

INTRODUCCIÓN

Uno de los problemas más frecuentes en la atención médica primaria es la falta de detección, tratamiento y control de la hipertensión arterial (HTA), sin duda, uno de los Factores de Riesgo (FR) con mayor impacto en las enfermedades cardiovasculares.

Con esta realidad, la Sociedad Argentina de Cardiología viene elaborando y publicando diversos consensos sobre patologías de interés para el médico especialista y para el médico de atención primaria. El Consejo Argentino de HTA decidió elaborar el presente Consenso de HTA, para lo cual ha invitado a un gran número de médicos cardiólogos, clínicos, nefrólogos, pediatras, neurólogos y endocrinólogos de todo el país, elegidos por sus antecedentes académicos, rigor científico y experiencia en el tema.

Se han creado, a tal fin, tres comisiones de trabajo: Diagnóstico del paciente hipertenso, Tratamiento y Poblaciones especiales.

Cada comisión trabajó en forma independiente y, tomando como base la evidencia disponible, los grandes ensayos clínicos publicados en los últimos cuatro años y la adaptación de los recursos diagnósticos y terapéuticos de nuestro país, se han elaborado las recomendaciones finales.

En esta oportunidad se expresa el grado de consenso alcanzado y el nivel de evidencia según el reglamento del Área de Normatizaciones y Consensos de la Sociedad Argentina de Cardiología.

- **Clase I:** condiciones para las cuales hay evidencia y/o acuerdo general en que el tratamiento / procedimiento es beneficioso, útil y efectivo.
- **Clase II:** condiciones para las cuales hay divergencias en la evidencia y/u opinión con respecto a la utilidad / eficacia del tratamiento / procedimiento.
- **Clase III:** condiciones para las cuales hay evidencia y/o acuerdo general en que el tratamiento / procedimiento no es útil o efectivo y que en algunas ocasiones puede ser perjudicial.

Asimismo, se hace referencia al nivel de evidencia sobre la cual se basa la recomendación consensuada, para lo cual se empleó el siguiente esquema:

- **Nivel de evidencia A:** evidencia sólida, proveniente de estudios clínicos aleatorizados o meta-análisis.
- **Nivel de evidencia B:** evidencia derivada de un solo estudio clínico aleatorizado o grandes estudios no aleatorizados.
- **Nivel de evidencia C:** consenso u opinión de expertos y/o estudios pequeños, estudios retrospectivos, registros.

Los días 4 y 5 de agosto del 2006, en la sede de la Sociedad Argentina de Cardiología, se llevó a cabo la reunión plenaria en la que se analizaron los informes elaborados por cada una de las comisiones y se discutieron los temas más conflictivos para llegar a un acuerdo final.

Las conclusiones principales fueron presentadas en una sesión especial el día 8 de octubre de 2006 en el marco del XXXIII Congreso Argentino de Cardiología.

Esperamos que este consenso se constituya en una herramienta útil, sin olvidar que estas recomendaciones son flexibles y orientadoras y el médico es el responsable final para tomar las decisiones diagnósticas y terapéuticas.

En nombre de la Comisión Directiva del Consejo Argentino de HTA deseo expresar nuestro agradecimiento a todos los que participaron en la elaboración de este Consenso.

Dr. Marcos Marin

Director del Consejo de Hipertensión Arterial

DIAGNÓSTICO DEL PACIENTE HIPERTENSO

1. Definición

La HTA es una enfermedad controlable, de etiología múltiple, que disminuye la calidad y la expectativa de vida. La Presión Arterial (PA) se relaciona en forma lineal y continua con el riesgo cardiovascular. Visto el incremento significativo del riesgo asociado con una PA sistólica > 140 mm Hg, una PA diastólica > 90 mm Hg, o ambas, esos valores se consideran el umbral para el diagnóstico, si bien se reconoce que el riesgo es menor con valores tensionales inferiores. El riesgo global es mayor cuando la HTA se asocia con otros FR o enfermedades, como ocurre muy frecuentemente. (1)

2. Clasificación de la presión arterial

En la Tabla 1 se pueden observar los valores considerados para las diferentes condiciones. Si bien la relación entre PA y riesgo cardiovascular es continua, es necesario destacar que la HTA nivel 1 es la forma más prevalente en nuestro medio y en ella se observa la mayor incidencia de eventos cardiovasculares; por lo tanto, y con el afán de evitar su subestimación con la utilización

Tabla 1. Clasificación de la PA en mayores de 18 años

	PA sistólica mm Hg	PA diastólica mm Hg
Óptima	< 120	< 80
Normal	120-129	80-84
Limítrofe	130-139	85-89
HTA nivel 1	140-159	90-99
HTA nivel 2	160-179	100-109
HTA nivel 3	≥ 180	≥ 110
HTA sistólica aislada	≥ 140	< 90

Estos valores se consideran sin tomar drogas antihipertensivas y sin enfermedad aguda. Cuando las presiones sistólica y diastólica califican en categorías diferentes, se debe elegir la más alta, basados en el promedio de dos o más lecturas obtenidas en dos o más visitas luego del examen inicial.

del término leve, se han descartado los términos leve, moderada o severa y se han reemplazado por la clasificación en niveles.

3. Medición de la presión arterial

3.1. PA en consultorio

El primer paso en la evaluación de todo paciente es conocer su PA y realizar una medición correcta, para lo que es necesario conocer algunas características biológicas de su comportamiento.

La PA es un parámetro intrínsecamente variable. Los ciclos de sueño-vigilia y reposo-actividad son las dos fuentes más importantes de variabilidad de la PA. El aumento en la variabilidad (como ocurre en el envejecimiento, la diabetes y la misma HTA), complica el diagnóstico y el tratamiento de la HTA y además aumenta el riesgo cardiovascular, independientemente del valor promedio de PA. Los errores de medición (debidos al observador o al aparato utilizado) constituyen una fuente artificial de variabilidad de la PA. La medición en el consultorio puede provocar una respuesta presora (reacción de alerta o de guardapolvo blanco). En otros casos, la PA en el consultorio puede ser menor que fuera de él (HTA oculta).

Guía para una toma correcta de la PA

1. Permitir que el paciente permanezca sentado al menos 5 minutos en una habitación tranquila antes de realizar las mediciones, en posición sentado con la espalda apoyada, ambos pies sobre el suelo, brazo a la altura cardíaca, libre de toda compresión, pronado y con el antebrazo apoyado sobre una superficie firme.
2. Tomar dos mediciones separadas por al menos 2 minutos, tomar mediciones adicionales si existiera una discrepancia > 10 mm Hg en la PA sistólica (PAS) y > 5 mm Hg en la PA diastólica (PAD).
3. La cámara neumática debe ser adecuada a la circunferencia del brazo y debe cubrir las dos terceras partes de éste. Utilizar una medida adecuada para obesos o para niños.
4. Colocar el brazo a la altura del corazón, sea cual fuere la posición del individuo.
5. Utilizar las fases I (aparición de los ruidos en forma clara y definida) y V (desaparición completa de los ruidos) de Korotkoff para identificar la PAS y la PAD, respectivamente.
6. Medir la PA en ambos brazos en la primera visita. Usar el brazo con mediciones más elevadas para sucesivas mediciones.
7. Medir la PA dentro de los 2 minutos después de adoptar la posición de pie, en sujetos mayores, diabéticos y en otras condiciones en las que se sospeche la presencia de hipotensión ortostática (descenso ≥ 20 mm Hg de PAS al pasar de la posición de acostado a la de pie).

En determinadas circunstancias, las mediciones de la PA efectuadas en el consultorio del médico no son suficientes para detectar o confirmar la presencia de HTA, o para evaluar la respuesta a las intervenciones terapéuticas efectuadas; en este contexto, las mediciones domiciliarias de la PA, también denominadas automonitorización domiciliaria de la PA y la monitorización ambulatoria de la PA de 24 horas (MAPA) pueden ser de gran importancia.

3.2. Automonitorización domiciliaria de la PA

El esfigmomanómetro de mercurio se está dejando de utilizar a nivel mundial por el riesgo de toxicidad por mercurio. Los aparatos aneroides no están validados y con frecuencia se descalibran.

Los aparatos a utilizar para tomas domiciliarias son los automáticos con manguito braquial. Éstos, al igual que los utilizados para realizar MAPA, deben estar validados.

Existen dos entidades a nivel mundial dedicadas a la validación de estos equipos. Una es la Association for the Advancement of Medical Instrumentation (AAMI), con sede en los Estados Unidos, y la otra es la British Hypertension Society (BHS), con sede en el Reino Unido.

Para una toma correcta de la PA domiciliaria se requiere:

- a) Usar aparatos validados con manguito braquial (se puede consultar acerca del equipamiento en: www.dableducational.org/sphygmomanometers o www.hyp.ac.uk/bhs/bp_monitors/automatic.htm)
- b) Entrenar al paciente sobre la técnica de medición y el número de registros (evaluar el promedio semanal de valores duplicados matinales y vespertinos, recolectados al inicio y luego cada 3 meses).
- c) Validar periódicamente el aparato del paciente contra el esfigmomanómetro de mercurio del médico.

La automonitorización domiciliaria de la PA tiene ventajas y limitaciones. Entre las primeras se consideran: mediciones libres del fenómeno de guardapolvo blanco, ayuda a confirmar el diagnóstico de HTA y ajustar el tratamiento sobre la base de múltiples mediciones, motivan al paciente para conocer mejor su enfermedad, los aparatos con memoria e impresora evitan el sesgo del observador y mejoran la predicción pronóstica, pero no son imprescindibles.

Entre las limitaciones se conocen: el costo de los aparatos automáticos, pueden ser una fuente de ansiedad en algunos pacientes, demanda de tiempo para instruir al paciente y los valores domiciliarios suelen ser menores que el promedio obtenido en condiciones ambulatorias, lo cual condiciona una sobrestimación del diagnóstico de HTA de guardapolvo blanco y al subtratamiento. Por lo tanto, la automonitorización en el domicilio permite sospechar pero no confirmar el diagnóstico de HTA de guardapolvo blanco (complementa pero no excluye la MAPA).

El límite consensuado como normal para la PA en domicilio es de 135/85 mm Hg. Sin embargo, estos valores aún no están fundamentados en datos pronósticos.

3.3. Monitorización ambulatoria de la PA de 24 horas (MAPA)

Es imprescindible utilizar aparatos validados. Se puede consultar los equipos validados en: www.hyp.ac.uk/bhs/bp_monitors/automatic.htm o http://www.bhsoc.org/blood_pressure_list.htm

La frecuencia de mediciones debe ser cada 15 minutos durante el día y cada 30 minutos durante la noche y como mínimo el estudio debe aportar el 80% de las mediciones programadas correctas y al menos 1 medición válida por hora. (4)

Al igual que la automonitorización, la MAPA tiene sus ventajas: el valor pronóstico superior al basado en las mediciones casuales; confirma el diagnóstico de HTA de guardapolvo blanco; permite evaluar el comportamiento de la PA durante el sueño; verificar la eficacia del tratamiento antihipertensivo; correlacionar síntomas y nivel de PA y da una estimación de la variabilidad de la PA.

Entre las limitaciones de la MAPA se consideran: mediciones intermitentes, la información se limita a un período de 24 horas, costo y disponibilidad y una reducida reproducibilidad, particularmente del período diurno/nocturno.

Se consideran límites de normalidad:

- Promedio de las 24 horas: < 130/80 mm Hg
- Promedio diurno: < 135/85 mm Hg
- Promedio nocturno: < 120/70 mm Hg

En la Tabla 2 se presentan las indicaciones de ambas mediciones de la PA fuera del consultorio.

4. Objetivo del estudio del paciente hipertenso

Una vez diagnosticada y confirmada la presencia de HTA, el plan de estudio del paciente hipertenso tiene como objetivos:

1. Establecer el riesgo cardiovascular global, en función de identificar:
 - a) otros FR,
 - b) la presencia de daño de órgano blanco (DOB) y
 - c) condiciones clínicas asociadas.
2. Identificar posibles causas de HTA secundaria.

Para cumplir con los objetivos del estudio del paciente hipertenso, como metodología y herramientas diagnósticas utilizamos la anamnesis, el examen físico y los exámenes complementarios.

5. Metodología del estudio del paciente hipertenso

5.1. Anamnesis

El interrogatorio nos permite evaluar características de la historia clínica personal y familiar.

Tabla 2. Indicaciones de medición de la PA fuera del consultorio

Indicaciones de la automonitorización domiciliaria
<p>Clase I, nivel de evidencia B</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diagnóstico de HTA de guardapolvo blanco - Diagnóstico de HTA en el paciente hipertenso limítrofe - Pacientes bajo tratamiento con sospecha de fenómeno de guardapolvo blanco - Para mejorar la adherencia al tratamiento
<p>Clase II, nivel de evidencia B</p> <ul style="list-style-type: none"> - Para determinar el pronóstico - Para evaluar la respuesta a la terapéutica
Indicaciones de monitorización ambulatoria de la PA de 24 horas (MAPA)
<p>Clase I, nivel de evidencia B (1-4)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sospecha de HTA de guardapolvo blanco - Sospecha de HTA oculta - PA limítrofe - Evaluar la PA nocturna - HTA resistente - Episodios de hipotensión e HTA episódica - Disfunción autonómica - Progresión o falta de regresión del DOB

En este punto se intenta pesquisar datos útiles para el diagnóstico de la HTA y se deben jerarquizar los siguientes puntos (Tabla 3):

- Niveles previos de PA y tiempo de evolución conocido.
- Tratamientos antihipertensivos previos.
- Sospecha por síntomas de HTA secundaria.
- Presencia de FR cardiovascular.
- Síntomas de DOB.
- Hábitos y aspectos psicosociales.
- Drogas que pueden causar HTA (Tabla 4).

5.2. Examen físico

El examen físico debe incluir:

- Medición de la frecuencia cardíaca y de la PA en ambos brazos en la primera consulta.
- Índice de masa corporal (IMC): peso / altura².
- Perímetro de la cintura: con el paciente de pie, piernas ligeramente separadas, brazos al costado del cuerpo, en el punto equidistante entre las crestas ilíacas y la última costilla, en espiración completa.
- Fondo de ojo (según contexto clínico).
- Auscultación cardíaca, carotídea, femoral y abdominal.
- Palpación tiroidea.
- Examen de miembros inferiores: pulsos, temperatura, lesiones dérmicas y edema.
- Auscultación pulmonar.

Tabla 3. Guía para la anamnesis

1. Tiempo de evolución y niveles previos de PA
2. Tratamientos antihipertensivos previos:
 - a) Drogas usadas, eficacia y efectos adversos
3. Sospecha de HTA secundaria:
 - a) Historia familiar de enfermedad renal (riñón poliquístico)
 - b) Enfermedad renal, infecciones urinarias, hematuria (enfermedad renal parenquimatosa)
 - c) Episodios de sudoración, cefalea, palpitaciones (feocromocitoma)
 - d) Episodios de calambres musculares y tetania (aldosteronismo primario)
4. Factores de riesgo:
 - a) Antecedente personal y familiar de HTA y enfermedad cardiovascular
 - b) Antecedente personal y familiar de dislipidemia
 - c) Antecedente personal y familiar de diabetes mellitus
 - d) Tabaquismo
 - e) Hábitos dietéticos: consumo de sal, grasas y alcohol
 - f) Actividad física
5. Síntomas de DOB
 - a) Cerebro y ojos: cefaleas, vértigo, deterioro en la visión, ataques isquémicos transitorios, déficit motor o sensitivo
 - b) Corazón: dolor precordial, disnea, palpitaciones, edemas
 - c) Riñón: polidipsia, poliuria, nocturia, hematuria
 - d) Arterias periféricas: extremidades frías, claudicación intermitente
6. Aspectos psicosociales:
 - a) Actividad laboral

- Palpación abdominal: visceromegalias y aorta abdominal.
- Examen neurológico: según contexto clínico.
- En función de determinados hallazgos en el examen físico se evaluará HTA secundaria y DOB (Tabla 5).

5.3. Exámenes complementarios

En la Tabla 6 se detallan los diferentes exámenes complementarios iniciales a realizar en el paciente hipertenso sin otra enfermedad asociada según el grado de recomendación.

5.3.1. Estudios de laboratorio

– Clase I, nivel de evidencia B

Todo paciente hipertenso debe ser sometido a los siguientes estudios complementarios iniciales: glucemia en ayunas, colesterol total, colesterol HDL y LDL, triglicéridos, uricemia, creatinina plasmática, ionograma plasmático, hemograma completo, sedimento urinario, tira reactiva para proteinuria cualitativa y efectuar el cálculo de filtrado glomerular aplicando la fórmula de depuración de creatinina de Cockcroft-Gault (1976): $(140 - \text{edad}) \times \text{peso} / 72 \times \text{creatinina plasmática}$ (en mujeres se debe corregir el resultado multiplicándolo por el coeficiente 0,85). También puede cal-

Tabla 4. Drogas que pueden causar HTA

- Antiinflamatorios no esteroides (AINE) incluidos inhibidores de la Cox 2
- Corticoides, esteroides anabólicos
- Anfetaminas, cocaína y otras drogas ilícitas
- Simpaticomiméticos: descongestivos nasales, anorexígenos
- Anticonceptivos orales
- Eritropoyetina, ciclosporina
- Antidepresivos, especialmente inhibidores de la monoaminooxidasa
- Productos de herboristería que pueden causar HTA (cáscara sagrada, licorice, regaliz, etc.)

Tabla 5. Guía para el examen físico

Signos sugestivos de HTA secundaria

- Hallazgos del síndrome de Cushing
- Estigmas en la piel de neurofibromatosis (feocromocitoma)
- Palpación de agrandamiento renal (riñón poliquístico)
- Auscultación de soplos abdominales (HTA renovascular)
- Disminución de los pulsos periféricos y PA femoral (coartación de la aorta)

Signos de DOB

- Cerebro: soplos carotídeos, déficit motor o sensitivo
- Retina: anormalidades en el fondo de ojo
- Corazón: desplazamiento del choque de punta, arritmia cardíaca, ritmo de galope, estertores pulmonares, edema periférico
- Arterias periféricas: ausencia, disminución o asimetría en los pulsos, extremidades frías, lesiones en la piel por isquemia

cularse utilizando la fórmula de filtrado glomerular del MDRD: $186,3 \times (\text{creat. plasm.})^{1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (0,742 \text{ en mujeres})$ (5) (véase en www.nephron.com)

5.3.2. Electrocardiograma

– Clase I, nivel de evidencia B

El electrocardiograma (ECG) se debe efectuar en todo paciente hipertenso con el objeto de detectar la presencia de hipertrofia ventricular izquierda (HVI).

Los criterios del ECG utilizados para diagnóstico de HVI son:

- Criterio de voltaje de Cornell = $R \text{ aVL} + S \text{ V3}$ (en mujeres se suma 8 mm).
Se diagnostica HVI cuando es mayor de 28 mm en el hombre y de 20 mm en la mujer.
- Combinación o producto del criterio de voltaje de Cornell por la duración del QRS = $(R \text{ aVL} + S \text{ V3}) \times \text{duración del QRS (seg)}$
Se diagnostica HVI cuando es mayor de 2.440 mm / mseg. (6)
- Criterio de Sokolow-Lyon = $S \text{ V1} + R \text{ V5 o V6}$.
Se diagnostica HVI cuando es mayor de 35 mm.
- Patrón de sobrecarga o *strain*: punto J descendido, infradesnivel ST, T negativa en derivaciones de cara lateral. (7)

5.3.3. Ecocardiograma en modo M y 2D

– Clase II, nivel de evidencia B

Se debe considerar la disponibilidad de equipamiento técnico apropiado y operadores capacitados y entrenados.

La ecocardiografía permite diagnosticar con certeza la presencia de HVI, midiendo el diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (DDVI), el espesor de la pared posterior del ventrículo izquierdo (PPVI) y del septum interventricular (SIV). Se debe cuantificar la masa ventricular izquierda y corregirla por superficie corporal para establecer el índice de masa ventricular izquierda (IMVI). Para ello se puede aplicar la fórmula de Devereux:

$$1,04 [(DDVI + PPVI + SIV)^3 - DDVI^3] - 13,6$$

Los valores de normalidad son ≤ 110 gramos/m² en la mujer y ≤ 125 gramos/m² en el hombre. En los individuos obesos se recomienda usar la altura elevada a la 2,7 en lugar de la superficie corporal (los valores de normalidad son 50 gramos/m^{2,7}).

Por otra parte, también se debe informar la geometría ventricular izquierda, y para ello se debe calcular el espesor relativo (ER) según la siguiente fórmula:

$$ER = (2 \times PPVI) / DDVI$$

Se considera como punto de corte una relación de 0,45. Con estos dos parámetros podemos definir los cuatro tipos geométricos de ventrículo izquierdo: 1) normal: IMVI normal y ER menor de 0,45, 2) remodelación concéntrica: IMVI normal y ER mayor de 0,45, 3) hipertrofia concéntrica: IMVI aumentado y ER mayor de 0,45 y 4) hipertrofia excéntrica: IMVI aumentado y ER menor de 0,45. (8-16)

5.3.4. Microalbuminuria

– Clase II, nivel de evidencia B

La microalbuminuria se define como: excreción de albúmina de 20-300 mg / 24 horas o relación albúmina / creatinina: 30-300 mg / g creatinina. (17-19)

La microalbuminuria se considera un marcador de DOB y la proteinuria un marcador de enfermedad renal. Se recomienda la investigación anual de microalbuminuria en todos los pacientes hipertensos. La microalbuminuria en hipertensos no diabéticos predice eventos cardiovasculares, aun por debajo de los niveles normales habitualmente utilizados.

