
306. Taler SJ. Treatment of pregnant hypertensive patients. In: Izzo JL Jr, Black HR (eds): *Hypertension Primer: The Essentials of High Blood Pressure: Basic Science, Population Science, and Clinical Management.* Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. pp. 491–493. PR
307. von Dadelszen P, Ornstein MP, Bull SB, Logan AG, Koren G, Magee LA. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet.* 2000;355:87–92. M
308. Buchbinder A, Sibai BM, Caritis S, Macpherson C, Hauth J, Lindheimer MD, et al. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186:66 –71. RE
309. ACOG Practice Bulletin. Chronic hypertension in pregnancy. ACOG Committee on Practice Bulletins. *Obstet Gynecol.* 2001;98:177–185. PR
310. Sibai BM. Treatment of hypertension in pregnant women. *N Engl J Med.* 1996;335:257–265. PR
311. National High Blood Pressure Education Program. Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents: A working group report from the National High Blood Pressure Education Program. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 1996;98:649 – 658. PR
312. Calhoun DA. Hypertensive crisis. In: Oparil S, Weber MA (eds): *Hypertension: A Companion to Brenner and Recot's The Kidney.* Philadelphia, PA: WB Saunders Co.; 2000. pp. 715–718. PR
313. Vidt DG. Management of hypertensive urgencies and emergencies. In: Izzo JL Jr, Black HR (eds): *Hypertension Primer: The Essentials of High Blood Pressure.* Dallas, TX: American Heart Association; 1999. pp. 437– 440. PR
314. Vidt DG. Emergency room management of hypertensive urgencies and emergencies. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2001;3:158 –164. PR
315. Zampaglione B, Pascale C, Marchisio M, Cavallo-Perin P. Hypertensive urgencies and emergencies: prevalence and clinical presentation. *Hypertension.* 1996;27:144 –147. X
316. Bacon CG, Mittleman MA, Kawachi I, Giovannucci E, Glasser DB, Rimm EB. Sexual function in men older than 50 years of age: results from the Health Professionals Follow-Up Study. *Ann Intern Med.* 2003; 139:161–168. F
317. Della Chiesa A, Pfiffner D, Meier B, Hess OM. Sexual activity in hypertensive men. *J Hum Hypertens.* 2003;17:515–521. RA

318. Fogari R, Zoppi A, Poletti L, Marasi G, Mugellini A, Corradi L. Sexual activity in hypertensive men treated with valsartan or carvedilol: a crossover study. *Am J Hypertens*. 2001;14:27–31. RA
319. Kloner RA, Brown M, Prisant LM, Collins M. Effect of sildenafil in patients with erectile dysfunction taking antihypertensive therapy. Sildenafil Study Group. *Am J Hypertens*. 2001;14:70 – 73. RA
320. Kirby RS. Doxazosin in benign prostatic hyperplasia: effects on blood pressure and urinary flow in normotensive and hypertensive men. *Urology*. 1995;46:182–186. RA
321. Eagle KA, Berger PB, Calkins H, Chaitman BR, Ewy GA, Fleischmann KE, et al. ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *Circulation*. 2002;105:1257–1267. PR
322. Mangano DT, Layug EL, Wallace A, Tateo I. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N Engl J Med*. 1996;335:1713–1720. RA
323. Vidt DG. Treatment of hypertensive emergencies and urgencies. In: Izzo JL Jr, Black HR, Goodfriend TL (eds): *Hypertension Primer: The Essentials of High Blood Pressure: Basic Science, Population Science, and Clinical Management*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins;2003. pp. 452– 459. PR
324. Alper A, Calhoun D. Hypertensive emergencies. In: Antman EM (ed): *Cardiovascular Therapeutics: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. Philadelphia, PA: WB Saunders Co; 2002. pp. 817– 831. PR
325. Bader JD, Bonito AJ, Shugars DA. A systematic review of cardiovascular effects of epinephrine on hypertensive dental patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002;93:647– 653. PR
326. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328:1230 –1235. X
327. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000;342:1378 –1384. F
328. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA*. 2000;283:1829 –1836. X
329. Young T, Peppard P, Palta M, Hla KM, Finn L, Morgan B, et al. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med*. 1997;157:1746 –