– Clase I, nivel de evidencia B

Su indicación es obligatoria en pacientes hipertensos diabéticos. Se ha demostrado que predice el desarrollo de nefropatía diabética tanto en la diabetes tipo 1 como en la tipo 2.

5.3.5. Fondo de ojo

– Clase I, nivel de evidencia B

1. El fondo de ojo está indicado en emergencias hipertensivas para descartar HTA maligna y en HTA nivel 3. (20-23)

2. Su indicación es obligatoria en el paciente diabético.

– Clase II, nivel de evidencia B

Su indicación sistemática en el paciente hipertenso crónico estable es controversial.

5.3.6. Otros estudios

Indicaciones de radiografía de tórax

– Clase III, nivel de evidencia C

No es recomendable su indicación sistemática en el paciente hipertenso. Está indicada cuando exista un cuadro clínico que lo justifique (signos de insuficiencia cardíaca (IC), sospecha de coartación aórtica, etc.) y en emergencias hipertensivas (edema agudo de pulmón, aneurisma disecante de la aorta torácica).

Indicaciones de ecografía renal

– Clase III, nivel de evidencia C

La ecografía renal tiene poca utilidad clínica en el estudio de la HTA esencial, ya que es altamente proba-

Tabla 6. Exámenes complementarios iniciales en un paciente hipertenso

Clase I Nivel de evidencia B	Clase II Nivel de evidencia B	Clase III Nivel de evidencia C
- Glucemia en ayunas	- Ecocardiograma en modo B	- Radiografía de tórax
- Colesterol total	- Microalbuminuria en orina de 24 horas	- Ecografía renal
- Colesterol HDL	- Fondo de ojo	- Prueba ergométrica
- Colesterol LDL	- Eco-Doppler de vasos del cuello	
- Triglicéridos	- Proteína C reactiva ultrasensible	
- Uricemia		
- Creatinina plasmática		
- Filtrado glomerular por fórmula de Cockcroft-Gault o MDRD		
- Ionograma plasmático		
- Hemograma completo		
- Sedimento urinario		
- Tira reactiva para proteinuria cualitativa		
- ECG		

ble que sea normal (85%). No es una prueba útil para descartar HTA renovascular. Sin embargo, la ecografía renal convencional es útil para el diagnóstico de patología renal parenquimatosa causante de HTA cuando los hallazgos clínicos generan la sospecha de poliquistosis renal, obstrucción pielocalicial, pielonefritis crónica, etc. (24-26)

Indicaciones de prueba ergométrica

– Clase III, nivel de evidencia C

No se recomienda su uso de rutina para el estudio de los pacientes hipertensos.

Sólo se recomienda para detectar y evaluar la presencia de cardiopatía isquémica.

Indicaciones de eco-Doppler de vasos del cuello

Clase II, nivel de evidencia B

La demostración del aumento del espesor íntima-media o la detección de placas ateromatosas de las arterias carótidas han resultado herramientas útiles para predecir eventos cardiovasculares duros en pacientes hipertensos. El espesor íntima-media es variable, según la edad, el sexo y la etnia; se considera un umbral patológico por encima de los 0,9 mm. Es un estudio recomendado para mejorar la categorización de riesgo.

Indicaciones de proteína C reactiva ultrasensible

– Clase II, nivel de evidencia B

Es un biomarcador inflamatorio predictor de eventos cardiovasculares. Hasta el presente no se han publi-

cado trabajos que muestren disminución del riesgo cardiovascular con intervenciones dirigidas por esta variable. (27-29)

6. Estratificación del riesgo cardiovascular global

La información obtenida a partir de la anamnesis, el examen físico, la medición de PA y los resultados de los exámenes complementarios se utiliza para estratificar el riesgo cardiovascular global del paciente y determinar su pronóstico. Los datos relevantes resultan de la detección de los FR y la objetivación de la presencia de daño en órgano blanco, diabetes y condiciones clínicas asociadas (CCA).

En la Tabla 7 se enumeran los parámetros para determinar los FR, el modo de diagnosticar DOB, el diagnóstico de diabetes mellitus y las condiciones clínicas asociadas.

Relacionando los niveles de la PA con estos parámetros se configura una tabla de estratificación global del riesgo cardiovascular (Tabla 8). (2)

7. Identificación de posibles causas de HTA secundaria

El último de los objetivos del estudio del paciente hipertenso es identificar alguna forma secundaria de HTA.

Este objetivo se puede alcanzar teniendo en cuenta datos del interrogatorio, del examen físico y de los exámenes complementarios del laboratorio.

Tabla 7. Parámetros para estratificar el riesgo cardiovascular global

Factores de riesgo	Daño de órgano blanco
<ul style="list-style-type: none"> - Niveles de PA sistólica y diastólica - Hombres > de 55 años - Mujeres > de 65 años - Tabaquismo - Dislipidemia: <ul style="list-style-type: none"> Colesterol total > 240 mg/dl, LDL > 160 mg/dl HDL ♂ < 40 mg/dl y ♀ < 48 mg/dl - Historia familiar de ECV prematura ♂ < 55 y ♀ < 65 - Obesidad abdominal: ♂ ≥ 102 cm y ♀ ≥ 88 cm - Proteína C reactiva (si está disponible) ≥ 1 mg/dl 	<ul style="list-style-type: none"> - HVI: <ul style="list-style-type: none"> ECG: Sokolow-Lyon > 35 mm Producto de Cornell > 2.440 mm/ms Ecocardiograma: IMVI ♂ ≥ 125 y ♀ ≥ 110 g/m² - Aumento del espesor íntima-media arterial (disponible): <ul style="list-style-type: none"> EIM carotídea: ≥ 0,9 mm o Placas ateroescleróticas - Retinopatía avanzada (disponible): <ul style="list-style-type: none"> Hemorragia, exudado y/o papiledema - Microalbuminuria: 20-300 mg/24 h, <ul style="list-style-type: none"> relación albúmina / creatinina: <ul style="list-style-type: none"> ♂ ≥ 22 mg/g y ♀ ≥ 31 mg/g; o ♂ ≥ 2,5 mg/mmol y ♀ ≥ 3,5 mg/mmol
Diabetes	Condiciones clínicas asociadas
<ul style="list-style-type: none"> - Glucemia plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl en dos oportunidades - Glucemia posprandial ≥ 200 mg/dl 	<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad cerebrovascular: <ul style="list-style-type: none"> ACV isquémico - hemorrágico - AIT (Accidente isquémico transitorio) - Enfermedad cardíaca: IAM (infarto agudo de miocardio) - angina de pecho, revascularización coronaria, IC - Enfermedad renal: <ul style="list-style-type: none"> Nefropatía diabética Insuficiencia renal (creatinina ♂ > 1,4 ♀ > 1,2 mg/dl) Proteinuria (> 300 mg/24 h) Depuración de creatinina calculado según fórmula de Cockcroft-Gault < 60 ml/min o por fórmula MDRD - Enfermedad vascular periférica

Tabla 8. Estratificación de riesgo para cuantificar el pronóstico

PA (mm Hg)	Normal PAS 120-129 PAD 80-84	Limítrofe PAS 130-139 PAD 85-89	HTA nivel 1 PAS 140-159 PAD 90-99	HTA nivel 2 PAS 150-179 PAD 100-109	HTA nivel 3 PAS ≥ 180 PAD ≥ 110
Sin otros FR	Riesgo promedio	Riesgo promedio	Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo alto
1-2 FR	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo moderado	Riesgo muy alto
3 o más FR o DOB o diabetes	Riesgo moderado	Riesgo alto	Riesgo alto	Riesgo alto	Riesgo muy alto
CCA	Riesgo alto	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto

El uso de ciertas drogas y el alcohol puede ser una circunstancia de fuerte impacto en el desarrollo o el incremento de la HTA.

Algunos de los indicadores que sugieren la presencia de una forma secundaria de HTA son: HTA nivel 3 de inicio brusco, HTA refractaria, aumento de creatinina con el uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II (ARA II), soplos abdominales, enfermedad arterial en distintos territorios, proteinuria, hematuria, sedimento urinario alterado, hipopotasemia espontánea o inducida por diuréticos, crisis de cefalea combinada con palpitaciones y sudoración, somnolencia diurna, obesidad, ronquidos y asimetría de pulsos periféricos.

En caso de estar presentes algunos de los indicadores de sospecha (Tabla 9) se aconseja la derivación a un médico especialista para la confirmación del diagnóstico y mejor tratamiento.

7.1. HTA renovascular

La estenosis de la arteria renal es una afección común, particularmente en aquellos pacientes mayores con otra manifestación de aterosclerosis, a diferencia de la displasia fibromuscular observada predominantemente en mujeres jóvenes.

La estenosis de la arteria renal puede presentarse como un hallazgo casual o bien conducir a HTA, IC, edema de pulmón recurrente, deterioro de la función renal, atrofia renal e insuficiencia renal. (30)

No todas las estenosis de la arteria renal son severas o clínicamente relevantes. Un punto para tener en cuenta es sospechar su presencia (Tabla 9). Se justifica confirmar su diagnóstico en los casos en los que es posible una revascularización. La HTA refractaria y el deterioro progresivo de la función renal son indicaciones de revascularización. (30)

7.2. Hiperaldosteronismo primario

En los últimos 10 años, numerosas publicaciones comunican un sorprendente incremento en la prevalencia de hiperaldosteronismo primario (HAP).

Una de las razones de las discrepancias entre las series antiguas y las actuales radica en el hecho de establecer si el nivel de potasemia se debe considerar como punto de partida para el diagnóstico. Para algunos, la hipopotasemia espontánea o fácilmente inducible por diuréticos debería ser el dato de sospecha; para otros, este paso debería obviarse debido a que demostraron normopotasemia en más del 50% de los pacientes con HAP probado. (31-34)

Otros de los indicadores de sospecha son la HTA refractaria (32) y el hallazgo en forma casual de una masa suprarrenal (incidentaloma).

Para la confirmación del diagnóstico se aconseja evaluar la suspensión de drogas antihipertensivas, especialmente betabloqueantes (BB), efectuar el dosaje de la actividad de la renina plasmática (ARP), aldosterona plasmática y en orina de 24 horas con ingesta elevada de sodio, utilizar el cociente aldosterona / ARP, (34) evaluar la necesidad de realizar la prueba de supresión con fludrocortisona o con solución salina y, para localizar el tumor, solicitar estudios por imágenes (tomografía axial computarizada o resonancia magnética nuclear) y en algunos casos realizar un cateterismo venoso suprarrenal.

7.3. Feocromocitoma

Los síntomas y los signos son variados. Su sintomatología a menudo es desconcertante y el tumor puede simular una variedad de condiciones clínicas que conducen a diagnósticos erróneos. Hallazgos clínicos como cefalea, sudoración, arritmias y palidez durante episodios hipertensivos son altamente sugestivos de feocromocitoma. (35)

La HTA sostenida o paroxística es el signo clínico más frecuente. La HTA permanente puede ser aislada o presentar crisis paroxísticas sobreadregadas; ésta es la forma de presentación más común. Estos tumores también pueden presentarse rara vez con hipotensión, particularmente con hipotensión postural o con episodios alternantes de HTA o hipotensión.

Las tríadas de HTA, cefalea y sudoración o de taquicardia, cefalea y sudoración obligan a descartar la presencia de feocromocitoma.

Tabla 9. Indicadores de sospecha de HTA secundaria

	Indicadores de sospecha	Confirmación diagnóstica (Derivación al especialista)
Enfermedad renal parenquimatosa	<ul style="list-style-type: none"> - Nocturia - Edema - Aumento de creatinina - Proteinuria - Hematuria - Sedimento urinario patológico 	<ul style="list-style-type: none"> - Ecografía renal - Biopsia renal
HTA renovascular	<ul style="list-style-type: none"> - HTA nivel 3 con IR progresiva - HTA refractaria - HTA con aumento de creatinina luego de los IECA o ARA II - Edema agudo de pulmón recurrente - Soplo abdominal - Enfermedad vascular periférica - Pérdida del control de la PA 	<ul style="list-style-type: none"> - Eco-Doppler de arterias renales - Angiorresonancia - Radiorenograma con captopril - Angiografía renal
Hiperaldosteronismo primario	<ul style="list-style-type: none"> - Hipopotasemia espontánea - Hipopotasemia inducible con diuréticos - HTA refractaria - Hallazgo casual de una masa suprarrenal (Incidentaloma) 	<ul style="list-style-type: none"> - Actividad de la renina plasmática (ARP) - Aldosterona plasmática y urinaria - Cociente aldosterona / ARP - Prueba de supresión con fludrocortisona o con solución salina - Tomografía axial computarizada (TAC) - Resonancia magnética nuclear (RMN) - Aldosterona en venas suprarrenales
Feocromocitoma	<ul style="list-style-type: none"> - HTA con tríada clínica: Palpitaciones Cefalea Sudoración 	<ul style="list-style-type: none"> - Catecolaminas urinarias (noradrenalina-adrenalina) y plasmáticas - Ácido Vainillilmandélico (AVM) - Metanefrinas urinarias y plasmáticas - TAC o RMN - Centellografía
Síndrome de Cushing	<ul style="list-style-type: none"> - Obesidad - Estrías - Debilidad muscular - Edema - Hiperglucemia 	<ul style="list-style-type: none"> - Cortisol libre urinario - Prueba de dexametasona - TAC o RMN
Hipertiroidismo e hipotiroidismo	<ul style="list-style-type: none"> - Taquicardia, pérdida de peso, ansiedad - Aumento de peso, fatiga 	<ul style="list-style-type: none"> - T4 - Tirotrófina (TSH) - Ecografía, centellografía
Apnea del sueño	<ul style="list-style-type: none"> - Ronquidos, sueño interrumpido - Somnolencia diurna - Cefalea matinal - Obesidad 	<ul style="list-style-type: none"> - Polisomnografía - Oximetría nocturna
Coartación de la aorta	<ul style="list-style-type: none"> - Asimetría en los pulsos periféricos 	<ul style="list-style-type: none"> - Radiografía de tórax, ecocardiografía - TAC o RMN - Angiografía

Otros signos y síntomas que se presentan con frecuencia variable son dolor retroesternal, palpitaciones, nerviosismo, temblor, náuseas, debilidad, dolor abdominal, cuadros psiquiátricos, pérdida de peso, diabetes o curva de tolerancia a la glucosa patológica, alteraciones visuales. Debe sospecharse feocromocitoma cuando

aparecen síntomas inusuales relacionados con aumentos paroxísticos de la PA durante procedimientos diagnósticos (endoscopia o uso de sustancias de contraste), anestesia (durante la fase de inducción) o ingestión de comidas o bebidas que contienen tiramina (ciertos quesos, vinos, banana y chocolate).

El feocromocitoma también puede ser desencadenado por el embarazo, asociarse con el síndrome de Cushing o formar parte de síndromes hereditarios.

Muchos pacientes son asintomáticos o tienen signos y síntomas tan discretos que pueden pasar inadvertidos con consecuencias irreparables.

Ante la presunción clínica de feocromocitoma se debe derivar al especialista para la confirmación bioquímica, la localización anatómica y la elección terapéutica del o los tumores funcionantes.

Se sugiere el estudio de los familiares del paciente ante la posibilidad de un cuadro de neoplasias endocrinas múltiples.

7.4. Apnea del sueño

Las alteraciones respiratorias del sueño son trastornos que abarcan desde el ronquido primario hasta el síndrome de apnea del sueño. Existe asociación documentada entre estos trastornos, la enfermedad hipertensiva y el aumento de riesgo cardiovascular y cerebrovascular. A pesar de ello, la mayoría de estos trastornos son subdiagnosticados. (36, 37)

Entre los principales signos y síntomas asociados encontramos: ronquido, sueño fragmentado, somnolencia diurna y cefaleas matinales. La presencia de los dos primeros, sobre todo en un paciente con obesidad, nos obliga a descartar el diagnóstico.

El patrón oro del diagnóstico es el estudio polisomnográfico con registros de flujo aéreo, movimientos toracoabdominales y oximetría. (38)

8. Seguimiento clínico

La frecuencia de los controles clínicos, tanto en la etapa de diagnóstico como luego de iniciar un tratamiento, dependerá del nivel de PA y de la adherencia al tratamiento. Las indicaciones actuales se resumen en la Tabla 10. (1)

TRATAMIENTO

Objetivos del tratamiento antihipertensivo.

Reglas generales en hipertensos esenciales no complicados

Al indicar el tratamiento antihipertensivo se deberá procurar el logro de los siguientes objetivos:

- Reducir la morbimortalidad cardiovascular con buena calidad de vida.
- Reducir el riesgo cardiovascular global, reduciendo el impacto de otros FR aunque no tengan impacto directo sobre la PA, por ejemplo, tabaquismo.
- Las metas ideales son reducir la PA a < 120/80 mm Hg, logrando al menos < 140/90 mm Hg en todos los pacientes, (39) < 130/80 mm Hg en diabéticos, (40) coronarios y pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular (ACV); (41) en enfermedad renal crónica con disminución del filtra-

Tabla 10. Frecuencia recomendada para los controles clínicos (clase I, nivel de evidencia C)

	Sin tratamiento (diagnóstico)	Con tratamiento
PA Óptima y normal	Cada dos años	Cada 4-6 meses
PA Límitrofe	Cada año	Cada 3-6 meses
HTA nivel 1	Cada mes	Cada 2-3 meses
HTA nivel 2	7-15 días	Cada 1-2 meses
HTA nivel 3	0-72 horas	Cada 7-15 días

do glomerular o proteinuria > 1 g/día la PA objetivo es < 125/75 mm Hg. (42)

- No se debería descender la PAD por debajo de 75 mm Hg en pacientes coronarios, ya que se ha descrito un aumento del riesgo de agravamiento de la enfermedad. (43, 44) Se ha observado un aumento mayor del riesgo en pacientes fumadores. (45)
- Luego de los 50 años, la meta principal es alcanzar la normalidad de la PAS por su mayor efecto preventivo. (3)
- En HTA sistólica aislada o sistólica predominante se debe procurar alcanzar valores lo más cercanos posibles a 140 mm Hg. (2)
- Todo descenso de la PA implica una reducción proporcional del riesgo cardiovascular. (2, 3)

Indicaciones para iniciar el tratamiento antihipertensivo

La indicación del tratamiento antihipertensivo requiere que previamente se establezca el riesgo cardiovascular global del paciente (Tabla 8, del apartado “Diagnóstico del paciente hipertenso”). De acuerdo con dicha estratificación se recomienda (Figura 1):

Clase I, nivel de evidencia C

- Cambios en el estilo de vida y corrección de FR en todos los pacientes.
- Indicar tratamiento farmacológico en pacientes con PA límitrofe, HTA nivel 1 y 2 con riesgo alto o muy alto. (7, 46-48)
- En pacientes con HTA nivel 3 se debe iniciar tratamiento farmacológico previo a la estratificación de riesgo.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL: CAMBIOS DEL ESTILO DE VIDA

Los cambios en el estilo de vida constituyen un pilar fundamental del tratamiento del paciente hipertenso y deben ser indicados y su cumplimiento eficientemente controlado en todos los pacientes con esta enfermedad con independencia de la forma de presentación o su probable etiología. Las principales medidas recomendadas se resumen en la Tabla 1.

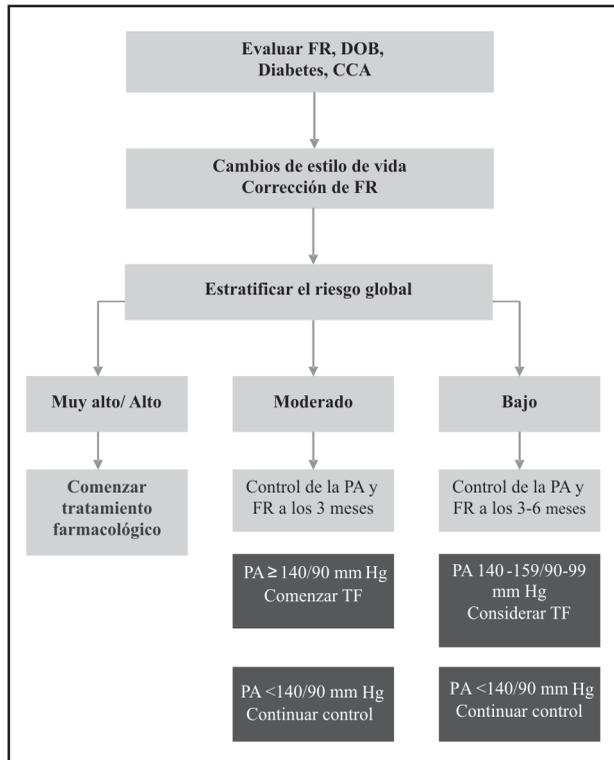


Fig. 1. Indicación de tratamiento antihipertensivo en pacientes con HTA esencial no complicada.

1. Restricción calórica

La alteración modificable más importante que predispone a la HTA es el sobrepeso, por lo cual todos los pacientes hipertensos que lo padecen deben ser sometidos a una dieta hipocalórica asociada con actividad física aeróbica. (49, 50) Los actuales datos de referencia indican que el IMC ideal o saludable debe estar entre 18,5 y 24,9 kg/m² a cualquier edad, con una circunferencia abdominal < 102 cm en hombres y < 88 cm en mujeres. (50)

Cuando se evalúan los resultados terapéuticos, hay que tener en cuenta que reducciones leves del peso, aun sin llegar al peso ideal, producen una reducción de la PA útil como medida preventiva, ya que por cada kilo de descenso de peso se observa una reducción de 1 mm Hg de la PAS tanto en hipertensos como en normotensos y el descenso es mayor a mayor grado de sobrepeso inicial. (51)

2. Restricción del consumo de sodio

El efecto hipotensor de la restricción en el consumo de sodio (Na) varía de un individuo a otro, con dependencia de la presencia de los diferentes grados de "sensibilidad a la sal". (52) Se recomienda reducir el contenido de Na en la dieta a < 5,5 g NaCl diarios (equivalentes a 2,2 g Na/día). (53-55)

Los pacientes que más se benefician con la restricción de Na son los mayores de 50 años, los diabéticos, los que tienen sobrepeso u obesidad y los hipertensos

Tabla 1. Cambios en el estilo de vida con eficacia antihipertensiva o reducción del riesgo cardiovascular

<p>Control del peso corporal (clase I, nivel de evidencia A)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mantener IMC entre 18 y 25 kg/m² - Mantener perímetro de cintura < 102 cm en hombres y < 88 cm en mujeres - Dieta adecuada rica en frutas, verduras y lácteos descremados
<p>Reducción del consumo de sodio (clase I, nivel de evidencia A)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mantener dieta hiposódica con una ingesta equivalente a < 5,5 g de cloruro de sodio (sal común) diarios
<p>Aumento del consumo de potasio (clase I, nivel de evidencia B)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4-5 g diarios en alimentos. No se recomienda la utilización de suplementos de potasio
<p>Dieta DASH (clase I, nivel de evidencia A)</p>
<p>Actividad física aeróbica periódica (clase I, nivel de evidencia A)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Caminatas sostenidas de 30-45 minutos, 4 a 6 veces por semana
<p>Supresión del tabaquismo (clase I, nivel de evidencia A)</p>
<p>Disminución de la ingesta de alcohol (clase I, nivel de evidencia B)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 30 ml de etanol diarios (equivalente a 720 ml de cerveza, 300 ml de vino o 60 ml de bebidas blancas). En mujeres y personas delgadas, la ingesta debe ser < 50% de la indicada - No promover el consumo de alcohol en abstemios

con deterioro de la función renal. (52) El efecto hipotensor de la dieta hiposódica es tanto mayor cuanto mayor es la HTA.

El 75% del sodio que se consume proviene de alimentos procesados industrialmente. Como es difícil detectar la concentración de sal por el gusto, es conveniente recomendar al hipertenso evitar el consumo de estos alimentos y brindarle una amplia información al respecto. (56)

La acción hipotensora de la dieta hiposódica tiene un efecto sinérgico con la acción de los medicamentos antihipertensivos y no hay contraindicaciones para su asociación con cualquiera de las clases disponibles. (49, 55)

3. Suplemento de potasio

El incremento de la ingesta de potasio produce un descenso de PA, que es superior en hipertensos que en normotensos. (49, 55) La forma más conveniente para inducir un buen aporte de potasio es recomendar una dieta a base de verduras y frutas (tomate, papa, hinojo, banana, cítricos, ciruela, melón, sandía) asociada con una restricción de la sal. (57) No se recomiendan los suplementos de potasio en comprimidos como tratamiento antihipertensivo.

El aporte de potasio recomendado es de 4 a 5 g/día; debe ser menor en pacientes con diabetes, insuficiencia renal crónica, IC, insuficiencia suprarrenal (55, 62) y en aquellos medicados con IECA, ARA II, antiin-

flamatorios no esteroideos y diuréticos ahorradores de potasio. (54)

4. Dieta DASH

Hay sólidas evidencias científicas de que la dieta denominada DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*), compuesta principalmente por frutas, verduras, cereales, lácteos descremados, ácidos grasos monoinsaturados, pescado, aves, nueces, y pobre en ácidos grasos saturados, carne roja, bebidas azucaradas y dulces tiene *per se* un efecto hipotensor, independientemente de la restricción de sal y del descenso de peso. (59) Esta dieta produce un descenso promedio de 5,5/3,5 mm Hg para la PAS/PAD, respectivamente. El efecto hipotensor máximo se alcanza aproximadamente a las dos semanas de implementada. (60) La asociación de la restricción sódica a la dieta DASH aumenta su efecto hipotensor. (61)

5. Otras recomendaciones dietéticas

Clase II, nivel de evidencia B

- La dieta mediterránea (con predominio de frutas, legumbres, pan, nueces, aceite de oliva y dosis moderadas de vino tinto) tiene un efecto cardioprotector asociado con cierto efecto hipotensor. (62, 63)
- La administración suplementaria de calcio y magnesio puede inducir descensos leves de la PA. (53, 57, 64)

Clase II, nivel de evidencia C

- La dieta vegetariana produce un descenso leve de la PA, difícil de evaluar en forma aislada, ya que esta dieta implica un estilo de vida que induce a un cuidado del peso, bajo consumo de alcohol y predisposición positiva a la actividad física. (59)
- Restricción de alimentos con alta proporción de ácidos grasos saturados e hidratos de carbono de degradación rápida. (65)
- Aumentar el consumo de proteínas vegetales, fibras, ácidos grasos monosaturados y ácidos omega 3 y 6. (66, 67)

6. Ejercicio físico

Se recomienda la realización de ejercicios físicos aeróbicos por un mínimo de 30 a 45 minutos la mayoría de los días de la semana. (68)

El ejercicio físico continuo induce un descenso de 6-7 mm Hg de la PA, tanto sistólica como diastólica. Su efecto es independiente de la reducción de peso. (69)

La realización de ejercicios es una medida importante para modificar otros FR y su práctica habitual puede ejercer un efecto favorable sobre otras medidas como el descenso de peso. (70)

7. Abandono del consumo de tabaco

La relación entre el hábito de fumar y el desarrollo o agravamiento de la HTA no está comprobada. Estu-

dios con MAPA muestran valores de PA más elevados en los fumadores, (71) con mayor elevación de la PAS en hombres. (72) La interacción HTA/tabaco cuadruplica el riesgo cardiovascular. (73)

Las estrategias para dejar de fumar incluyen medidas no farmacológicas y farmacológicas (reemplazo de nicotina con parches o chicles, bupropión); se ha comunicado una eficacia de estas medidas de hasta el 25%. (74-76) La vareniclina ha demostrado una efectividad mayor a la del bupropión en estudios controlados. (77, 78)

8. Limitación del consumo de alcohol

La ingesta de alcohol en cantidades mayores que las recomendadas (Tabla 2) puede producir aumento de la PA con predominio sistólico y con mayor frecuencia en mujeres. (79, 80)

Los beneficios de la reducción en la ingesta alcohólica son más evidentes en bebedores de más de 800 ml semanales y en mayores de 60 años, mientras que son menores en individuos que ingieren menos de 200 ml semanales. (81) En mujeres y personas delgadas, la dosis máxima de alcohol no debe superar el 50% de la indicada para los hombres. (82)

9. Técnicas alternativas

Diversos autores han señalado un efecto levemente hipotensor de algunas técnicas cuyo fin es alcanzar la relajación corporal como la hiperventilación, terapias cognitivas de comportamiento, manejo del estrés, yoga, *biofeedback*, etc. (83, 84) El efecto sobre la PA de estas técnicas sólo fue demostrado en fase aguda y se desconoce su efectividad a largo plazo. Por otra parte, el efecto hipotensor sólo pudo comprobarse en comparación con pacientes en los que no se indicó ninguna intervención; no existen datos de estudios con mayor poder estadístico que avalen la utilización regular de estas técnicas.

10. Conclusiones

Las medidas higiénico-dietéticas deben ser implementadas en el tratamiento de todos los hipertensos, por ser de bajo costo, no generar efectos colaterales indeseables y potenciar la medicación antihipertensiva. El efecto hipotensor de los cambios en el estilo de vida sólo se sostiene si las medidas se mantienen a largo plazo. Su suspensión se acompaña de un rápido incremento de la PA.

Estas pautas de conducta deben recomendarse también a las personas normotensas con carga genética hipertensiva (p. ej., ambos padres menores de 60 años medicados por HTA).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Los diferentes metaanálisis y grandes estudios realizados en los últimos años coinciden en que el descenso de la PA debe considerarse la meta del tratamiento farmacológico de la HTA independientemente del fármaco utilizado. (85-95)

En la Figura 2 se indican los fármacos que deben considerarse de primera elección para el tratamiento de la HTA esencial no complicada.

Todos los fármacos señalados son eficaces en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular cuando son comparados contra placebo. Las comparaciones entre drogas no han mostrado diferencias importantes, aunque los calcioantagonistas (CA) muestran una repetida tendencia a mayor reducción de ACV y menor poder preventivo de IC que otros fármacos. (85, 86) Los diuréticos y los BB, sobre todo cuando se utilizan en combinación, pueden elevar el riesgo de desarrollo de diabetes.

La elección del fármaco depende de varios factores, entre los cuales la experiencia previa del paciente con otros fármacos antihipertensivos, el costo del tratamiento y la presencia de comorbilidades

son elementos que deberán considerarse. (2) En todos los casos en los que sea posible se recomienda la utilización de fármacos de acción prolongada de modo de asegurar el control de la PA durante las 24 horas con una sola toma diaria, lo cual favorece el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente. (96, 97)

En la Tabla 2 se enumeran las indicaciones y las contraindicaciones particulares de cada grupo de fármacos.

La elección de iniciar el tratamiento con monoterapia o combinaciones farmacológicas depende de los valores de PA iniciales y de la presencia o ausencia de DOB u otros FR. A mayores niveles iniciales de PA (p. ej., $\geq 160/100$ mm Hg) o ante la presencia de DOB o múltiples FR se recomienda la utilización de combinaciones farmacológicas en dosis bajas desde el inicio

Tabla 2. Indicaciones y contraindicaciones particulares de las principales clases de fármacos antihipertensivos. Modificado de ESH (2)

Tipo de fármaco	Condiciones que favorecen su uso	Contraindicaciones	
		Confirmadas	Posibles
Diuréticos tiazídicos	IC congestiva; HTA en el anciano; HTA sistólica aislada; HTA en raza negra	Gota	Embarazo
Diuréticos del asa	Insuficiencia renal; insuficiencia cardíaca congestiva		
Diuréticos antialdosterónicos	IC congestiva; posIAM	Hiperpotasemia; embarazo	Insuficiencia renal moderada a grave
Betabloqueantes	Enfermedad coronaria; posIAM; IC congestiva; embarazo; taquiarritmias; hipertensos hiperdinámicos	Asma bronquial Bloqueo AV de 2do o 3er grado Angina vasoespástica Diabetes tipo I no controlada	Enfermedad vascular periférica; intolerancia a la glucosa; atletas o pacientes con actividad física intensa; EPOC
Calcioantagonistas dihidropiridínicos	HTA en el anciano; HTA sistólica aislada; angor; enfermedad vascular periférica; aterosclerosis carotídea; embarazo		Taquiarritmias; insuficiencia cardíaca congestiva
Calcioantagonistas no dihidropiridínicos	Angor; aterosclerosis carotídea; taquicardia supraventricular	Bloqueo AV de 2do o 3er grado; IC congestiva	
Alfabloqueantes	Hiperplasia prostática benigna; dislipidemia	Hipotensión ortostática	Insuficiencia cardíaca congestiva
Inhibidores de la ECA	IC congestiva; disfunción VI; posIAM; enfermedad coronaria aterosclerótica, nefropatía no diabética; nefropatía diabética tipo 1; proteinuria	Embarazo, hiperpotasemia	Estenosis bilateral de la arteria renal; depuración de creatinina < 20 ml/kg/min y/o creatininemia > 5 mg/dl (1); mujer joven en edad fértil
Antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II	Nefropatía diabética tipo 2; microalbuminuria del diabético; proteinuria; HVI; tos secundaria a uso de IECA	Embarazo, hiperpotasemia	Estenosis bilateral de la arteria renal; depuración de creatinina < 20 ml/kg/min y/o creatininemia > 5 mg/dl (1); mujer joven en edad fértil

(1) Sólo pueden utilizarse bajo control nefrológico estricto por el riesgo de hiperpotasemia y progresión de enfermedad vascular.

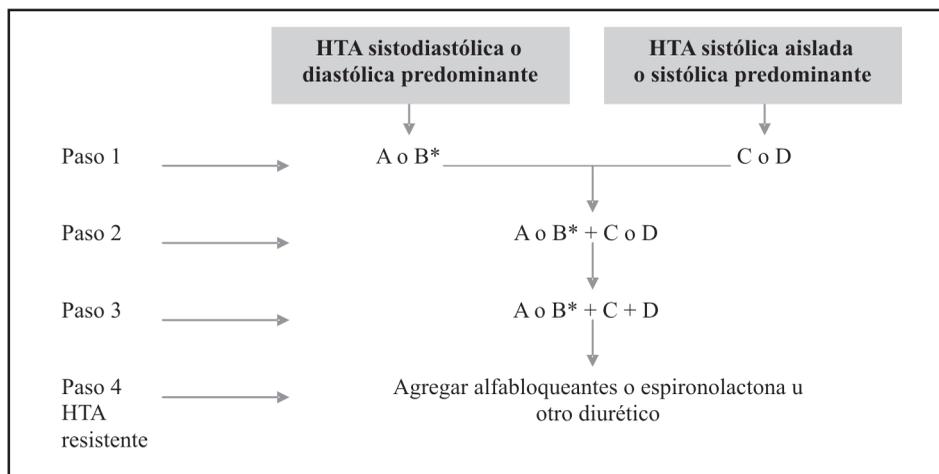


Fig. 4. Esquema terapéutico sugerido de acuerdo con la forma de presentación de la HTA. (Modificado de BHS 2003 [100]).

A: IECA o ARA II. B: Betabloqueantes. C: Calcioantagonistas. D: Diuréticos.

* La utilidad de los betabloqueantes como monoterapia inicial en pacientes con HTA esencial no complicada es controversial y su indicación debe considerarse en cada caso en particular; se recomienda su utilización en poblaciones en las que los beneficios de estos fármacos está comprobada.

dapamida en dosis bajas es una droga segura, especialmente en aquellos individuos que tienen trastornos en los lípidos o intolerancia a la glucosa o bien diabetes. (41, 106, 114, 115) La clortalidona se diferencia de la hidroclorotiazida por su prolongada vida media.

1.2. Diuréticos del asa

Los diuréticos del asa son diuréticos potentes aunque sus efectos antihipertensivos no son superiores a los de las TZ. Reducen grandes volúmenes de agua y sal en períodos cortos, por lo que se deben utilizar varias veces en el día para mantener este efecto. Los diuréticos del asa están indicados en pacientes con HTA refractaria, HTA asociada con IC y en pacientes hipertensos con insuficiencia renal crónica. (103, 104) La droga más representativa de este grupo es la furosemida. La torasemida presenta una vida media mayor y un metabolismo principalmente extrarrenal. (101, 102)

1.3. Ahorradores de potasio

Se utilizan habitualmente en combinación con TZ para prevenir el desarrollo de hipopotasemia (triamtireno, amilorida). En el hiperaldosteronismo primario y secundario, la droga de elección es la espironolactona, por su efecto antialdosterónico. También se puede utilizar como tercera o cuarta droga en la HTA refractaria. Deben utilizarse con precaución en asociación con IECA o ARA II.

1.4. Indicaciones

Clase I, nivel de evidencia A

- HTA esencial no complicada (TZ).
- HTA sistólica aislada (TZ).
- HTA en ancianos (TZ).
- HTA asociada con IC (diuréticos del asa, espironolactona, TZ).
- HTA asociada con insuficiencia renal (diuréticos del asa).

Clase I, nivel de evidencia B

- HTA refractaria (espironolactona, diuréticos del asa).

2. Betabloqueantes

Los BB son drogas útiles por sus propiedades antiarrítmicas, antiisquémicas y antihipertensivas. Más recientemente, demostraron que son capaces de reducir la mortalidad y las internaciones por IC. (2, 3, 116, 117)

Farmacológicamente, pueden clasificarse en *no selectivos*, que bloquean en forma competitiva los receptores beta 1 y beta 2 (propranolol) y *selectivos*, con mayor afinidad por los beta 1, llamados habitualmente cardioselectivos (atenolol, bisoprolol, metoprolol, acebutolol). Esta selectividad disminuye cuando se usan dosis altas. Algunos bloqueantes pueden, además, inducir vasodilatación, ya sea por bloqueo del receptor alfa (carvedilol, labetalol), por agonismo parcial al receptor beta 2 (celiprolol-pindolol) o por mecanismos independientes (nebibolol).

En la actualidad, el papel de los BB tradicionales (particularmente el atenolol) en el tratamiento de la HTA esencial no complicada es altamente controversial y varios autores han señalado que no deberían indicarse como fármacos de primera elección en estos pacientes. (118, 119) En individuos mayores de 60 años, los BB reducen menos el riesgo cardiovascular que las otras drogas. (53)

Los efectos adversos más frecuentes de los BB son astenia, adinamia, broncoespasmo (BB no selectivos), disfunción sexual, frialdad de miembros inferiores y trastornos del sueño.

Indicaciones

Clase I, nivel de evidencia A

- HTA asociada con cardiopatía isquémica.
- HTA asociada con taquiarritmias.
- HTA asociada con IC.

Clase I, nivel de evidencia C

- HTA asociada con jaqueca.
- HTA asociada con hiperdinamia.

Clase II, nivel de evidencia A

- HTA esencial no complicada.

3. Calcioantagonistas

Los CA constituyen una de las drogas de primera línea en el tratamiento de la HTA. (2, 3)

Desde el punto de vista químico, farmacológico y terapéutico, constituyen un grupo heterogéneo comprendido en dos principales subclases, dihidropiridínicos (DHP) (nifedipina, amlodipina, nitrendipina, felodipina, lacidipina, lercanidipina) y no dihidropiridínicos (NDHP) (fenilalquilaminas: verapamilo; benzodiazepinas: diltiazem). (120) Deben preferirse los CA con vida media larga ya sea plasmática como la amlodipina o en el receptor como la lercanidipina, o formulaciones de acción prolongada como nifedipina oros u otros. (121, 122) Los CA de acción corta pueden producir taquicardia refleja, aumento del volumen minuto y de los niveles plasmáticos de norepinefrina, (121) por lo que no se recomienda su utilización.

Tienen un efecto neutro sobre los lípidos plasmáticos. (123-127) Los efectos adversos más comunes son cefalea, taquicardia, rubor facial y edema maleolar y constipación con el verapamilo. (128)

Indicaciones**Clase I, nivel de evidencia A**

- HTA esencial no complicada. (2, 3, 53)
- HTA sistólica aislada en el anciano. (39, 89, 111, 129-131)
- HTA con angina de pecho estable. (132-134)
- HTA con enfermedad renal crónica sin proteinuria. (53, 89, 94, 135)
- HTA con enfermedad carotídea. (136, 137)

Clase I, nivel de evidencia B

- HTA con taquiarritmias supraventriculares (NDHP). (138-140)

Clase I, nivel de evidencia C

- HTA gestacional moderada a severa luego del primer trimestre del embarazo. (141-144)

Clase II, nivel de evidencia B

- HTA posinfarto agudo de miocardio en pacientes con contraindicaciones para la utilización de BB. (145, 146)
- HTA con enfermedad renal crónica con proteinuria (NDHP). (147)
- HTA secundaria a antiinflamatorios no esteroides (148-151), inmunosupresores (152-154), eritropoyetina (151) y cocaína. (151, 155, 156)

4. Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

Los IECA son útiles en la HTA solos o combinados. Excepto por el enalaprilat, los IECA se prescriben por vía oral. La vida media plasmática varía de acuerdo con el compuesto. Algunos son convertidos en el hígado y/o en la mucosa intestinal en metabolitos activos. La eliminación es renal y hepática y varía según la droga.

Son drogas nefroprotectoras, mejoran la función cardíaca y regresan la HVI.

El efecto adverso más frecuente de los IECA es la tos seca y en casos muy raros, insuficiencia renal. En algunos pacientes (< 1%) pueden provocar angioedema, lo cual obliga a la suspensión inmediata del tratamiento. No afectan el metabolismo de los lípidos o de los glúcidos.

Si bien no es una contraindicación absoluta, no debería recomendarse la utilización de IECA en mujeres en edad fértil, salvo explicación clara del riesgo ante un eventual embarazo.

Indicaciones**Clase I, nivel de evidencia A**

- HTA esencial no complicada. (91, 92, 157-160)
- HTA esencial en pacientes de alto riesgo (p. ej., posinfarto agudo de miocardio). (46, 161-163)
- HTA esencial con enfermedad coronaria aterosclerótica. (162, 326)
- HTA con IC congestiva. (164-166)
- HTA con HVI. (167)
- HTA con enfermedad renal crónica con proteinuria o sin ella (con depuración de creatinina ≥ 20 mg/kg/min y/o creatininemia ≤ 5 mg/dl). (168, 169)
- HTA esencial en pacientes con diabetes mellitus tipo 1. (169, 170)

Clase II, nivel de evidencia B

- HTA con disfunción ventricular izquierda asintomática. (171-174)
- HTA en pacientes con riesgo de desarrollar diabetes. (175, 176)

Clase III, nivel de evidencia A

- HTA gestacional.

5. Antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II

Todos los fármacos de este grupo se administran por vía oral. Su metabolismo es predominantemente hepático y la excreción tiene lugar principalmente por vía renal. Los ARA II se caracterizan por presentar efectos adversos comparables a placebo y ser bien tolerados por la mayoría de los pacientes. (177, 178)

Son nefroprotectores y potentes regresores de la hipertrofia ventricular izquierda.

En pacientes con HTA e IC, los efectos de los ARA II podrían variar de acuerdo con la población conside-

rada y sería más evidente en pacientes con IC más avanzada o fracción de eyección ventricular izquierda más comprometida (< 40%). (179-182)

Al igual que los IECA, no se recomienda su utilización en mujeres en edad fértil.