1752. F

330. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure, part I: obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2003;107:1671–1678. PR
331. Dart RA, Gregoire JR, Gutterman DD, Woolf SH. The association of hypertension and secondary cardiovascular disease with sleep-disordered breathing. *Chest*. 2003;123:244–260. M
332. Wolk R, Kara T, Somers VK. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Circulation*. 2003;108:9–12.
333. Morgan BJ. Pathophysiology of sleep apnea. In: Izzo JL Jr, Black H (eds): *Hypertension Primer: The Essentials of High Blood Pressure: Basic Science, Population Science, and Clinical Management*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. pp. 156–158. PR
334. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. 1995;96:1897–1904.
335. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2002;105:2462–2464. C
336. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin HM, et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:1151–1158. C
337. Punjabi NM, Sorkin JD, Katzel LI, Goldberg AP, Schwartz AR, Smith PL. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:677–682. C
338. Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, Haynes WG, Winnicki M, Accurso V, et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2000;102:2607–2610. C
339. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure: types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation*. 1998;97:2154–2159. F
340. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2003;348: 1233–1241. RA
341. Leung RS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:2147–2165. PR
342. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:19–25. X
343. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, et al. Obstructive

- sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;107:2589–2594. F
344. Dyken ME, Somers VK, Yamada T, Ren ZY, Zimmerman MB. Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. *Stroke*. 1996;27:401–407. F
345. Levinson PD, McGarvey ST, Carlisle CC, Eveloff SE, Herbert PN, Millman RP. Adiposity and cardiovascular risk factors in men with obstructive sleep apnea. *Chest*. 1993;103:1336–1342. C
346. Millman RP, Carlisle CC, McGarvey ST, Eveloff SE, Levinson PD. Body fat distribution and sleep apnea severity in women. *Chest*. 1995; 107:362–366. C
347. Newman AB, Nieto FJ, Guidry U, Lind BK, Redline S, Shahar E, et al. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risk factors: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol*. 2001;154:50–59. X
348. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2000;284:3015–3021. F
349. Phillips BG, Kato M, Narkiewicz K, Choe I, Somers VK. Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;279:H234–H237. C
350. Chin K, Shimizu K, Nakamura T, Narai N, Masuzaki H, Ogawa Y, et al. Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy. *Circulation*. 1999;100: 706–712. C
351. Kato M, Phillips BG, Sigurdsson G, Narkiewicz K, Pesek CA, Somers VK. Effects of sleep deprivation on neural circulatory control. *Hypertension*. 2000;35:1173–1175. C
352. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet*. 1999;354:1435–1439. C
353. Faccenda JF, Mackay TW, Boon NA, Douglas NJ. Randomized placebo-controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:344–348. RA
354. Somers VK. Management of sleep apnea. In: Izzo JL Jr, Black HR (eds): *Hypertension Primer: The Essentials of High Blood Pressure: Basic Science, Population Science, and Clinical Management*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. pp. 512–516. PR
355. Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, Grote L, Penzel T, Sullivan CE, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2003;107: 68–73. RA
356. Franklin KA, Nilsson JB, Sahlin C, Naslund U. Sleep apnoea and nocturnal angina. *Lancet*. 1995;345:1085–1087. C
357. Peled N, Abinader EG, Pillar G, Sharif D, Lavie P. Nocturnal ischemic events in patients with obstructive sleep apnea syndrome and ischemic heart disease: effects of continuous positive air

- pressure treatment. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:1744–1749. C
358. Wang JJ, Mitchell P, Leung H, Rochtchina E, Wong TY, Klein R. Hypertensive retinal vessel wall signs in a general older population: the Blue Mountains Eye Study. *Hypertension.* 2003;42:534–541.
359. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Manolio TA, Hubbard LD, Marino EK, et al. The prevalence and risk factors of retinal microvascular abnormalities in older persons: The Cardiovascular Health Study. *Ophthalmology.* 2003;110:658–666.
360. American Academy of Ophthalmology. Basic and Clinical Science Course, Section 12, 1999–2000. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 1999. pp. 68–70.
361. Textor SC. Hypertension and transplantation. In: Izzo JL Jr, Black HR (eds): *Hypertension Primer: The Essentials of High Blood Pressure: Basic Science, Population Science, and Clinical Management.* Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. pp. 163–165. PR
362. Canzanello VJ. Management of posttransplant hypertension. In: Izzo JL Jr, Black HR (eds): *Hypertension Primer: The Essentials of High Blood Pressure: Basic Science, Population Science, and Clinical Management.* Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. pp. 519–522. PR
363. Textor SC. Renal failure related to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Semin Nephrol.* 1997;17:67–76. PR
364. Appel RG, Bleyer AJ, Reavis S, Hansen KJ. Renovascular disease in older patients beginning renal replacement therapy. *Kidney Int.* 1995; 48:171–176.
365. Bonelli FS, McKusick MA, Textor SC, Kos PB, Stanson AW, Johnson CM, et al. Renal artery angioplasty: technical results and clinical outcome in 320 patients. *Mayo Clin Proc.* 1995;70:1041–1052. RE
366. Sos TA. Angioplasty for the treatment of azotemia and renovascular hypertension in atherosclerotic renal artery disease. *Circulation.* 1991; 83(Suppl I):I-162–I-166. F
367. Harden PN, MacLeod MJ, Rodger RS, Baxter GM, Connell JM, Dominiczak AF, et al. Effect of renal-artery stenting on progression of renovascular renal failure. *Lancet.* 1997;349:1133–1136. C
368. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1994; 121:289–300. M
369. Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med.* 1999;106: 13S–24S. PR
370. Whelton A, White WB, Bello AE, Puma JA, Fort JG. Effects of celecoxib and rofecoxib on blood pressure and edema in patients \geq 65 years of age with systemic hypertension and osteoarthritis. *Am J Cardiol.* 2002;90:959–963. RA