Indicaciones

Clase I, nivel de evidencia A

- HTA esencial no complicada. (177, 183, 184)
- HTA con IC congestiva. (179-182, 185)
- HTA con HVI. (88)
- HTA con enfermedad renal crónica con proteinuria o sin ésta (con depuración de creatinina ≥ 20 mg/kg/min y/o creatininemia ≤ 5 mg/dl). (170, 186-189)
- HTA esencial en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. (170, 186, 187)

Clase II, nivel de evidencia A

- HTA en posinfarto agudo de miocardio con IC. (173, 174)

Clase II, nivel de evidencia B

- HTA en pacientes con riesgo de desarrollar diabetes. (190-194)

Clase III, nivel de evidencia A

- HTA gestacional.

6. Otras drogas antihipertensivas

6.1. Antihipertensivos simpaticolíticos

6.1.1. Antagonistas alfa 1 adrenérgicos (prazosin, doxazosin)

Son bloqueantes selectivos de los receptores alfa 1 postsinápticos. La inhibición de liberación de noradrenalina es responsable del fenómeno de "hipotensión de primera dosis", propia de estos fármacos.

Tienen efectos hipolipemiantes leves secundarios a la mejoría en la sensibilidad a la insulina, disminuyen el tono del músculo liso del cuello vesical y de la próstata, con alivio de los síntomas de prostatismo.

Indicaciones

Clase I, nivel de evidencia B

- HTA esencial asociada con hipertrofia benigna de próstata. (3)

Clase II, nivel de evidencia B

- HTA asociada con dislipidemias. (3)

Clase III, nivel de evidencia A

- HTA con IC.
- HTA en pacientes con hipotensión ortostática.

6.1.2. Drogas de acción central: agonistas alfa 2

presinápticos adrenérgicos (alfametildopa, clonidina) De estos fármacos, sólo la alfa metildopa continúa cumpliendo un papel importante en el tratamiento de la HTA asociada con el embarazo. (3) Tienen frecuentes efectos colaterales que han limitado su utilización en la HTA esencial no complicada.

Indicaciones

Clase I, nivel de evidencia A

- HTA gestacional.

Clase II, nivel de evidencia C

- Como cuarta o quinta droga en pacientes con HTA refractaria.

6.1.3. Drogas de acción central: antagonistas específicos de los receptores imidazólicos (rilmenidina)

La rilmenidina es un fármaco de acción selectiva sobre los receptores imidazólicos que presenta un leve efecto agonista alfa 1. En estudios comparativos, la rilmenidina demostró un efecto hipotensor significativo asociado con efectos favorables sobre la reducción de la HVI y la microalbuminuria. Paralelamente, presenta un perfil metabólico favorable por su acción sobre la resistencia a la insulina. (1, 195)

6.2. Vasodilatadores directos

Los fármacos más representativos de este grupo son la hidralazina, el nitroprusiato de sodio y la nitroglicerina. Su utilidad está limitada al uso en cuadros de emergencias hipertensivas.

Indicaciones

Clase I, nivel de evidencia B

- Emergencias hipertensivas (nitroprusiato de sodio, nitroglicerina). (23, 196-198)

Clase II, nivel de evidencia B

- Emergencias hipertensivas del embarazo (hidralazina). (23)

7. Combinaciones farmacológicas

El inicio del tratamiento antihipertensivo puede ser con una sola droga o bien directamente con una combinación en dosis bajas. (1-3, 199) La proporción de pacientes que requerirá combinaciones farmacológicas dependerá en gran medida de los valores de PA iniciales. En el estudio ALLHAT, que incluyó principalmente pacientes con HTA nivel 1, alrededor del 60% continuaba en tratamiento con monoterapia al finalizar el seguimiento. (89) Por el contrario, en el estudio HOT, en el que la mayor parte de los pacientes presentaba HTA nivel 2-3 según la clasificación de este Consenso, sólo alrededor del 30% de los pacientes alcanzó los objetivos buscados con la utilización de monoterapia. (39)

En individuos diabéticos o con diferentes grados de compromiso renal, casi todos los pacientes requerirán la utilización de dos o más fármacos para alcanzar los objetivos terapéuticos. (186, 187, 200).

La utilización de combinaciones farmacológicas presenta la ventaja de permitir la acción sobre varios mecanismos fisiopatológicos probablemente involucrados en la génesis de la HTA al mismo tiempo, mientras que minimiza la posibilidad de que se produzcan efectos colaterales de los fármacos como consecuencia de que las dosis utilizadas al combinar fármacos habitualmente son menores que cuando se utilizan como monoterapia. (2, 3) Hay casos en que uno de los componentes de la asociación disminuye los efectos adversos de la otra droga; esto es deseable. Así, los IECA reducen la incidencia de hipopotasemia por tiazidas y reducen los edemas por dihidropiridinas.

La disponibilidad de combinaciones fijas de fármacos antihipertensivos (dos fármacos en un mismo comprimido) facilita el cumplimiento terapéutico. (201, 202) En la Figura 5 se esquematizan las distintas combinaciones farmacológicas recomendadas. La combinación adecuada depende de la PA inicial, los FR o el DOB. (2, 3) La elección más habitual es un diurético con otra droga. (199) Ya se encuentran disponibles combinaciones de tres fármacos, útiles en hipertensos nivel 3 o bien en pacientes que ya vienen tratados con varias drogas.

7.1. Combinaciones más eficaces en la práctica clínica (1, 2, 200)

- Diurético + ahorradores de potasio
- BB + diurético
- IECA/ARA II + diurético
- IECA/ARA II + CA

Indicaciones

Clase I, nivel de evidencia B

- HTA esencial no complicada nivel 2 o 3.
- HTA esencial cuyos valores excedan en 20 mm Hg la PAS y/o 10 mm Hg la PAD los valores considerados como objetivo terapéutico (p. ej., HTA nivel 1 + diabetes).

8. Uso de aspirina en pacientes hipertensos

Se recomienda un control adecuado de la PA cuando se indica aspirina (AAS) en pacientes hipertensos.

8.1. Indicación de aspirina en el paciente hipertenso

Clase I, nivel de evidencia A

- Prevención secundaria: se recomienda la utilización de dosis bajas (75-200 mg) de AAS en hipertensos con enfermedad cardiovascular previa. (203)
- Prevención primaria: se recomienda la utilización de AAS en pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular. (2, 204)

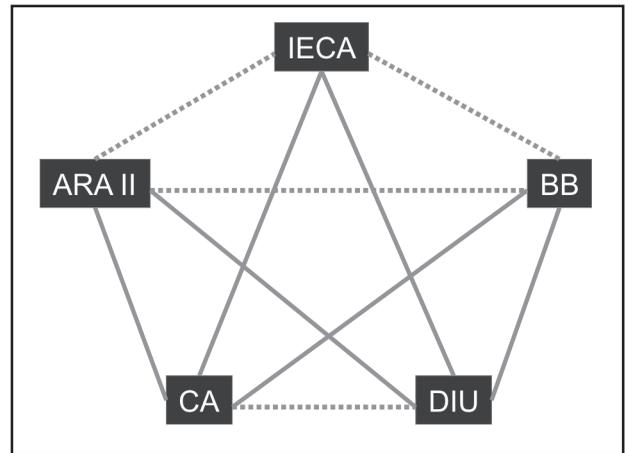


Fig. 5. Combinaciones posibles de las principales clases de antihipertensivos.

CA: CA dihidropiridínicos. DIU: Diuréticos.

Las líneas llenas expresan combinaciones farmacológicas recomendadas. Las líneas punteadas expresan combinaciones farmacológicas con efectos controversiales o no recomendadas.

Clase III, nivel de evidencia B

- HTA esencial de riesgo moderado o bajo. (205, 206)

9. Uso de hipolipemiantes en pacientes hipertensos

Las indicaciones de tratamiento hipolipemiante en pacientes hipertensos no difieren de otras situaciones clínicas y las metas de colesterol LDL deben ser estimadas de acuerdo al riesgo global de cada paciente. (207, 208)

La eficacia de las estatinas sobre la morbimortalidad cardiovascular en hipertensos fue evaluada principalmente en dos estudios: ALLHAT (209) y ASCOT-LLA. (210) Ninguno de los estudios informó eventos adversos por interacción de antihipertensivos y estatinas. Algunos expertos sugieren usar estatinas en todo hipertenso de alto riesgo aunque su colesterol total no esté elevado. Un análisis *post-hoc* del ASCOT (211) mostró que los pacientes que recibieron la asociación de atorvastatina con amlodipina/perindopril tuvieron una reducción del 27% de los eventos cardiovasculares totales en relación con un 15% de los pacientes tratados con atenolol/tiazidas + atorvastatina, lo cual demuestra una mayor interacción preventiva estatinas - CA e IECA que estatinas - diuréticos y BB.

10. Interacciones farmacológicas de los antihipertensivos

Los pacientes hipertensos, sobre todo los ancianos, con frecuencia presentan enfermedades concomitantes, que requieren la administración de varios medicamentos, lo que facilita la aparición de interacciones. (212) Asimismo, la falta de eficacia del tratamiento antihipertensivo observado en un elevado porcentaje

de pacientes puede deberse, entre otros factores, a interacciones entre los antihipertensivos y otros fármacos que reducen su eficacia. (3) La incidencia de interacciones fluctúa de un 3% para los pacientes que toman pocos fármacos a más del 20% para los que reciben 10 o más principios activos. (213) Aumenta con el número de medicamentos administrados, con la edad y la gravedad de la enfermedad de base. (214) En relación con pacientes hipertensos, se ha observado que entre el 23% y el 48% recibe asociaciones potencialmente peligrosas. (215)

Las interacciones farmacológicas pueden clasificarse según diferentes criterios. Considerando su relevancia clínica, resulta útil clasificarlas según su mecanismo de producción en farmacocinéticas o farmacodinámicas, y por sus consecuencias en aquellas de utilidad terapéutica (p. ej., asociación de antihipertensivos) o responsables de efectos adversos.

En las Tablas 3 y 4 se enumeran las principales interacciones farmacocinéticas (Tabla 3) y farmacodinámicas (Tabla 4) que presentan relevancia clínica.

Tabla 3. Interacciones farmacocinéticas de los antihipertensivos con posible relevancia clínica

Fármaco	Interacción con	Resultado
BB	Inhibidores CYP450 (isoenzima CYP2D6) (*) Digoxina Inhibidores de la proteasa Inhibidores de la transcriptasa inversa	Aumento del efecto antihipertensivo, bradicardia (216) Aumento de los valores de digoxina (212, 217) Aumento del efecto antihipertensivo (218)
Dihidropiridinas	Antifúngicos azólicos Cimetidina Inhibidores de la proteasa Inhibidores de la transcriptasa inversa Macrólidos Jugo de pomelo Fenitoína Valproato Teofilina Ciclosporina	Aumento del efecto antihipertensivo (212, 218-220) Aumento del efecto anticonvulsivante (221) Aumento de los niveles de teofilina (221) Aumento de los niveles de ciclosporina (212, 222)
Verapamilo, diltiazem	Jugo de pomelo Midazolam Triazolam Digoxina Ciclosporina Inhibidores de la proteasa Inhibidores de la transcriptasa inversa	Aumento de los niveles de CA Aumento del efecto de benzodiazepinas (212, 223) Aumento de los valores de digoxina y ciclosporina Aumento del efecto antihipertensivo (218, 224)
Captopril (**)	Digoxina	Aumento de los valores de digoxina (225)
Losartán (***)	Cimetidina Antifúngicos azólicos Jugo de pomelo (10) (A) Inhibidores de la proteasa Inhibidores de la transcriptasa inversa Ciclosporina Rifampicina Fenobarbital	Disminución del efecto antihipertensivo (212, 226-228) Aumento del efecto antihipertensivo (218) Disminución de la excreción de ciclosporina (229) Disminuye la duración del efecto del losartán (230, 231)
Valsartán	Litio	Aumento de la toxicidad del litio (un caso)
Telmisartán	Digoxina Warfarina	Aumento de los valores de la digoxina Disminución de los valores de warfarina (232)

(*) Amiodarona, antidepresivos (inhibidores de la recaptación de serotonina), haloperidol, inhibidores de la proteasa. Considerar administración concomitante de antihipertensivos con bebidas y hierbas medicinales (pomelo, hipérico) que actúan con CYP450. (**) Los IECA no son sustrato de CYP450. (212) (***) Los ARA II tienen diferente afinidad por CYP450 con distinto porcentaje de efectos colaterales (mayores con losartán e irbesartán). (226) El telmisartán y el olmesartán no son sustrato de la CYP450 por lo que no existe riesgo de interacción por esta vía. (212)

Tabla 4. Interacciones farmacodinámicas de los antihipertensivos con posible relevancia clínica (a)

Fármaco	Interacción con	Resultado
Antihipertensivos en general	Anestésicos	Aumento del efecto antihipertensivo (212) (*)
	Antipsicóticos	
	Ansiolíticos	Disminuye el efecto antihipertensivo (212)
	Antidepresivos tricíclicos	
	Anticonceptivos	
	Glucocorticoides	
	Ciclosporina	
	Vasoconstrictores. Simpaticomiméticos (b)	
AINE (**) (233-235)		
Diuréticos tiazídicos	Glucocorticoides	Hipopotasemia (236, 237)
	Anfotericina	Toxicidad por litio (236)
	Itraconazol	
	Litio	
IECA o ARA II	Diuréticos ahorradores de potasio	Hiperpotasemia (3)
IECA	Hipoglucemiantes orales	Aumento del efecto hipoglucemiante (238, 239)
	Litio	Toxicidad por litio (240)
Alfabloqueantes	Sildenafil	Hipotensión ortostática (241)
BB	Efedrina. Adrenalina	Elevación de la PA (242)

AINE: Antiinflamatorios no esteroides. (a) No se incluyen las interacciones sinérgicas entre antihipertensivos. (b) Gotas nasales. Anorexígenos. (*) Independientemente de la clase de antihipertensivos, hay sustancias que favorecen el descenso de la PA y otras que favorecen su ascenso. (**) AINE. Pueden aumentar la PA. No parecen afectar a los CA y hay informes contradictorios con ARA II.

POBLACIONES ESPECIALES

Hipertensión en la infancia y adolescencia

Los niveles de PA en los primeros años de la vida y la historia familiar de HTA son los principales predictores de HTA en la edad adulta. (243) La prevalencia de HTA en niños se estima en el 1-3% y en adolescentes sanos es de aproximadamente del 4,5%. (244, 245) La PA aumenta a medida que el niño crece y la HTA se define en base a los percentiles de PA para sexo, edad y talla según tablas (véanse Anexos).

- PA normal: cuando la PA sistólica y diastólica es menor al percentil (PC) 90 para edad, sexo y talla.
- PreHTA: cuando el promedio de PA sistólicas y/o diastólicas es \geq PC 90 pero $<$ PC 95, en tres o más ocasiones.
- HTA: cuando el promedio de PA sistólicas y/o diastólicas es \geq PC 95 para sexo, edad y talla en tres o más ocasiones.
- HTA estadio 1: PA entre el percentil 95 y el percentil 99 + 5 mm Hg.
- HTA estadio 2: PA $>$ percentil 99 + 5 mm Hg.

Cuando la PA es \geq percentil 95 y normal fuera del consultorio, se define la HTA de guardapolvo blanco. Para su confirmación se requiere el uso de MAPA.

Todos los niños deben tener medida su PA. La técnica para la medición de la PA en pediatría es igual a la de los adultos, pero se requiere contar con mangos adecuados para el tamaño del brazo del niño.

Existen FR para el desarrollo de HTA, entre ellos: historia familiar de HTA, enfermedades cardiovas-

culares, bajo peso al nacimiento, obesidad, dislipidemia, diabetes mellitus, insulino-resistencia, tabaquismo, nivel socioeconómico y enfermedades con mayor riesgo de HTA a largo plazo (coartación de la aorta corregida, síndrome urémico hemolítico, nefropatía por reflujo, historia familiar de feocromocitoma). (246-248)

Debe considerarse la posibilidad de que algún trastorno subyacente sea la causa de la HTA.

El examen físico debe incluir la medición del peso y la talla, así como la determinación de los percentiles correspondientes. También debe calcularse el IMC dada la fuerte asociación de la HTA con la obesidad. La PA debe medirse en los cuatro miembros con el fin de descartar coartación de la aorta.

Estudios diagnósticos: la cantidad de estudios de laboratorio se basa sobre la edad del niño, los antecedentes personales, la historia familiar y los hallazgos en el examen físico. La monitorización ambulatoria de la PA permite descartar HTA de guardapolvo blanco, que puede presentarse en hasta el 45% de los adolescentes. (249, 250)

En caso de confirmar la HTA del paciente, los estudios complementarios de laboratorio son: hemograma, urea, glucemia, creatinina, ácido úrico, ionograma plasmático y urinario, renina plasmática, orina completa, lípidos, ecografía renal. Para descartar compromiso de órgano blanco: ECG y ecocardiograma, microalbuminuria, fondo de ojo. De acuerdo con los hallazgos clínicos y de laboratorio, se seguirá con estudios de mayor complejidad: centellograma renal con DMSA

y/o radiorenograma con DTPA poscaptopril o eco-Doppler de arterias renales o angiorresonancia o arteriografía para descartar enfermedad renovascular, catecolaminas y ácido vainillinmandélico para descartar feocromocitoma, hormonas tiroideas y esteroides urinarios para excluir causas endocrinológicas.

El tratamiento no farmacológico, basado principalmente sobre cambios del estilo de vida, incluye disminución del peso cuando esté indicado, medidas dietéticas, como incorporación de verduras y frutas, lácteos descremados y disminución de la ingesta de sal, actividad física regular y restricción del sedentarismo, evitar el tabaquismo, el consumo de alcohol y las drogas. (251-255)

El tratamiento farmacológico debe iniciarse ante la falta de respuesta al tratamiento no farmacológico, en pacientes con HTA primaria no obesos, cuando hay compromiso de órgano blanco y en pacientes con HTA secundaria. Se utilizan las mismas drogas que en los adultos, en las dosis recomendadas. (256-260) Se deben usar con precaución los IECA y ARA II en mujeres jóvenes en edad fértil, por el riesgo de embarazo y de malformaciones congénitas asociadas. No se recomienda el uso de BB y diuréticos en deportistas.

Recomendaciones

Clase I, nivel de evidencia A

- Medición de la PA en todos los niños y adolescentes.
- Definir HTA con valores de PA \geq percentil 95 para edad, sexo y talla en tres ocasiones.
- Derivar a un especialista para la confirmación diagnóstica y tratamiento.
- MAPA para descartar HTA de guardapolvo blanco en todos los niños y adolescentes.
- Tratamiento farmacológico del hipertenso esencial no obeso cuando no hay respuesta a cambios en el estilo de vida y de la HTA secundaria.
- Las drogas antihipertensivas en dosis adecuadas son seguras y eficaces.

Clase I, nivel de evidencia B

- Microalbuminuria, ecocardiograma y fondo de ojo para evaluar compromiso de órgano blanco.

Hipertensión y embarazo

La HTA durante el embarazo es una complicación que ocurre en el 5% a 10% en la población general y llega al 30% en las pacientes de alto riesgo.

Se consideran pacientes de alto riesgo a las primíparas, fundamentalmente las adolescentes, edad materna avanzada, cambio de pareja, intervalo prolongado entre embarazos, bajo nivel socioeconómico, aquellas con antecedentes de preeclampsia antes de las 30 semanas, HTA crónica, diabetes, insuficiencia renal, embarazo gemelar, enfermedades autoinmunes, isoimmunización Rh y obesidad.

La HTA inducida por el embarazo se define por una PA \geq 140/90 mm Hg en dos o más registros sepa-

rados por un intervalo de 4 horas. La proteinuria en el embarazo se define por una excreción urinaria \geq 0,3 g/24 horas.

La clasificación la divide en HTA crónica (HTA antes de las 20 semanas), HTA gestacional (HTA después de las 20 semanas sin proteinuria), preeclampsia (HTA gestacional con proteinuria) y preeclampsia sobrepuesta (HTA crónica con proteinuria). Cada condición tiene una evolución y un pronóstico diferentes. (261-267)

Los exámenes de laboratorio en toda paciente embarazada con HTA crónica o de alto riesgo de desarrollar HTA durante el embarazo comprenden: hematocrito, glucemia, creatinina, ácido úrico, hepato-grama, ionograma sanguíneo y proteinuria de 24 horas.

La periodicidad de los pedidos dependerá de la edad gestacional y del cuadro clínico de la paciente. En la Tabla 1 se detalla el significado de las alteraciones en el laboratorio de la embarazada hipertensa. (268)

En las pacientes de alto riesgo se requiere un control clínico más seguido, dado que un alto porcentaje de ellas podrá presentar HTA al final de su embarazo.

El tratamiento farmacológico se inicia cuando la paciente presenta en consultorio varios registros de PA sistólica y diastólica igual o mayores de 150 mm Hg y 100 mm Hg, respectivamente. El objetivo del tratamiento debe ser una PA sistólica por debajo de 140 mm Hg y mayor de 120 mm Hg y una PA diastólica por debajo de 90 mm Hg y por encima de 80 mm Hg. Es fundamental evitar el descenso brusco de la PA.

La alfametildopa es la droga de primera elección, por su eficacia terapéutica y su seguridad, documentadas en numerosos estudios con seguimiento de los hijos de las pacientes recibieron esta droga. La dosis indicada es de entre 250 mg y 2 g/día.

En el caso de que no podamos usar alfametildopa, los BB como el labetalol, el atenolol, el metoprolol pueden ser drogas alternativas. La dosis de atenolol y de metoprolol oscila entre 25 y 100 mg/día y la de labetalol entre 200 y 1.200 mg/día. No se recomienda utilizar dosis más altas, dado que en ese caso se pueden observar efectos adversos, particularmente bradicardia fetal.

Tabla 1. Hallazgos del laboratorio en la embarazada hipertensa

	Valor hallado	Interpretación
Hematocrito	> 36%	Hemoconcentración
Creatinina	> 0,8 mg/dl	Deterioro renal
Acido úrico	> 4,5 mg/dl	Peor pronóstico
Proteinuria	> 300 mg/24 h	Peor pronóstico
TGO/TGP	> 70 U/L	Deterioro hepático
Plaquetas	< 100.000 mm ³	Daño endotelial

Dentro de los CA, la droga con la que hay mayor experiencia es la nifedipina de acción prolongada por vía oral. La dosis sugerida oscila entre 20 y 60 mg/día. Nunca debe administrarse en forma sublingual.

Los IECA y los ARA II están totalmente contraindicados en cualquier período del embarazo por las graves alteraciones que pueden producir en el feto. (275)

Con respecto a las drogas antihipertensivas que se utilizan durante el embarazo, en lo que respecta al efecto de clase, lo que está demostrado con una droga en estudios experimentales y en ensayos clínicos controlados no implica el mismo beneficio en eficacia y fundamentalmente en seguridad con otra droga.

Si la paciente tiene una HTA crónica nivel 2-3, se sugiere continuar con el tratamiento y la droga de elección es la alfametildopa. En cambio, si tiene una HTA crónica nivel 1 se sugiere suspender el tratamiento farmacológico y reanudarlo cuando la PA sea $\geq 150/100$ mm Hg. (269-271)

Toda paciente debe ser *internada* cuando presente eclampsia, síndrome HELLP (*hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets count*), HTA nivel 3, HTA nivel 2 que no responde al tratamiento, proteinuria ≥ 1 g, retardo del crecimiento e incumplimiento de tratamiento.

En caso de que la paciente presente preeclampsia grave y una edad gestacional por debajo de 36 semanas, debe ser derivada en forma oportuna a un centro de alta complejidad con respaldo neonatológico y apoyo materno.

Los siguientes casos son motivos para terminar la gestación: eclampsia, HTA no controlada, preeclampsia grave con deterioro progresivo de la función renal, hepática y cardíaca, retardo del crecimiento intrauterino con alteración de la vitalidad fetal y/o Doppler patológico.

Una vez finalizado el embarazo y durante la lactancia, generalmente la PA se normaliza, pero en el caso de que continúe elevada se podrá continuar con alfametildopa en la dosis indicada para mantener la PA por debajo de 140/90 mm Hg.

En cuanto a las pacientes en edad fértil con hipertensión arterial que desean embarazarse hay que tener en cuenta la gravedad de la HTA, si hay compromiso de DOB y descartar una causa secundaria de HTA, fundamentalmente aldosteronismo primario, HTA renovascular y feocromocitoma.

Es muy importante en estas pacientes no utilizar IECA o ARA II para tratar su HTA *antes* del embarazo, dado que podrían quedar embarazadas, no advertirlo a tiempo y consultar en forma tardía, con las graves consecuencias que pueden provocar estas drogas en el feto.

Preeclampsia y eventos cardiovasculares

En los últimos años se publicaron trabajos que demuestran que las pacientes que presentaron preeclampsia 20 años antes tienen un alto riesgo de presentar un evento cardiovascular en el futuro. Este ries-

go está incrementado entre 5 y 7 veces y es similar al hecho de que la paciente tenga antecedentes de HTA o tabaquismo.

Por lo tanto, se debería preguntar en forma sistemática a una mujer si presentó HTA en alguno de sus embarazos, dado que aumenta el riesgo de presentar un evento cardiovascular. (272-274)

Recomendaciones

Clase I, nivel de evidencia A

- Control clínico más seguido en pacientes de alto riesgo.
- Confirmado el diagnóstico, solicitar: hematócrito, glucemia, creatinina, ácido úrico, hepatograma, ionograma sanguíneo y proteinuria de 24 horas.
- Alfametildopa: es la droga de primera elección.
- Los BB son drogas de segunda elección.

Clase I, nivel de evidencia C

- Iniciar tratamiento farmacológico con PA $\geq 150/100$ mm Hg.
- Evitar un descenso brusco de la PA.
- Internar a las pacientes con eclampsia, síndrome HELLP, HTA nivel 3, HTA nivel 2 que no responde al tratamiento, proteinuria ≥ 1 g, retardo del crecimiento e incumplimiento de tratamiento.
- Derivar a las pacientes con preeclampsia grave y una edad gestacional por debajo de 36 semanas a un centro de alta complejidad con respaldo neonatológico y apoyo materno.
- Interrumpir la gestación en pacientes con: eclampsia, HTA no controlada, preeclampsia grave con deterioro progresivo de la función renal, hepática y cardíaca, retardo del crecimiento intrauterino con alteración de la vitalidad fetal y/o Doppler patológico.

Clase III, nivel de evidencia A

- Los IECA y los ARA II están totalmente contraindicados en cualquier período del embarazo.

Hipertensión y menopausia

La menopausia incrementa el riesgo cardiovascular en la mujer, y de estar presente, la HTA aumenta el riesgo de complicaciones y la morbimortalidad equiparándolo a hombres de igual edad. (276, 277)

La prevalencia de HTA es significativamente más elevada en la mujer posmenopáusica que en la perimenopáusica o premenopáusica, aun cuando se corrija por edad y masa corporal. (1, 2, 277)

La mujer menopáusica desarrolla enfermedades crónicas a lo largo de su vida con el siguiente estimado: 46% para enfermedad cardiovascular, 20% accidente cerebrovascular, 15% fracturas de cadera, 10% cáncer de mama y 2,6% cáncer de endometrio. (278)

En nuestro país, el 40% de las mujeres muere de enfermedad cardiovascular y tan sólo el 4,2% de cán-

cer de mama y el 1,8% de cáncer de útero, cifras que no coinciden con la percepción contraria de esta población. Este hecho señala la necesidad de campañas de educación y prevención cardiovascular en la población general y en conjunto con los ginecólogos. (279)

No hay diferencias significativas en el tratamiento antihipertensivo con respecto al descenso de la PA comparado con hombres. (280)

Recomendaciones

Clase I, nivel de evidencia A

- En las mujeres hipertensas que requieran tratamiento de reposición hormonal por causas ginecológicas, se debe implementar un control cardiológico y ginecológico periódico.

Clase I, nivel de evidencia B

- Los cambios en el estilo de vida inciden en forma favorable no sólo en la reducción de eventos cardiovasculares, sino también en la prevención de la osteoporosis.

Clase II, nivel de evidencia C

- Algunos eventos adversos en mujeres son más frecuentes que en los hombres, como edema con CA, tos con IECA, calambres con diuréticos.
- Puede ser particularmente útil el uso de diuréticos tiazídicos, ya que aumentan la reabsorción del calcio y pueden prevenir la osteoporosis. (281) Este efecto beneficioso debe contemplarse con cautela debido a los efectos metabólicos que pueden producir estas drogas.

Clase III, nivel de evidencia A

- La terapia de reposición hormonal no ha mostrado beneficios en prevención cardiovascular. (282, 283) Tampoco previene el desarrollo de HTA en mujeres normotensas al inicio de la menopausia, ni reduce la PA en aquellas que ya son hipertensas. (284)

Hipertensión en adultos mayores

La prevalencia de HTA aumenta con la edad y en los pacientes mayores de 65 años oscila entre el 60% y el 70% en diversas series. Es bien conocido el hecho de que las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en personas mayores de 65 años.

Debido a la disminución progresiva de la distensibilidad arterial con la edad, predominan las formas clínicas de HTA sistólica y en forma paralela disminuye la HTA diastólica. Así, en los próximos años se espera un incremento pronunciado en el número de pacientes con HTA sistólica y esta forma clínica de HTA se convertirá en la situación clínica más frecuente en la práctica médica cotidiana. (285)

Uno de los mitos más difundidos es la concepción de que en ancianos es normal un aumento de la PA. La evidencia ha mostrado claramente que el tratamiento de la HTA en los ancianos no sólo es altamente efectivo, sino que además es más beneficioso que el tratamiento en los jóvenes con HTA. El concepto de que en los pacientes mayores “pueden tolerarse valores más altos de TA que en los pacientes jóvenes” es erróneo. Se calcula que una disminución de 10 a 12 mm Hg de la PAS y de 5 a 6 mm Hg de la PAD en los pacientes hipertensos reduce el riesgo relativo de ACV en aproximadamente un 40%, el de enfermedad coronaria en cerca del 20% y el de la mortalidad global en alrededor del 15%.

En mayores de 45 años, la PA sistólica es más predictiva que la diastólica (salvo que ésta sea de 100 mm Hg o más). Los pacientes de peor pronóstico son los que tienen HTA sistólica aislada, por lo que se recomienda su tratamiento en forma activa.

Además de aumentar la PA sistólica y disminuir la diastólica, el envejecimiento aumenta la variabilidad de la PA, lo cual contribuye a complicar el diagnóstico y el tratamiento de estos pacientes. Estas variaciones de PA pueden ser espontáneas o ser condicionadas por los cambios posturales o la ingesta de alimentos. En algunos pacientes, la HTA se exagera en posición supina y se “normaliza” o cae a valores de hipotensión arterial al pararse o luego de una ingesta copiosa. Especial en los muy ancianos, en los diabéticos, en los parkinsonianos y en aquellos con antecedentes de síncope o caídas es de buena práctica medir la PA en posición supina y de pie antes de iniciar o reforzar el tratamiento. También es importante evaluar de pie al paciente que logró tener la PA “muy bien controlada” (< 140 mm Hg sentado). Frente a un paciente con hipotensión ortostática debemos investigar el consumo de fármacos como bloqueantes alfa-1 adrenérgicos, carvedilol, metildopa y otros con efecto alfabloqueante. Aunque la prioridad es evitar la hipotensión ortostática, la HTA supina también debe ser pesquisada y, en lo posible, atenuada.

Se considera que la respuesta presora a la sobrecarga o la deprivación de sodio es muy alta y se correlaciona con los ensayos clínicos que muestran un notorio descenso de la PA al disminuir una pequeña cantidad de sodio (40 mEq/día), lo cual unido a la mayor adherencia a largo plazo que tienen los ancianos a esta estrategia hacen de esta intervención una pieza clave en el tratamiento. (286, 287)

En los pacientes mayores de 80 años, los resultados preliminares del estudio HYVET sugieren que en hipertensos con 160-219/90-109 mm Hg sentados, pero > 140 mm Hg parados, el tratamiento farmacológico podría prevenir los ACV pero no modificar o incluso aumentar la mortalidad no cardiovascular. Estos resultados preliminares concuerdan con el metaanálisis del subgrupo de participantes mayores 80 años de los

ensayos clínicos: a pesar de una disminución significativa del 34% en la incidencia de accidentes cerebrovasculares, el citado metaanálisis calculó un aumento no significativo del 11% en la mortalidad cardiovascular y un aumento significativo del 14% en la mortalidad total. (129, 288-290)

El tratamiento de la HTA en el anciano consta de tres estrategias: 1) la educación del paciente y su familia, 2) el tratamiento no farmacológico, basado en la modificación del estilo de vida y 3) el tratamiento farmacológico. (102, 291-293)

Recomendaciones

Clase I, nivel de evidencia A

- Iniciar tratamiento en aquellos pacientes ancianos con HTA sistólica aislada.

Clase I, nivel de evidencia B

- Medir la PA en posición sentado y de pie, en búsqueda de hipotensión ortostática.
- Medir la PA fuera del consultorio debido al mayor fenómeno de alerta.
- Sospechar pseudoHTA con la maniobra de Osler.
- Disminuir el consumo de sodio es muy efectivo en esta población.
- Los diuréticos en dosis bajas o CA pueden ser drogas de primera elección.

Clase I, nivel de evidencia C

- Iniciar el tratamiento en forma lenta y progresiva, titular la dosis, comenzando con dosis bajas y aumentar lentamente a lo largo de varias semanas o meses.
- Continuar con el tratamiento farmacológico en aquellos pacientes mayores de 80 años que recibían tratamiento.

Hipertensión y síndrome metabólico

El síndrome metabólico (SM) se define como un conjunto de signos clínicos y determinaciones de laboratorio anormales, interrelacionados y de origen desconocido. (294)

Su prevalencia en la población general es del 30% al 40% y su presencia aumenta el riesgo de enfermedad aterosclerótica cardiovascular y de diabetes mellitus tipo 2. (295-298)

Los individuos con SM presentan un estado pro-trombótico y proinflamatorio como consecuencia de los FR que lo integran, constituidos por dislipidemia aterogénica, HTA, hiperglucemia y obesidad abdominal. (295)

Para el diagnóstico de SM se sigue con los criterios emitidos por el ATP III (299), ya que resalta como ventajas el fácil acceso diagnóstico en la práctica clínica y el no enfatizar ningún criterio diagnóstico en particular. La presencia de tres de los cinco criterios confirma el diagnóstico (Tabla 2).

Recomendaciones

Clase I, nivel de evidencia A

- Disminución del exceso de peso, ya que es el principal factor de riesgo, que mejora con dieta y ejercicio. Al eliminar el sobrepeso, descienden el colesterol, los triglicéridos, la glucemia, la PA y la insulinoresistencia y aumenta el HDL.
- El control de la HTA y de la dislipidemia son esenciales, eligiendo el antihipertensivo según el perfil individual del paciente.

Clase II, nivel de evidencia A

- Los diuréticos tiazídicos y los BB deben utilizarse con precaución en pacientes con síndrome metabólico.

Hipertensión y obesidad

La obesidad es una enfermedad crónica, compleja, de etiología multifactorial, que afecta a un gran número de individuos, particularmente en los países occidentales industrializados. Está caracterizada por el aumento de los depósitos de tejido graso, resultado del desequilibrio entre el ingreso y el gasto de energía. Reconoce causas genéticas y socioculturales; estas últimas han tenido más importancia en los últimos años. En nuestro país se calcula que el 25% a 30% de la población adulta tiene sobrepeso; esta cifra aumenta su importancia si se tienen en cuenta los trastornos metabólicos y las complicaciones que conlleva la enfermedad.

La obesidad se puede clasificar mediante el IMC (IMC). El IMC normal se encuentra entre 18 y 24,9 kg/m²; se considera sobrepeso entre 25 y 29,9 kg/m², obesidad grado I entre 30 y 34,9 kg/m², obesidad grado II entre 35 y 39,9 kg/m² y obesidad grado III ≥ 40 kg/m². A medida que aumenta el IMC aumenta el riesgo general y cardiovascular. Otra forma de clasificar a la obesidad es de acuerdo con el lugar donde se deposita la grasa: si predominantemente se deposita en la zona glúteo-femoral, se denomina obesidad periférica. Si el depósito predomina en la zona intraabdominal, se

Tabla 2. Criterios para el diagnóstico de síndrome metabólico

	ATP III
Perímetro abdominal (cm)	♀ ≥ 88 ♂ ≥ 102
Triglicéridos (mg /dl)	≥ 150
HDL (mg /dl)	♀ < 50 ♂ < 40
Glucemia en ayunas (mg/dl)	> 100
PA (mm Hg)	$\geq 130/85$

denomina obesidad central. La obesidad central es la que se halla más ligada a la resistencia a la insulina, la diabetes mellitus tipo 2, la HTA, la dislipidemia y las enfermedades renal y cardíaca. Debido a la buena relación que existe entre la grasa intraabdominal medida por tomografía y el perímetro de la cintura obtenido con un centímetro, en la actualidad evaluamos la obesidad central a través del perímetro de la cintura; se consideran anormales valores ≥ 102 cm para el hombre y ≥ 88 cm para la mujer.

Estudios poblacionales nos muestran que el sobrepeso o la obesidad constituyen un factor de riesgo para el desarrollo de HTA; (300, 301) los estudios clínicos demuestran que el descenso de peso produce una disminución de la PA aun en pacientes normotensos; (301, 302) finalmente, los datos aportados por el estudio Framingham demuestran que el 78% de la HTA en el hombre y el 65% de la HTA en la mujer pueden atribuirse directamente a la obesidad. La asociación entre PA e IMC es, al menos, tan fuerte como la hallada entre PA y edad, especialmente en las mujeres.

La toma de la PA en algunos casos resulta dificultosa en el paciente obeso. Es indicación tomar la PA en el brazo con el manguito adecuado, que cubra el 80% de la circunferencia del brazo en su punto medio. El mango que se utilice en los pacientes obesos debe tener una cámara de 16 por 33 cm. En algunos pacientes, debido al excesivo tamaño del brazo, es necesario contar con manguitos para muslo. Las mediciones en el antebrazo no están validadas.

La reducción de peso es el primer paso en el tratamiento de la HTA en los pacientes obesos o con sobrepeso. Un metaanálisis nos muestra que una reducción del peso de 10 kg produce una disminución de 4,6/6,0 mm Hg en la PA diastólica y sistólica, respectivamente. (303)

En la actualidad contamos con tres fármacos autorizados para el tratamiento crónico de la obesidad: orlistat, sibutramina y rimonabant.

El orlistat es un inhibidor en la luz intestinal de las lipasas gástrica y pancreática que disminuye la absorción de grasa en un 30%. Su uso no presenta contraindicaciones en el paciente hipertenso. (304)

La sibutramina, debido a su mecanismo de acción –inhibidor de la recaptación de serotonina, de norepinefrina y en menor grado de dopamina–, podría producir aumento de la PA y de la frecuencia cardíaca. (305) Por este motivo no se recomienda su uso en pacientes hipertensos no controlados; además, sugiere el control de la PA en todos los pacientes hipertensos que estén recibiendo esta droga.

El rimonabant, un inhibidor de los receptores endocannabinoides tipo 1 ha demostrado que logra un descenso del peso sin cambios significativos en la PA. Está contraindicado en pacientes con trastornos neuropsiquiátricos. (306-308)

Recomendaciones

Clase I, nivel de evidencia A

- Medir la PA con el brazaete apropiado.
- La disminución del peso es la primera medida no farmacológica.

Clase I, nivel de evidencia B

- No hay un tratamiento antihipertensivo específico para el paciente hipertenso con obesidad.

Hipertensión y dislipidemias

La HTA y las dislipidemias (DLP) son dos condiciones comunes que están asociadas con un aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares y coexisten frecuentemente. (309) Existe una relación lineal entre HTA y riesgo cardiovascular, de la misma manera que entre DLP y riesgo cardiovascular y la presencia simultánea de ambos FR potencia los efectos deletéreos de cada uno.

El control tanto de la DLP como de la HTA disminuye la incidencia de enfermedad coronaria y vasculocerebral y de diabetes mellitus tipo 2, así como la progresión de la insuficiencia renal crónica, la aterosclerosis subclínica y la IC.

La meta primaria del tratamiento hipolipemiente es la reducción del colesterol transportado por las LDL (LDL-C), por la evidencia de su robusta relación con la enfermedad coronaria. (207, 295) Si bien hay evidencia acerca del papel de otros factores lipídicos, éstos se consideran una meta secundaria del tratamiento.

El tratamiento debe comenzar con las modificaciones terapéuticas del estilo de vida, que incluyen una nutrición adecuada, el mantenimiento de un peso saludable, actividad física y cesación del hábito de fumar. Algunas personas deben iniciar hipolipemiantes o antihipertensivos simultáneamente con los cambios terapéuticos del estilo de vida cuando su nivel basal de riesgo y los valores de PA y LDL-C así lo indican. (310)

Una proporción sustancial de los portadores de HTA y DLP requerirán fármacos y su inicio está de acuerdo con la condición clínica del paciente y con sus niveles de PA y de lípidos. El objetivo es alcanzar la meta de LDL-C, definida por el nivel de riesgo para cada sujeto.

Para determinar el riesgo global de un individuo, el objetivo de LDL y el inicio del tratamiento se puede consultar el Consenso para la Evaluación, Diagnóstico y Tratamiento de las Dislipidemias publicado por la Sociedad Argentina de Cardiología (208) (Tabla 3).

Hipertensión y diabetes mellitus

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en individuos con diabetes mellitus (DM).

En diabéticos tipo 2, la elevada incidencia y el desarrollo precoz de aterosclerosis se deben en gran parte a la coexistencia de FR. Entre ellos, la HTA desempeña

Tabla 3. Categorías de riesgo, objetivos y niveles de LDL-C para iniciar tratamiento hipolipemiante

Categoría de riesgo	Definición	Objetivo de LDL	Inicio de cambios del estilo de vida	Inicio de hipolipemiantes
Muy elevado	Enfermedad coronaria más: - Múltiples FR, en especial diabetes mellitus tipo 2 - Factor de riesgo severo y mal controlado, en especial tabaquismo - Persistencia de componentes del síndrome metabólico (TG ≥ 200 mg/dl, más no-HDL-C ≥ 130 mg/dl con HDL-C < 40 mg/dl) - Evento coronario agudo	< 100 mg/dl (opcional < 70)	≥ 100 mg/dl	≥ 100 mg/dl
Elevado	Diabetes mellitus Otras formas de enfermedad aterosclerótica - Enfermedad arterial periférica - Aneurisma de la aorta abdominal - Enfermedad carotídea sintomática (accidente isquémico transitorio y accidente cerebrovascular) - Estenosis carotídea superior al 50% demostrable por ecografía o angiografía - Ateromatosis subclínica - Insuficiencia renal crónica	< 100 mg/dl	≥ 100 mg/dl	≥ 100 mg/dl
Intermedio	Dos o más FR y riesgo a 10 años de entre el 10% y el 20%	< 130 mg/dl	≥ 130 mg/dl	≥ 130 mg/dl
Intermedio-bajo	Dos o más FR y riesgo a 10 años menor del 10%	< 130 mg/dl	≥ 130 mg/dl	≥ 160 mg/dl
Bajo	Hasta un factor de riesgo	< 160 mg/dl	≥ 160 mg/dl	≥ 190 mg/dl

ña un papel fundamental y su control es de suma importancia para la prevención de eventos cardiovasculares agudos y de complicaciones macrovasculares y microvasculares. En los diabéticos tipo 1, la HTA es en general el resultado de nefropatía subyacente y agrava significativamente la evolución del paciente.