371. White WB, Kent J, Taylor A, Verburg KM, Lefkowitz JB, Whelton A. Effects of celecoxib on ambulatory blood pressure in hypertensive patients on ACE inhibitors. *Hypertension*. 2002;39:929 – 934. RA
372. Whelton A, Fort JG, Puma JA, Normandin D, Bello AE, Verburg KM. Cyclooxygenase-2-specific inhibitors and cardiorenal function: a randomized, controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients. *Am J Ther*. 2001;8:85–95. RA
373. Sowers JR, White WB, Pitt B, Whelton A, Simon L, van Ingen H, et al. Rofecoxib, but not celecoxib or naproxen, increases mean 24-hour systolic blood pressure in treated hypertensive patients with osteoarthritis and type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:320A. RA
374. Barrier PA, Li JT, Jensen NM. Two words to improve physician-patient communication: What else? *Mayo Clin Proc*. 2003;78:211–214. PR
375. Herzlinger RE. *Market-Driven Health Care: Who Wins, Who Loses in the Transformation of America's Largest Service Industry*. Reading, MA: Addison-Wesley Publishing Co; 1997. pp. 65–75, 231.
376. Phillips LS, Branch WT, Cook CB, Doyle JP, El-Kebbi IM, Gallina DL, et al. Clinical inertia. *Ann Intern Med*. 2001;135:825– 834.
377. Balas EA, Weingarten S, Garb CT, Blumenthal D, Boren SA, Brown GD. Improving preventive care by prompting physicians. *Arch Intern Med*. 2000;160:301–308. C
378. Boulware LE, Daumit GL, Frick KD, Minkovitz CS, Lawrence RS, Powe NR. An evidence-based review of patient-centered behavioral interventions for hypertension. *Am J Prev Med*. 2001;21:221–232. PR, M
379. Hill MN, Miller NH. Compliance enhancement: a call for multidisciplinary team approaches. *Circulation*. 1996;93:4 – 6.
380. Maue SK, Rivo ML, Weiss B, Farrelly EW, Brower-Stenger S. Effect of a primary care physician-focused, population-based approach to blood pressure control. *Fam Med*. 2002;34:508 – 513. F
381. Shih SC, Bost JE, Pawlson LG. Standardized health plan reporting in four areas of preventive health care. *Am J Prev Med*. 2003;24:293–300.
382. Betancourt JR, Carrillo JE, Green AR. Hypertension in multicultural and minority populations: linking communication to compliance. *Curr Hypertens Rep*. 1999;1:482– 488.
383. Weir MR, Maibach EW, Bakris GL, Black HR, Chawla P, Messerli FH, et al. Implications of a health lifestyle and medication analysis for improving hypertension control. *Arch Intern Med*. 2000;160: 481– 490. X
384. Emmons KM, Rollnick S. Motivational interviewing in health care settings: opportunities and limitations. *Am J Prev Med*. 2001;20:68 –74.

385. Bandura A. Social Learning Theory. Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall; 1977.

386. Pignone MP, Ammerman A, Fernandez L, Orleans CT, Pender N, Woolf S, et al. Counseling to promote a healthy diet in adults: a summary of the evidence for the U. S. Preventive Services Task Force. Am J Prev Med. 2003;24:75–92. PR

Traducción: Caridad J. Karell Marín