La incidencia de HTA en la diabetes tipo 1 se aproxima al 30%, mientras que en los diabéticos tipo 2 es del 60%. (313)

Recomendaciones

Clase I, nivel de evidencia A

- Los valores de PA en individuos con DM no deben superar los límites de 130/80 mm Hg. (311-314)
- Los objetivos de PAS y PAD coinciden con los niveles de umbral para detección de HTA. (3)
- En caso de DOB, el objetivo será 120/80 mm Hg. (39)
- Los pacientes diabéticos que presentan niveles de HTA constatados mayores de 140/90 mm Hg deberían recibir tratamiento farmacológico, además de los cambios pertinentes en el estilo de vida. (314)
- Los pacientes con niveles de 140/90 mm Hg o mayores, o que no alcancen los objetivos indicados, deben ser tratados con fármacos que hayan demos-

trado reducción de eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos: IECA, ARA II, diuréticos y CA. (175, 316, 317)

- En diabéticos tipo 1 con HTA y albuminuria, los IECA son las drogas de primera elección. (175)
- En diabéticos tipo 2 con HTA y microalbuminuria (hasta 300 mg/día), los IECA y los ARA II son las dos opciones de primera elección. (175, 186, 317)
- En pacientes diabéticos hipertensos con macroalbuminuria (mayor de 300 mg/día) e insuficiencia renal, los ARA II son los fármacos de primera elección. (186, 187)
- En pacientes diabéticos con HTA e HVI o IC, los ARA II son los fármacos de primera elección. (88)
- Los pacientes diabéticos que no alcancen los objetivos terapéuticos de PA con la asociación de tres drogas y aquellos que presenten enfermedad renal avanzada deberían ser derivados para evaluación y seguimiento por un médico especializado en HTA.
- El tratamiento debe incluir dosis bajas de aspirina u otro antiagregante (salvo contraindicación) y estatinas para lograr un colesterol LDL inferior a 100 mg/dl, salvo en coronarios, en los que debe ser inferior a 70 mg/dl. (117, 318)

Clase I, nivel de evidencia C

- Los pacientes con PA constatada en un rango de 130-139 mm Hg de sistólica y 80-89 mm Hg de diastólica deberían recibir un plan adecuado para efectuar cambios en el estilo de vida (dieta y ejercicio físico) como único tratamiento por el término de 3 meses. Si en este lapso no se consiguen los objetivos, se adicionarán fármacos antihipertensivos. (315)

Clase II, nivel de evidencia C

- Es necesario el control frecuente de la PA, valorar la alteración autonómica, el aumento de la variabilidad de la PA y la detección de hipotensión ortostática en todos los pacientes diabéticos. (313)
- Excepto en casos de intolerancia o contraindicación de otro tipo, los diabéticos hipertensos deberían recibir un esquema que incluya un IECA o un ARA II. Si con cualquiera de ellos no se alcanzan los objetivos de PA, debería adicionarse un diurético tiazídico.

Hipertensión y enfermedad renal

El riñón es un órgano central en la regulación de la PA. Tiene un papel importante en el mecanismo fisiopatológico del desarrollo y la persistencia de la HTA.

El sodio y el aumento de la volemia consecuente tienen importancia creciente, a medida que se progresa en los estadios de la insuficiencia renal, en la persistencia de la HTA y la respuesta inadecuada a diversas drogas antihipertensivas.

Las causas más comunes de nefropatía son nefropatía diabética, nefropatía hipertensiva, glomerulonefritis y poliquistosis renal.

Debe considerarse la derivación al nefrólogo cuando en el sedimento urinario se encuentren proteinuria, hematuria o leucocituria no relacionada con infección del tracto urinario. En sangre, toda elevación de creatinina o de urea debe hacer pensar en la derivación, especialmente si se acompaña de los hallazgos en el sedimento urinario.

Las enfermedades renales que causan HTA deben ser tratadas con las mismas medidas de nefroprotección que la nefropatía hipertensiva.

Recomendaciones**Clase I, nivel de evidencia A**

- La búsqueda de enfermedad renal en los pacientes hipertensos debe realizarse en forma sistemática dada su implicación pronóstica y terapéutica.
- Se define microalbuminuria a una albuminuria > 20 mg/24 horas y < 300 mg/24 horas. Es un indicador importante de riesgo cardiovascular y de progresión de la insuficiencia renal.
- La meta de PA en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) es < 130/80 mm Hg. (2, 3)

- Los pacientes con DM e IRC con proteinuria deben recibir un IECA o un ARA II como droga de primera elección.
- Los pacientes con DM y microalbuminuria deben recibir un IECA o un ARA II como droga de primera elección. (175, 186-188, 317)

Clase I, nivel de evidencia B

- Los pacientes con IRC e HTA con proteinuria pueden ser tratados con IECA y ARA II simultáneamente.

Clase I, nivel de evidencia C

- Se define enfermedad renal a la presencia de albuminuria > 300 mg/24 horas y/o creatinina \geq de 1,2 mg/dl en las mujeres y \geq 1,4 mg/dl en los hombres, o bien por depuración de creatinina medida o estimada por fórmula MDRD < de 60 ml/min. Cuando se obtenga alguno de estos parámetros, se recomienda la derivación temprana y el manejo conjunto con el nefrólogo.
- La meta de PA en pacientes con proteinuria > 1 g/24 horas es < 125/75 mm Hg.
- La desaparición o la reducción drástica de la proteinuria o la microalbuminuria debe ser un objetivo terapéutico en sí mismo, agregado al del logro de la cifra de presión.
- Se sugiere incrementar la primera droga a la dosis máxima tolerada y luego agregar la segunda droga.
- El diurético tiazídico se recomienda como primera droga de asociación. En la IRC avanzada (depuración de creatinina < 30 ml/min) se deben utilizar diuréticos del asa en lugar de diuréticos tiazídicos.

Hipertensión y enfermedad cerebrovascular

Prevención primaria: la HTA es el factor de riesgo modificable de mayor peso específico en la prevención primaria de la enfermedad cerebrovascular y es el principal factor de riesgo para el accidente cerebrovascular (ACV) isquémico y la hemorragia cerebral. (319) La HTA se vincula con todas las formas de enfermedad cerebrovascular y la enfermedad de pequeños vasos es la más estrechamente relacionada. (320) En pacientes hipertensos crónicos, sin antecedentes clínicos de lesiones cerebrovasculares, se han descrito lesiones silentes, como la presencia de microhemorragias cerebrales asintomáticas, identificadas con secuencias de ecogradoiente de resonancia magnética. Su implicación clínica aún se desconoce, pero se ha planteado que sería un marcador de enfermedad avanzada de pequeños vasos y de un riesgo mayor de hemorragia cerebral. (321) El compromiso de la sustancia blanca periventricular se conoce como "leucoaraiosis"; su etiología, valor clínico y pronóstico aún se discuten, pero existe una fuerte asociación entre HTA y la presencia de enfermedad de la sustancia blanca. (322)

El uso de distintos agentes hipotensores se asocia con una reducción del 35% al 44% en la incidencia de ACV. (324) Los diuréticos, los IECA, los ARA II, los BB y los CA reducen el riesgo de ACV en pacientes hipertensos. (86-89). Son pocos los estudios que compararon el efecto directo de diferentes agentes hipotensores. Aún es controversial cuándo el uso de un agente hipotensor específico ofrece una protección especial para el ACV de manera adicional a su efecto hipotensor.

El control de la HTA sistólica aislada es importante en pacientes añosos. El estudio Syst-Eur mostró que el uso de CA redujo en un 42% la incidencia de ACV, (289) mientras que el estudio SHEP evidenció una reducción del 36% con el empleo de tiazida asociada o no con un BB. (112)

Prevención secundaria: en general se recomienda un manejo muy cauteloso y no agresivo de la PA en la etapa aguda de las lesiones cerebrovasculares; aún es motivo de controversia el tiempo óptimo para iniciar la terapia. (324, 325)

Si una familia de drogas hipotensoras o una droga hipotensora en especial ofrece una ventaja particular, independiente de su efecto hipotensor, en pacientes que presentaron lesiones cerebrovasculares es una cuestión que aún se debate.

En el estudio HOPE se compararon los efectos del ramipril *versus* placebo y se halló una reducción del riesgo del 24% para ACV, IAM o muerte vascular en pacientes con historia de ACV o AIT. (326) El estudio PROGRESS evaluó los efectos de la reducción de la PA en pacientes con ACV o AIT en los 5 años previos. (41) El estudio fue diseñado para una aleatorización estratificada para el uso único (perindopril) o combinado (perindopril más indapamida) tanto en hipertensos como en pacientes no hipertensos. La combinación de perindopril más indapamida (con una reducción de la PA en promedio de 12/5 mm Hg) dio por resultado un 43% de reducción del riesgo de ACV recurrente y un 40% de reducción en el riesgo de eventos vasculares mayores (enfermedad coronaria), con el efecto presente en ambos grupos, hipertensos y normotensos. Sin embargo, no hubo beneficios significativos cuando el perindopril se administró solo. Estas combinaciones fueron más útiles para jóvenes, hombres, hipertensos y pacientes con mayor PA media al ingreso, o con mayor probabilidad de tener IC, y en aquellos que fueron reclutados más cerca del momento de haber padecido el evento.

Los pacientes añosos con frecuencia presentan aumento de la resistencia vascular y compromiso de la autorregulación, por lo que es aquí donde la disminución de la PA puede traer una reducción de la perfusión cerebral. Aún faltan estudios que nos muestren marcadores certeros, clínicos y/o de métodos complementarios que nos permitan identificar a este grupo de pacientes "vulnerables".

Recomendaciones

Clase I, nivel de evidencia A

- El tratamiento antihipertensivo se recomienda para la prevención de ACV recurrente y de otros eventos vasculares en personas que han tenido un ACV o AIT y se encuentran más allá del momento hiperagudo.
- Debido a que este beneficio se extiende a personas con historia de HTA o sin ella, esta recomendación debe considerarse para todo ACV o AIT.
- Una cifra absoluta de reducción de la PA en estos pacientes es incierta y debe ser individual, considerando a cada paciente en particular. No obstante, se recomienda una reducción promedio de 10/5 mm Hg (sistólica y diastólica, respectivamente), considerando normotensión niveles de PA < 120/80 mm Hg.
- En la prevención secundaria de la enfermedad cerebrovascular isquémica se deberán asociar los siguientes fármacos: antiagregantes plaquetarios: ácido acetilsalicílico 50 a 325 mg /día y estatinas; el objetivo debe ser establecido según el consenso de dislipidemia.

Clase I, nivel de evidencia B

- En pacientes con antecedentes de ACV, los datos disponibles avalan el uso de diuréticos y la combinación de diuréticos e IECA.

Clase I, nivel de evidencia C

- La elección de fármacos específicos y los objetivos terapéuticos deben ser individualizados, teniendo en cuenta las características específicas de cada paciente, como enfermedad oclusiva extracranial, falla renal, enfermedad cardíaca y diabetes.
- En el grupo de pacientes hipertensos añosos con enfermedad vascular avanzada se debería evaluar el "riesgo-beneficio" del descenso pronunciado de la PA. Existen algunos datos que sugieren que la disminución de la PA más allá de ciertos niveles sería riesgoso y con efectos perjudiciales en la perfusión cerebral y en su función cognitiva, por lo que debe evaluarse el riesgo-beneficio de hasta cuánto bajar la PA.

Hipertensión y enfermedad coronaria

Los pacientes hipertensos tienen un riesgo aumentado de padecer infarto agudo de miocardio (IAM) u otros eventos coronarios mayores y pueden encontrarse en alto riesgo de muerte posIAM. Por otra parte, en pacientes con enfermedad coronaria (EC), el riesgo de un evento es significativamente alto cuando la PA está aumentada.

La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) parece tener un papel importante en el aumento del riesgo de acontecimientos car-

diovasculares. La inhibición del SRAA puede dar lugar a efectos antiateroscleróticos, reducción de la formación neointimal, mejoramiento de la función endotelial y estabilización de la placa.

Recomendaciones

Clase I, nivel de evidencia A

- En pacientes con angina estable, la droga de elección es un BB. (327, 328) Los CA de acción prolongada son una alternativa cuando los BB están contraindicados o hay intolerancia, como droga añadida cuando la HTA no está controlada, o si el paciente persiste con angina. (133, 134, 329)
- Los IECA podrían retardar la progresión de la IC y la aterosclerosis. Dos estudios avalan la indicación de IECA en todos los pacientes con EC. (162, 326)
- En pacientes con síndrome coronario agudo (angina inestable o IAM) deben indicarse BB junto con IECA o ARA II, especialmente si existe disfunción ventricular. (174)
- El tratamiento debe incluir dosis bajas de aspirina u otro antiagregante (salvo contraindicación) y estatinas para lograr un colesterol LDL inferior a 100 mg/dl, salvo en diabéticos, en los que debe ser inferior a 70 mg/dl. (117, 318)

Clase I, nivel de evidencia C

- El objetivo de PA del paciente hipertenso con enfermedad coronaria debe ser < 130/80 mm Hg.

Clase II, nivel de evidencia B

- En pacientes con IC luego de un IAM, la asociación de BB, IECA o ARA II y espirolactona ha mostrado beneficios. (330, 331)

Hipertensión arterial severa en servicios de emergencias

Se define HTA severa en servicios de emergencias a un grupo heterogéneo de situaciones clínicas, en las que el individuo tiene valores de PA de nivel 3: PA sistólica ≥ 180 mm Hg y/o PA diastólica ≥ 110 mm Hg, la cual se presenta en forma aislada o acompañando a distintas entidades clínicas. (23, 332)

Se puede clasificar en HTA severa sin daño agudo de órgano blanco (DAOB) o con él (Tabla 4).

La evaluación diagnóstica es esencial para evitar la sobrestimación de la prevalencia de estas situaciones. Busca responder a dos preguntas: ¿el paciente tiene realmente HTA severa?, ¿existe compromiso agudo de órgano blanco?

La primera requiere la consideración del fenómeno de alerta y la segunda señala como obligatoria la realización de una anamnesis, un examen físico y una evaluación de fondo de ojo, así como la extensión de los estudios complementarios cuando existiese sospecha de DAOB.

Definimos daño agudo a aquel que no era conocido como preexistente, sin diagnóstico establecido ni

Tabla 4. Normas para el diagnóstico y tratamiento de la HTA severa

I. Sin daño agudo de órgano blanco
<p>HTA severa aislada</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sin cardiopatía, nefropatía ni ACV preexistente - Características: representan el 30% de las consultas en guardia. Bajo riesgo de evolución a emergencia
<p>HTA severa de riesgo indeterminado</p> <ul style="list-style-type: none"> - Con cardiopatía, nefropatía, ACV preexistente y/o síntomas severos de cefalea intensa, vértigo, visión borrosa, vómitos, disnea, precordialgia atípica (todos ellos <i>sin</i> relación definida con la elevación de la PA) - Características: mayor riesgo de evolucionar a emergencia hipertensiva
II. Con daño agudo de órgano blanco
<p>Emergencia clínica asociada con HTA</p> <ul style="list-style-type: none"> - La elevación de la PA es un epifenómeno, con participación variable en la génesis y la progresión del cuadro clínico, por lo que disminuir la PA no es el principal objetivo terapéutico - Características: mayor riesgo y morbimortalidad debido a la patología - Incluye las siguientes situaciones: accidente cerebrovascular, insuficiencia renal aguda
<p>Emergencia hipertensiva propiamente dicha</p> <ul style="list-style-type: none"> - La elevación de la PA cumple un papel fundamental en la génesis y la progresión del cuadro clínico - Incluye las siguientes situaciones: encefalopatía hipertensiva, HTA maligna, edema agudo de pulmón hipertensivo, disección aórtica aguda, IAM o AI, eclampsia, crisis hiperadrenérgicas, HTA severa en situación perioperatoria de cirugía mayor (2 horas antes, intraoperatoria, hasta 24 horas después)

signosintomatología previa atribuible a él y pueden ser:

En retina, un fondo de ojo alterado por hemorragias en llama, exudados algodonosos o edema de papila (grado III o IV de la clasificación de Keith-Wagener y Flack).

A nivel cardíaco, sospecha de isquemia miocárdica aguda: angina de pecho y/o cambios en el ECG y/o elevación de marcadores bioquímicos (CK-MB > 5 o troponina T > 0,1 mcg/dl), IC descompensada o aneurisma disecante de la aorta.

En el riñón, elevación de la creatinina por sobre 1,5 mg/dl en un paciente sin alteración conocida de la función renal o un aumento mayor de 0,5 mg/dl en un paciente con deterioro conocido de la función renal.

A nivel cerebral, sospecha de ACV agudo definido como la presencia de un nuevo y brusco déficit motor unilateral, deterioro del sensorio, trastornos visuales, dificultad en el habla o en la coordinación o sospecha de leucoencefalopatía hipertensiva manifestada por trastornos progresivos del sensorio o motores o sensitivos que se asocian con cefalea intensa, náuseas y

vómitos. La leucoencefalopatía hipertensiva confirmada requiere que los síntomas retrograden con el descenso de la PA y una imagen de cerebro que descarte ACV.

Es recomendable el descenso de la PA, pero al no haber evidencias de la evolución natural de la HTA severa, sin DAOB, aún no está claro cuándo y cómo es necesaria la intervención farmacológica. La premisa es la seguridad más que la eficacia antihipertensiva: “primero no dañar”. Evitar descensos mayores del 20-30% de la PAM basal y reevaluar al paciente.

Recomendaciones

En los pacientes sin DAOB:

Clase I, nivel de evidencia A

- Reposo durante 30-60 minutos.
- Si persiste con HTA severa, indicar droga antihipertensiva de acción intermedia a prolongada.
- Reposo y observación en el servicio de emergencias, controlar a las 24 horas

Clase II, nivel de evidencia C

- Control y seguimiento dentro de las 72 horas e intensificar el tratamiento antihipertensivo.

En los pacientes con DAOB:

Clase I, nivel de evidencia A

- Internación en área de cuidados críticos y descender la PA con drogas por vía intravenosa siguiendo las sistemáticas recomendadas para cada situación (infarto de miocardio, IC, aneurisma disecante de la aorta, ACV, insuficiencia renal aguda, eclampsia, etc.).

Hipertensión refractaria

Por convención, se considera HTA refractaria o resistente cuando resulta imposible disminuir la PA por debajo de 140/90 mm Hg o 130/80 mm Hg (en pacientes con diabetes o insuficiencia renal) con un tratamiento que incluye cambios en el estilo de vida y una combinación de al menos tres diferentes fármacos antihipertensivos en dosis adecuadas incluido un diurético.

Existen múltiples causas que pueden determinar una HTA refractaria, incluso más de una puede ser responsable.

- **Mala adherencia al tratamiento:** la falta de cumplimiento del tratamiento puede deberse a efectos adversos del medicamento, costo elevado de la medicación, ausencia de atención primaria regular y continua, esquemas de dosificación incómodos y caóticos, instrucciones no comprendidas (bajo nivel sociocultural), negación de la enfermedad y desconocimiento de sus riesgos y déficit en la memoria.

- **Interacción con otras drogas:** frente a una probable resistencia al tratamiento, el médico debe interrogar sobre el consumo de ciertos medicamentos que pueden aumentar la PA o interactuar con fármacos antihipertensivos, como antiinflamatorios no esteroides, drogas simpaticomiméticas, corticoides, antidepresivos, anticonceptivos orales, anorexígenos, eritropoyetina, ciclosporina, cocaína y otras drogas ilícitas, etc.

- **Condiciones asociadas:** la *obesidad* creciente requiere una cantidad mayor de drogas; el *tabaquismo* produce un aumento de la variabilidad de la PA, vasoconstricción periférica y resistencia a determinadas drogas como los BB. La *ingesta de alcohol* por encima de 30 g por día produce múltiples alteraciones metabólicas y hemodinámicas que llevan a un aumento de la PA, por lo que algunos autores consideran al alcoholismo como una de las causas más frecuentes de HTA secundaria. Por último, la *ingesta excesiva de sodio* lleva a una sobrecarga de volumen o una diuresis inadecuada y disminuye la eficacia de los demás fármacos antihipertensivos. Ésta es otra causa muy frecuente en la práctica clínica y se pone en evidencia al dosar el sodio urinario en 24 horas. (333)

- **Seudoresistencia:** entre las causas de pseudoresistencia podemos mencionar:

1. **Efecto de guardapolvo blanco:** el fenómeno o efecto de guardapolvo blanco, o también llamada HTA aislada de consultorio, es la causa más frecuente deseudoresistencia. Las mediciones domiciliarias de la PA y/o la MAPA son sin duda de gran utilidad en estos casos.
 2. **Medición incorrecta de la PA:** ante toda evaluación de un paciente hipertenso es fundamental una técnica correcta en la medición de la PA. Así, por ejemplo, en los pacientes obesos el uso de manguito de tamaño tradicional puede sobrestimar la PA. Es importante que los consultorios médicos estén provistos de manguitos especiales de mayor tamaño.
 3. **SeudoHTA:** su verdadera prevalencia es difícil de establecer; se observa en pacientes añosos con arterias calcificadas, rígidas, que no colapsan con el insuflado del manguito y registran presiones falsamente elevadas, con presión intraarterial normal. Se sospecha en pacientes de avanzada edad con HTA severa y escasa evidencia de DOB y si se aumentan la dosis o el número de drogas aparecen síntomas hipotensivos. La maniobra de Osler puede ser de utilidad para su diagnóstico. Se realiza insuflando el manguito por encima de los valores de la presión sistólica. Si ante esta situación se sigue palpando el pulso radial, la maniobra se considera positiva y debe confirmarse con la medición de la presión invasiva intravascular.
- **Tratamiento farmacológico inadecuado:** dosis demasiado bajas, combinaciones inadecuadas y

la utilización incorrecta de los diuréticos son las causas más comunes de HTA refractaria.

- **HTA secundaria:** una vez descartadas las causas de resistencia relacionadas con el paciente y la seudoresistencia, se debería implementar un algoritmo para descartar HTA de causa secundaria. El interrogatorio y el examen físico son las herramientas iniciales; luego, los estudios de laboratorio son orientadores y, finalmente, estudios especiales confirman o descartan estas patologías (32, 334). Recuérdese que por su mayor prevalencia se debe pensar en apnea del sueño, aldosteronismo primario, HTA renovascular, nefropatías con compromiso de la función renal.

Recomendaciones

Clase I, nivel de evidencia C

- Ante un paciente con cifras de PA mayores de 140/90 mm Hg, que está medicado con tres drogas, una de las cuales es un diurético en dosis adecuadas, comenzar a descartar una seudoresistencia, evaluar el cumplimiento de las medidas no farmacológicas, evaluar la adherencia al tratamiento y la racionalidad de éste, descartar interacciones medicamentosas y condiciones clínicas asociadas. Por último, descartar HTA secundaria, para lo cual se sugiere derivación al especialista.

Conflicto de intereses

Estos profesionales han declarado los siguientes conflictos de intereses:

1. Arnolt M: *Boehringer Ingelheim, Novartis, Servier*
2. Caruso G: *Boehringer Ingelheim, Ivax, Novartis, Takeda.*
3. Diaz M: *Astra Zeneca, Novartis, Sanofi-aventis*
4. Elikir G: *Astra Zeneca, Bago, Merck Sharp & Dohme, Montpellier, Raffo, Roche, Servier*
5. Fabregues G: *Merck Sharp & Dohme, Roche, Servier*
6. Forcada P: *Boehringer Ingelheim, Merck Sharp & Dohme, Servier.*
7. Inserra F: *Merck Sharp & Dohme*
8. Kotliar C: *Abbott, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Casasco, Gador, Knoll, Lundbeck, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Sanofi Aventis, Takeda, Wyeth.*
9. Marin M: *Astra Zeneca, Novartis, Pfizer, Takeda.*
10. Majul C: *Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Gador, Glaxo Smith Kline, Ivax, Menarini, Novartis, Pfizer, Sanofi Aventis.*
11. Orias M: *Boehringer Ingelheim, Genzyme, Merck, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Sanofi-Aventis, Servier*
12. Piskorz D: *Bayer, Boehringer Ingelheim, Casasco, Menarini, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi Aventis, Servier.*
13. Rey Raul: *Boehringer Ingelheim.*
14. Rodriguez P: *Astra Zeneca, Bagó, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Ivax, Novartis, Pfizer, Raffo, Servier, Takeda.*
15. Sanchez R: *Boehringer Ingelheim, Sanofi Aventis, Servier*
16. Sinay I: *Ellie Lilly, Glaxo Smith Kline, Macrogenics, Merck Sharp & Dome, Novartis, Sanofi Aventis, Servier, Takeda*

17. Villamil A: *Astra Zeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers-Squibb, Glaxo-Smith-Kline, Novartis, Phoenix, Sanofi-Aventis, Servier, Takeda.*
18. Waisman G: *Astra Zeneca, Beta, Boehringer Ingelheim, Casasco, Gador, ICI Pharma, Kos Pharmaceuticals, Menarini, Merck Quimica, Merck Sharp & Dhome, Novartis, Pfizer, Sanofi Aventis, Servier.*
19. Zilberman J: *Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers-Squibb, Glaxo Smit Kline, Novartis, Takeda*

BIBLIOGRAFÍA

1. Consenso Latinoamericano sobre HTA. *J Hypertens* 2001;6:1-28.
2. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
4. O'Brien E, Coats A, Owens P, Petrie J, Padfield PL, Littler WA, et al. Use and interpretation of ambulatory blood pressure monitoring: recommendations of the British Hypertension Society. *BMJ* 2000; 320:1128-34.
5. 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;130:461-70.
6. Kjeldsen SE, Dahlöf B, Devereux RB, Julius S, Aurup P, et al. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA* 2002;288:1491-8.
7. Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994;90:1786-93.
8. Devereux RB, Palmieri V, Liu JE, Wachtell K, Bella JN, Boman K, et al. Progressive hypertrophy regression with sustained pressure reduction in hypertension: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction study. *J Hypertens* 2002;20:1445-50.
9. Schillaci G, Verdecchia P, Porcellati, Cuccurullo O, Cosco C, Perticone F, et al. Continuous relation between left ventricular mass and cardiovascular risk in essential hypertension. *Hypertension* 2000;35:580-6.
10. Devereux RB, Pini R, Aurigemma GP, Roman MJ. Measurement of left ventricular mass: methodology and expertise. *J Hypertens* 1997;15:801-9.
11. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni I, Ciucci A, Gattobigio R, Zampi I, et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation* 1998;97:48-54.
12. De Simone G, Muiesan ML, Ganau A, Longhini C, Verdecchia P, Palmieri V, et al. Reliability and limitations of echocardiographic measurement of left ventricular mass for risk stratification and follow-up in single patients: the RES trial. Working Group on Heart and Hypertension of the Italian Society of Hypertension. Reliability of M-mode Echocardiographic Studies. *J Hypertens* 1999; 17:1955-63.
13. Kannel WB, Gordon T, Offit D. Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram. Prevalence, incidence, and mortality in the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1969;71:89-105.

14. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57:450-8.
15. Park SH, Shub C, Nobrega TP, Bailey KR, Seward JB. Two-dimensional echocardiographic calculation of left ventricular mass as recommended by the American Society of Echocardiography: correlation with autopsy and M-mode echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1996;9:119-28.
16. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991;114:345-52.
17. Redon J, Williams B. Microalbuminuria in essential hypertension: redefining the threshold. *J Hypertens* 2002;20:353-5.
18. Gerstein HC, Mann JF, Yi O, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and non diabetic individuals. *JAMA* 2001;286:421-6.
19. Price CP, Newall RG, Boyd JC. Use of protein:creatinine ratio measurements on random urine samples for prediction of significant proteinuria: a systematic review. *Clin Chem* 2005;51:1577-86.
20. Wong TY, Hubbard LD, Klein R, Marino EK, Kronmal R, Sharrett AR, et al. Retinal microvascular abnormalities and blood pressure in older people: the Cardiovascular Health Study. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1007-13.
21. 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;42:534-41.
22. van den Born BJ, Hulsman CA, Hoekstra JB, Schlingemann RO, van Montfrans GA. Value of routine funduscopy in patients with hypertension: systematic review. *BMJ* 2005;331:73-8.
23. Normas para el Diagnóstico y Tratamiento de la HTA en Servicios de Emergencias. *Rev Argent Cardiol* 2001; 69:362-76.
24. Smith HT. Hypertension and the kidney. *Am J Hypertens* 1993;6:119S-122S.
25. Kaplan NM, Brenner B, Laragh J. The kidney in hypertension. 1st ed. Raven Press. USA. 1987.
26. Abáigar Luquín P, Vicente Cobos P, Barajas JS. Uso de la ecografía renal en el estudio de la HTA. *Electron J Biomed* 2004;3:22-6.
27. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003;107:363-9.
28. Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem* 2001;47:403-11.
29. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome and risk of incidence of cardiovascular events: an 8 years follow up of 14719 initially healthy American women. *Circulation* 2003;107: 391-7.
30. Textor S. Atherosclerotic renal artery stenosis: how big is the problem and what happens if nothing is done? *J Hypertens* 2005;23:S5-13.
31. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1045-50.
32. Calhoun D, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar RB, Weissmann P. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2002;40:892-6.
33. Rossi E, Regolisti G, Negro A, Sani C, Davoli S, Perazzoli F. High prevalence of primary aldosteronism using postcaptopril plasma aldosterone to rennin ratio as a screening test among Italian hypertensives. *Am J Hypertens* 2002;15:896-902.
34. Montori VM, Young WF Jr. Use of plasma aldosterone concentration-to-plasma renin activity ratio as a screening test for primary aldosteronism. A systematic review of the literature. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002;31:619-32.
35. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet* 2005;366:665-75.
36. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Redline S, D'Agostino RB, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea and hypertension in a large community-based study. Sleep Health Study. *JAMA* 2000;288:1829-36.
37. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342:1378-84.
38. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005;353:2034-41.
39. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf 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;351:1755-62.
40. Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P; American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:S80-2.
41. 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;358:1033-41.
42. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-266.
43. 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;159:2004-9.
44. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A, et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 2006;144:884-93.
45. Zanchetti A, Hansson L, Clement D, Elmfeldt D, Julius S, Rosenthal T, et al; HOT Study Group. Benefits and risks of more intensive blood pressure lowering in hypertensive patients of the HOT study with different risk profiles: does a J-shaped curve exist in smokers? *J Hypertens* 2003;21:797-804.
46. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342:145-53.
47. Schrier RW, Estacio RO, Esler, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002;61:1086-97.
48. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001;345:1291-7.
49. Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ, Sacks FM, et al. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2006;47:296-308.
50. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL, et al. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA* 2002; 288:1723-7.
51. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM, et al. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003;42:878-84.
52. He FJ, Markandu ND, MacGregor GA. Modest salt reduction lowers blood pressure in isolated systolic hypertension and combined hypertension. *Hypertension* 2005;46:66-70.
53. Khan NA, McAlister FA, Rabkin SW, Padwal R, Feldman RD, Campbell NR, et al; Canadian Hypertension Education Program. The 2006 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: Part II - Therapy. *Can J Cardiol* 2006;22:583-93.
54. Miura K, Nakagawa H. Can dietary changes reduce blood pressure in the long term? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14:253-7.

55. Guía Española de HTA 2005, Sociedad Española de HTA - Liga Española para la lucha contra la Hiper-tensión Arterial (SEH-LELHA), p. 44-46. Disponible en <http://www.seh-lelha.org/guiahta05.htm>.
56. Reusser M, McCarron DA. Reducing hypertensive cardiovascular disease risk of African Americans with diet: focus on the facts. *J Nutr* 2006;136:1099-102.
57. Karppanen H, Karppanen P, Mervaala E. Why and how to implement sodium, potassium, calcium, and magnesium changes in food items and diets? *J Hum Hypertens* 2005;19:S10-9.
58. Azadbakht L, Mirmiran P, Esmailzadeh A, Azizi T, Azizi F. Beneficial effects of a Dietary Approaches to Stop Hypertension eating plan on features of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2005;28:2823-31.
59. Ding EL, Mozaffarian D. Optimal dietary habits for the prevention of stroke. *Semin Neurol* 2006;26:11-23.
60. Champagne CM. Dietary interventions on blood pressure: the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) trials. *Nutr Rev* 2006;64:S53-6.
61. Carey VJ, Bishop L, Charleston J, Conlin P, Erlinger T, Laranjo N, et al. Rationale and design of the Optimal Macro-Nutrient Intake Heart Trial to Prevent Heart Disease (OMNI-Heart). *Clin Trials* 2005;2:529-37.
62. Psaltopoulou T, Naska A, Orfanos P, Trichopoulos D, Moun-tokalakis T, Trichopoulou A. Olive oil, the Mediterranean diet, and arterial blood pressure: the Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1012-8.
63. Serra-Majem L, Roman B, Estruch R. Scientific evidence of interventions using Mediterranean diet: a systemic review. *Nutr Rev* 2006;64:S27-47.
64. Holmes JM, Leske DA, Cole SR, Chandler DL, Repka MX; Nasolacrimal Duct Obstruction Questionnaire Study Group, Silbert DI, Tien DR, Bradley EA, Sala NA, Levin EM, Hoover DL, et al; Pediatric Eye Disease Investigator Group. A symptom survey and quality of life questionnaire for nasolacrimal duct obstruction in children. *Ophthalmology* 2006;113:1675-80.
65. Mori TA, Burke V, Puddey IB, Shaw JE, Beilin LJ. Effect of fish diets and weight loss on serum leptin concentration in overweight, treated-hypertensive subjects. *J Hypertens* 2004;22:1983-90.
66. Whelton SP, Hyre AD, Pedersen B, Yi Y, Whelton PK, He J. Effect of dietary fiber intake on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled clinical trials. *J Hypertens* 2005;23:475-81.
67. Lairon D, Arnault N, Bertrais S, Planells R, Clero E, Hercberg S, et al. Dietary fiber intake and risk factors for cardiovascular disease in French adults. *Am J Clin Nutr* 2005;82:1185-94.
68. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook JV, et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2006;24:215-33.
69. Kokkinos PF, Narayan P, Collieran JA, Pittaras A, Notargiacomo A, Reda D, et al. Effects of regular exercise on blood pressure and left ventricular hypertrophy in African-American men with severe hypertension. *N Engl J Med* 1995;333:1462-7.
70. Fleischmann EH, Friedrich A, Danzer E, Gallert K, Walter H, Schmieder RE. Intensive training of patients with hypertension is effective in modifying lifestyle risk factors. *J Hum Hypertens* 2004;18:127-31.
71. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Zampi I, Battistelli M, et al. Cigarette smoking, ambulatory blood pressure and cardiac hypertrophy in essential hypertension. *J Hypertens* 1995;13:1209-15.
72. Mahmud A, Feely J. Effects of passive smoking on blood pressure and aortic pressure waveform in healthy young adults- influence of gender. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57:37-43.
73. Kannel W. Clinical misconceptions dispelled by epidemiological research. *Circulation* 1995;92:3350-60.
74. Rigotti NA. Clinical practice. Treatment of tobacco use and dependence. *N Engl J Med* 2002;346:506-12.
75. Fiore MC, Hatsukami DK, Baker TB. Effective tobacco dependence treatment. *JAMA* 2002;288:1768-71.
76. Fiore M, Bailey W, Cohen S. Treating tobacco and use dependence. Clinical Practice Guideline. Rockville, MD. US DHHS Public Health Service 2000.
77. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, Watsky EJ, Williams KE, et al; Varenicline Phase 3 Study Group. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:56-63.
78. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, Oncken C, Azoulay S, Billing CB, et al; Varenicline Phase 3 Study Group. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:47-55.
79. Thadhani R, Camargo CA Jr, Stampfer MJ, Curhan GC, Willett WC, Rimm EB. Prospective study of moderate alcohol consumption and risk of hypertension in young women. *Arch Intern Med* 2002;162:569-74.
80. Tobe SW, Soberman H, Kiss A, Perkins N, Baker B. The effect of alcohol and gender on ambulatory blood pressure: results from the Baseline Double Exposure study. *Am J Hypertens* 2006;19:136-9.
81. Bulpitt CJ. How many alcoholic drinks might benefit an older person with hypertension? *J Hypertens* 2005;23:1947-51.
82. Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, Arico S. Exploring the dose-response relationship between alcohol consumption and the risk of several alcohol-related conditions: a meta-analysis. *Addiction* 1999;94:1551-73.
83. van Montfrans GA, Karemaker JM, Wieling W, Dunning AJ. Relaxation therapy and continuous ambulatory blood pressure in mild hypertension: a controlled study. *BMJ* 1990;300:1368-72.
84. Cottier C, Shapiro K, Julius S. Treatment of mild hypertension with progressive muscle relaxation. Predictive value of indexes of sympathetic tone. *Arch Intern Med* 1984;144:1954-8.
85. Turnbull F, Neal B, Algert C, Chalmers J, Chapman N, Cutler J, Woodward M, MacMahon S; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005;165:1410-9.
86. Turnbull F; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362:1527-35.
87. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB, et al; CONVINCe Research Group. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003;289:2073-82.
88. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de 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.
89. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. 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;288:2981-97.
90. Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GL;

Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003;348:583-92.

91. 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;353:611-6.

92. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlof 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;354:1751-6.

93. 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;356:359-65.

94. 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;356:366-2.

95. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.

96. Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancia G. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J Hypertens* 1987;5:93-8.

97. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens* 1993;11:1133-7.

98. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mm Hg. *JAMA* 1967;202:1028-34.

99. Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg. *JAMA* 1970;213:1143-52.

100. Brown MJ, Cruickshank JK, Dominiczak AF, MacGregor GA, Poulter NR, Russell GI, et al; Executive Committee, British Hypertension Society. Better blood pressure control: how to combine drugs. *J Hum Hypertens* 2003;17:81-6.

101. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827-38.

102. 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;277:739-45.

103. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999;17:151-83.

104. Ramsay LE, Williams B, Johnston GD, MacGregor GA, Poston L, Potter JF, et al. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 1999: summary. *BMJ* 1999;319:630-5.

105. Pearce KA, Furberg CD, Psaty BM, Kirk J. Cost-minimization and the number needed to treat in uncomplicated hypertension. *Am J Hypertens* 1998;11:618-29.

106. Dahlof B, Gosse P, Gueret P, Dubourg O, de Simone G, Schmieder R, et al; The PICXEL Investigators. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study. *J Hypertens* 2005;23:2063-70.

107. Sellin L, Stegbauer J, Laeis P, Rump LC. Adding hydrochlorothiazide to olmesartan dose dependently improves 24-h blood pressure and response rates in mild-to-moderate hypertension. *J Hypertens* 2005;23:2083-92.

108. Singer DR, Markandu ND, Sugden AL, Miller MA, MacGregor GA. Sodium restriction in hypertensive patients treated with a converting enzyme inhibitor and a thiazide. *Hypertension* 1991;17:798-803.

109. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party. *BMJ* 1992;304:405-12.

110. Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekblom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991;338:1281-5.

111. 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;350:757-64.

112. 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). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1991;265:3255-64.

113. Burris JF, Weir MR, Oparil S, Weber M, Cady WJ, Stewart WH, et al. An assessment of diltiazem and hydrochlorothiazide in hypertension. Application of factorial trial design to a multicenter clinical trial of combination therapy. *JAMA* 1990;263:1507-12.

114. Gosse P, Dubourg O, Guret P. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 versus enalapril 20: results of LIVE study. *J Am Coll Cardiol* 1999;35:346A.

115. Ambrosioni E, Safar M, Degautte JP, Malin PL, MacMahon M, Pujol DR, et al. Low-dose antihypertensive therapy with 1.5 mg sustained-release indapamide: results of randomised double-blind controlled studies. European study group. *J Hypertens* 1998;16:1677-84.

116. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, et al; Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004;25:1341-62.

117. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al; Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003;24:1601-10.

118. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;366:1545-53.

119. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)-British Hypertension Society (BHS). Management of hypertension in adults in primary care: partial update. En: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG34/guidance/pdf/English>. Último ingreso: 10/12/2006.

120. Sica DA. Pharmacotherapy review: Calcium channel blockers. *J Clin Hypertens* 2006;8:53-6.

121. Van Zwieten P. Calcium antagonists as antihypertensives. Hypertension. A Companion to Brenner and Rector's. *The Kidney* 2000;70:609-20.

122. Early treatment of unstable angina in the coronary care unit: a

randomised, double blind, placebo controlled comparison of recurrent ischaemia in patients treated with nifedipine or metoprolol or both. Report of The Holland Interuniversity Nifedipine/Metoprolol Trial (HINT) Research Group. *Br Heart J* 1986;56:400-13.

123. Messerli F, Michalewicz L. Cardiac effects of calcium antagonist in hypertension. En: Epstein M. Calcium antagonist in clinical medicine. 2nd ed. 1998; Chapter 5, p. 81-95.

124. David D, Dubois C, Loria Y. Comparison of nifedipine and sodium nitroprusside in the treatment of paroxysmal hypertension following aortocoronary bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1991;5:357-61.

125. Grimm RH Jr, Flack JM, Grandits GA, Elmer PJ, Neaton JD, Cutler JA, et al. Long-term effects on plasma lipids of diet and drugs to treat hypertension. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS) Research Group. *JAMA* 1996;275:1549-56.

126. Shionoiri H, Takizawa T, Ohyama Y, Ishii J, Katayama S, Nagasawa T, et al. Felodipine therapy may not alter glucose and lipid metabolism in hypertensives. Felodipine Multicenter Prospective Study Group in Japan. *Hypertension* 1994;23:1215-9.

127. Sasaki J, Arakawa K. Effects of short- and long-term administration of nifedipine on serum lipoprotein metabolism in patients with mild hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990;4:1033-5.

128. Weir M, Izzo J Jr. Calcium Antagonists. *Hypertension Primer*. 3rd ed. 2003; Chapter 146, p. 433-4.

129. Liu L, Gong L, Wang J. Stroke incidence in the placebo-controlled Chinese Trial on isolated systolic hypertension in the elderly (SYST-CHINA). *Am J Hypertens* 1998;11:245A.

130. Dahlöf B, Hansson L, Lindholm LH, Schersten B, Wester PO, Ekblom T, et al. STOP-Hypertension 2: a prospective intervention trial of "newer" versus "older" treatment alternatives in old patients with hypertension. Swedish Trial in Old Patients with Hypertension. *Blood Press* 1993;2:136-41.

131. The Nordic Diltiazem Study (NORDIL). A prospective intervention trial of calcium antagonist therapy in hypertension. *Blood Press* 1993;2:312-21.

132. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, et al; A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:849-57.

133. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, et al; CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2217-25.

134. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al; INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2805-16.

135. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al; VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022-31.

136. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palu C, et al; European Lacidipine Study on Atherosclerosis investigators. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002;106:2422-7.

137. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GB, Miller ME, et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation* 2000;102:1503-10.

138. Singh BN. Beta-blockade and calcium channel blockers as antiarrhythmic drugs. En: Zipes DP, Lallie J, editors. *Cardiac Electrophysiology*. Philadelphia: WB Saunders; 1995. p. 1317-30.

139. Zarowitz BJ, Gheorghide M. Optimal heart rate control for patients with chronic atrial fibrillation: are pharmacologic choices truly changing? *Am Heart J* 1992;123:1401-3.

140. Roth A, Harrison E, Mitani G, Cohen J, Rahimtoola SH, Elkayam U. Efficacy and safety of medium- and high-dose diltiazem alone and in combination with digoxin for control of heart rate at rest and during exercise in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation* 1986;73:316-24.

141. Mugo M, Govindarajan G, Kurukulasuriya LR, Sowers JR, McFarlane SI. Hypertension in pregnancy. *Curr Hypertens Rep* 2005;7:348-54.

142. Umans JG, Lindheimer MD. Antihypertensive therapy in pregnancy. *Curr Hypertens Rep* 2001;3:392-9.

143. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. NIH Publication N° 00-3029. Jul 2000.

144. Sibai BM. Treatment of hypertension in pregnant women. *N Engl J Med* 1996;335:257-65.

145. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (the Danish Verapamil Infarction Trial II—DAVIT II). *Am J Cardiol* 1990;66:779-85.

146. Hansen JF. Secondary prevention with calcium antagonists after acute myocardial infarction. *Drugs* 1992;44:33-43.

147. Nathan S, Pepine CJ, Bakris GL. Calcium antagonists: effects on cardio-renal risk in hypertensive patients. *Hypertension* 2005;46:637-42.

148. Morgan TO, Anderson A, Bertram D. Effect of indomethacin on blood pressure in elderly people with essential hypertension well controlled on amlodipine or enalapril. *Am J Hypertens* 2000; 13:1161-7.

149. Polonia J, Boaventura I, Gama G, Camoes I, Bernardo F, Andrade P, et al. Influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on renal function and 24h ambulatory blood pressure-reducing effects of enalapril and nifedipine gastrointestinal therapeutic system in hypertensive patients. *J Hypertens* 1995;13:925-31.

150. Morgan T, Anderson A. Interaction of indomethacin with felodipine and enalapril. *J Hypertens Suppl* 1993;11:S338-9.

151. Grossman E, Messerli F. Management of drug-induced and iatrogenic hypertension. *Hypertension Primer*. 3rd ed. 2003; Chapter C173, p. 516-9.

152. Loutzenhiser R, Epstein M. Effects of calcium antagonists on renal hemodynamics. *Am J Physiol* 1985;249:F619-29.

153. Ichikawa I, Miele JF, Brenner BM. Reversal of renal cortical actions of angiotensin II by verapamil and manganese. *Kidney Int* 1979;16:137-47.

154. Weir M. The clinical utility of calcium antagonists in renal transplant recipients. En: Epstein M. Calcium Antagonists in Clinical Medicine. 2nd ed. 1998; Chapter 25, p. 467-91.

155. Cregler LL, Mark H. Medical complications of cocaine abuse. *N Engl J Med* 1986;315:1495-500.

156. Braun BL, Murray DM, Sidney S. Lifetime cocaine use and cardiovascular characteristics among young adults: the CARDIA study. *Am J Public Health* 1997;87:629-34.

157. 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;328:914-21.

158. Neaton JD, Grimm RH Jr, Prineas RJ, Stamler J, Grandits GA, Elmer PJ, et al. Treatment of Mild Hypertension Study. Final results. Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. *JAMA* 1993;270:713-24.

159. Dickerson JE, Hingorani AD, Ashby MJ, Palmer CR, Brown MJ. Optimisation of antihypertensive treatment by crossover rotation of four major classes. *Lancet* 1999;353:2008-13.
160. Jamerson K, DeQuattro V. The impact of ethnicity on response to antihypertensive therapy. *Am J Med* 1996;101:22S-32S.
161. Dagenais GR, Yusuf S, Bourassa MG, Yi Q, Bosch J, Lonn EM, et al; HOPE Investigators. Effects of ramipril on coronary events in high-risk persons: results of the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study. *Circulation* 2001;104:522-6.
162. Fox KM; 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;362:782-8.
163. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J; PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;351:2058-68.
164. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
165. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:303-10.
166. Guidelines for the evaluation and management of heart failure. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1376-98.
167. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003;115:41-6.
168. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, et al; African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002;288:2421-31.
169. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999;353:617-22.
170. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, et al; Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study Group. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004; 351:1952-61.
171. 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;327:669-77.
172. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:685-91.
173. Dickstein K, Kjekshus J; OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet* 2002;360:752-60.
174. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, et al; Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893-906.
175. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000;355:253-9.
176. Daly CA, Fox KM, Remme WJ, Bertrand ME, Ferrari R, Simoons ML; EUROPA Investigators. The effect of perindopril on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the EUROPA study: results from the PERSUADE substudy. *Eur Heart J* 2005;26:1369-78.
177. Oparil S, Silfani TN, Walker JF. Role of angiotensin receptor blockers as monotherapy in reaching blood pressure goals. *Am J Hypertens* 2005;18:287-94.
178. Burnier M. Angiotensin II type 1 receptor blockers. *Circulation* 2001;103:904-12.
179. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772-6.
180. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767-71.
181. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777-81.
182. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, et al; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003;362:759-66.
183. Oparil S, Williams D, Chrysant SG, Marbury TC, Neutel J. Comparative efficacy of olmesartan, losartan, valsartan, and irbesartan in the control of essential hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2001;3:283-91, 318.
184. Cheung BM, Cheung GT, Lauder IJ, Lau CP, Kumana CR. Meta-analysis of large outcome trials of angiotensin receptor blockers in hypertension. *J Hum Hypertens* 2006;20:37-43.
185. Cohn JN, Tognoni G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667-75.
186. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
187. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.
188. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P; Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-8.
189. Viberti G, Wheeldon NM. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure independent effect. *Circulation* 2002;106:672-8.
190. Williams B. Recent hypertension trials: implications and controversies. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:813-27.
191. Pershad Singh HA. Treating the metabolic syndrome using

- angiotensin receptor antagonists that selectively modulate peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Int J Biochem Cell Biol* 2006;38:766-81.
192. Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, Chittiboyina A, Desai P, Pravenec M, et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPARgamma-modulating activity. *Hypertension* 2004;43:993-1002.
193. Schupp M, Janke J, Clasen R, Unger T, Kintscher U. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity. *Circulation* 2004;109:2054-7.
194. Sola S, Mir MQ, Cheema FA, Khan-Merchant N, Menon RG, Parthasarathy S, et al. Irbesartan and lipoic acid improve endothelial function and reduce markers of inflammation in the metabolic syndrome: results of the Irbesartan and Lipoic Acid in Endothelial Dysfunction (ISLAND) study. *Circulation* 2005;111:343-8.
195. Reid JL. Rilmenidine: a clinical overview. *Am J Hypertens* 2000;13:106S-111S.
196. Kaplan N. HTA Sistémica: tratamiento. En: Braunwald E, editor. *Tratado de Cardiología*. Capítulo 29. Madrid, España: Marban Libros S.L.; 2004. Edición en Español de: Braunwald E, Zipes DP, Libby P. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 6th ed.
197. Florez J. *Farmacología Humana*. 3^a ed. Barcelona: Masson S.A.; 1997.
198. Oates JA, Brown N. Antihipertensivos y Farmacoterapia de la HTA. En: Goodman y Gilman, editors. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Capítulo 33. México: McGraw-Hill; 2002.
199. Whitworth JA; World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1983-92.
200. Sociedad Española de HTA. *Guías* 2005. HTA 2005;22:47-57.
201. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001;23:1296-310.
202. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353:487-97.
203. 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.
204. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode C, De Caterina R, Charbonnier B, et al; European Society of Cardiology. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:166-81.
205. Zanchetti A, Hansson L, Menard J, Leonetti G, Rahn KH, Warnold I, et al. Risk assessment and treatment benefit in intensively treated hypertensive patients of the hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Hypertens* 2001;19:819-25.
206. Pickering TG. Should hypertensive patients take aspirin? A report from the Food and Drug Administration. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2004;6:146-9.
207. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-39.
208. Consenso del Consejo de Aterosclerosis y Trombosis "Prof. Dr. Pedro Cossio". Evaluación, diagnóstico y tratamiento de los factores lipídicos que modifican el riesgo cardiovascular. *Rev Argent Cardiol* 2006;74(Suppl 1).
209. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288:2998-3007.
210. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.
211. Sever P, Dahlof B, Poulter N, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al; ASCOT Steering Committee Members. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Eur Heart J* 2006;27:2982-8.
212. Morales-Olivas FJ, Estan L. Antihypertensive drug-drug interactions. *Med Clin (Barc)* 2005;124:782-9.
213. Nies AS. Principles of Therapeutics. En: Goodman and Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 45-66.
214. Weideman RA, Bernstein IH, McKinney WP. Pharmacist recognition of potential drug interactions. *Am J Health Syst Pharm* 1999;56:1524-9.
215. Carter BL, Lund BC, Hayase N, Chrischilles E. The extent of potential antihypertensive drug interactions in a Medicaid population. *Am J Hypertens* 2002;15:953-7.
216. Flockhart DA, Tanus-Santos JE. Implications of cytochrome P450 interactions when prescribing medication for hypertension. *Arch Intern Med* 2002;162:405-12.
217. De Mey C, Brendel E, Enterling D. Carvedilol increases the systemic bioavailability of oral digoxin. *Br J Clin Pharmacol* 1990;29:486-90.
218. Fichtenbaum CJ, Gerber JG. Interactions between antiretroviral drugs and drugs used for the therapy of the metabolic complications encountered during HIV infection. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:1195-211.
219. Bailey DG, Dresser GK. Interactions between grapefruit juice and cardiovascular drugs. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004;4:281-97.
220. Odou P, Ferrari N, Barthelemy C, Brique S, Lhermitte M, Vincent A, et al. Grapefruit juice-nifedipine interaction: possible involvement of several mechanisms. *J Clin Pharm Ther* 2005;30:153-8.
221. Rosenthal T, Ezra D. Calcium antagonists. Drug interactions of clinical significance. *Drug Saf* 1995;13:157-87.
222. Schrama YC, Koomans HA. Interactions of cyclosporin A and amlodipine: blood cyclosporin A levels, hypertension and kidney function. *J Hypertens Suppl* 1998;16:S33-8.
223. Varhe A, Olkkola KT, Neuvonen PJ. Diltiazem enhances the effects of triazolam by inhibiting its metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 1996;59:369-75.
224. Glesby MJ, Aberg JA, Kendall MA, Fichtenbaum CJ, Hafner R, Hall S, et al; Adult AIDS Clinical Trials Group A5159 Protocol Team. Pharmacokinetic interactions between indinavir plus ritonavir and calcium channel blockers. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78:143-53.
225. Kirimli O, Kalkan S, Guneri S, Tuncok Y, Akdeniz B, Ozdamar M, et al. The effects of captopril on serum digoxin levels in patients with severe congestive heart failure. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2001;39:311-4.
226. Unger T, Kaschina E. Drug interactions with angiotensin receptor blockers: a comparison with other antihypertensives. *Drug Saf* 2003;26:707-20.
227. Bohler S, Pittrow D, Bramlage P, Kirch W. Drug interactions with angiotensin receptor blockers. *Expert Opin Drug Saf* 2005;4:7-18.
228. Kaukonen KM, Olkkola KT, Neuvonen PJ. Fluconazole but not

- itraconazole decreases the metabolism of losartan to E-3174. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;53:445-9.
229. Lill J, Bauer LA, Horn JR, Hansten PD. Cyclosporine-drug interactions and the influence of patient age. *Am J Health Syst Pharm* 2000;57:1579-84.
230. Williamson KM, Patterson JH, McQueen RH, Adams KF Jr, Pieper JA. Effects of erythromycin or rifampin on losartan pharmacokinetics in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63:316-23.
231. Goldberg MR, Lo MW, Deutsch PJ, Wilson SE, McWilliams EJ, McCrea JB. Phenobarbital minimally alters plasma concentrations of losartan and its active metabolite E-3174. *Clin Pharmacol Ther* 1996;59:268-74.
232. Stangier J, Su CA, Hendriks MG, van Lier JJ, Solle FA, Oosterhuis B, et al. Steady-state pharmacodynamics and pharmacokinetics of warfarin in the presence and absence of telmisartan in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol* 2000;40:1331-7.
233. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994;121:289-300.
234. Morgan T, Anderson A. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure in patients treated with different antihypertensive drugs. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2003;5:53-7.
235. Sowers JR, White WB, Pitt B, Whelton A, Simon LS, Winer N, et al; Celecoxib Rofecoxib Efficacy and Safety in Comorbidities Evaluation Trial (CRESCENT) Investigators. The Effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005;165:161-8.
236. Oates J, Brown N. Interacciones farmacológicas relacionadas con diuréticos. Antihipertensores y la Farmacoterapia de la hipertensión. En: Goodman y Gilman. Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 2003. p. 887.
237. Widmer P, Maibach R, Kunzi UP, Capaul R, Mueller U, Galeazzi R, et al. Diuretic-related hypokalaemia: the role of diuretics, potassium supplements, glucocorticoids and beta 2-adrenoceptor agonists. Results from the comprehensive hospital drug monitoring programme, Berne (CHDM). *Eur J Clin Pharmacol* 1995;49:31-6.
238. Scheen AJ. Drug interactions of clinical importance with antihyperglycaemic agents: an update. *Drug Saf* 2005;28:601-31.
239. Rave K, Flesch S, Kuhn-Velten WN, Hompesch BC, Heinemann L, Heise T. Enhancement of blood glucose lowering effect of a sulfonylurea when coadministered with an ACE inhibitor: results of a glucose-clamp study. *Diabetes Metab Res Rev* 2005;21:459-64.
240. Juurlink DN, Mamdani MM, Kopp A, Rochon PA, Shulman KI, Redelmeier DA. Drug-induced lithium toxicity in the elderly: a population-based study. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:794-8.
241. Kloner RA. Pharmacology and drug interaction effects of the phosphodiesterase 5 inhibitors: focus on alpha-blocker interactions. *Am J Cardiol* 2005;96:42M-46M.
242. Frishman W. Beta Adrenergic Blockers. En: Hypertension Primer 1999; Ch. 125, p. 365. American Heart Association Publications.
243. Bao W, Threefoot SA, Srinivasan SR, Berenson GS. Essential hypertension predicted by tracking of elevated blood pressure from childhood to adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Am J Hypertens* 1995;8:657-65.
244. Bendersky M, Resk J, Kuschnir E, Molina de Illia M, Iglesias L, Aprile E, et al. Related Articles, Links. Blood Pressure control in children of Córdoba, Argentina. *Hypertension* 1992;19: II273-822.
245. Sorof JM, Lai D, Turner J, Poffenbarger T, Portman RJ. Overweight, ethnicity, and the prevalence of hypertension in school-aged children. *Pediatrics* 2004;113:475-82.
246. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114:555-76.
247. Williams CL, Hayman LL, Daniels SR, Robinson TN, Steinberger J, Paridon S, et al. Cardiovascular health in childhood: A statement for health professionals from the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 2002;106:143-60.
248. Sinaiko AR. Hypertension in children. *N Engl J Med* 1996; 335:1968-73.
249. Grunfeld B, Bonanno M, Romo M, Rabinovich L, Simsolo R. Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents. *Am J Hypertens* 2000;13:S228.
250. Sorof JM, Portman RJ. White coat hypertension in children with elevated casual blood pressure. *J Pediatr* 2000;137:493-7.
251. Sorof JM, Portman RJ. White coat hypertension in children with elevated casual blood pressure. *J Pediatr* 2000;137:493-7.
252. Krebs NF, Jacobson MS; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of pediatric overweight and obesity. *Pediatrics* 2003;112:424-30.
253. Howe PR, Cobiac L, Smith RM. Lack of effect of short-term changes in sodium intake on blood pressure in adolescent schoolchildren. *J Hypertens* 1991;9:181-6.
254. Kelley GA, Kelley KS, Tran ZV. The effects of exercise on resting blood pressure in children and adolescents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Prev Cardiol* 2003;6:8-16.
255. Athletic participation by children and adolescents who have systemic hypertension. American Academy of Pediatrics Committee on Sports Medicine and Fitness. *Pediatrics* 1997;99:637-638.
256. Sorof JM, Cargo P, Graepel J, Humphrey D, King E, Rolf C, et al. Beta-blocker/thiazide combination for treatment of hypertensive children: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Nephrol* 2002;17:345-50.
257. Wells T, Frame V, Soffer B, Shaw W, Zhang Z, Herrera P, et al; Enalapril Pediatric Hypertension Collaborative Study Group. A double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the effectiveness and safety of enalapril for children with hypertension. *J Clin Pharmacol* 2002;42:870-80.
258. Soffer B, Zhang Z, Miller K, Vogt BA, Shahinfar S. A double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the effectiveness and safety of lisinopril for children with hypertension. *Am J Hypertens* 2003;16:795-800.
259. Soffer B, Santoro E, Herrera P, Zhang Z, Miller K, Cano F, et al. Effects of the angiotensin II receptor antagonist, Losartan, in children age 6-16 years with hypertension. *Am J Hypertens* 2002;15:A204.
260. Flynn J, Hogg R, Portman R, Saul JP, Miller K, Sanders S, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Amlodipine in the Treatment of Children with Hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15:31A (Part 2).
261. Frishman WH, Schlocker SJ, Awad K, Tejani N. Pathophysiology and medical management of systemic hypertension in pregnancy. *Cardiol Rev* 2005;13:274-84.
262. Roberts JM, Pearson G, Cutler J, Lindheimer M; NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. *Hypertension* 2003;41:437-45.
263. Sattar N, Greer IA. Pregnancy complications and maternal cardiovascular risk: opportunities for intervention and screening? *BMJ* 2002;325:157-60.
264. Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002;100:369-77.
265. Magee LA, Ornstein MP, von Dadelszen P. Fortnightly review: management of hypertension in pregnancy. *BMJ* 1999;318:1332-6.
266. Haddad B, Deis S, Goffinet F, Paniel BJ, Cabrol D, Siba BM. Maternal and perinatal outcomes during expectant management of

- 239 severe preeclamptic women between 24 and 33 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1590-5.
267. Roberts JM, Gammill HS. Preeclampsia: recent insights. *Hypertension* 2005;46:1243-9.
268. Roberts JM, Bodnar LM, Lain KY, Hubel CA, Markovic N, Ness RB, et al. Uric acid is as important as proteinuria in identifying fetal risk in women with gestational hypertension. *Hypertension* 2005;46:1263-9.
269. Umans JG, Lindheimer MD. Antihypertensive therapy in pregnancy. *Curr Hypertens Rep* 2001;3:392-9.
270. Montan S. Drugs used in hypertensive diseases in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004;16:111-5.
271. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ. Anti-hypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;2:CD002252.
272. Roberts JM, Gammill H. Pre-eclampsia and cardiovascular disease in later life. *Lancet* 2005;366:961-2.
273. Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, Sunderland S, Campbell DM, Hannaford P, et al. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *BMJ* 2003;326:845.
274. Sibai BM, el-Nazer A, Gonzalez-Ruiz A. Severe preeclampsia-eclampsia in young primigravid women: subsequent pregnancy outcome and remote prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:1011-6.
275. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006;354:2443-51.
276. Wenger NK. Hypertension and other cardiovascular risk factors in women. *Am J Hypertens* 1995;8:94S.
277. Zanchetti A, Facchetti R, Cesana GC, Modena MG, Pirrelli A, Sega R; SIMONA participants. Menopause-related blood pressure increase and its relationship to age and body mass index: the SIMONA epidemiological study. *J Hypertens* 2005;23:2269-76.
278. U.S. Preventive Services Task Force. Hormone therapy for the prevention of chronic conditions in postmenopausal women: recommendations from the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2005;142:855-60.
279. Mosca L, Mochari H, Christian A, Berra K, Taubert K, Mills T, et al. National study of women's awareness, preventive action, and barriers to cardiovascular health. *Circulation* 2006;113:525-34.
280. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, Berra K, Chandra-Strobos N, Fabunmi RP, et al; American Heart Association. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation* 2004;109:672-93.
281. Wassertheil-Smoller S, Psaty B, Greenland P, Oberman A, Kotchen T, Mouton C, et al. Association between cardiovascular outcomes and antihypertensive drug treatment in older women. *JAMA* 2004;292:2849-59.
282. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, et al; HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288:49-57.
283. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, et al; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523-34.
284. Cifkova R, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Heagerty AM, Kiowski W, et al; ESH/ESC Hypertension Guidelines Committee. Practice guidelines for primary care physicians: 2003 ESH/ESC hypertension guidelines. *J Hypertens* 2003;21:1779-86.
285. Beevers DG. Epidemiological, pathophysiological and clinical significance of systolic, diastolic and pulse pressure. *J Hum Hypertens* 2004;18:531-3.
286. Midgley JP, Matthew AG, Greenwood CM, Logan AG. Effect of reduced dietary sodium on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1996;275:1590-7.
287. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WH Jr, Kostis JB, et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. *JAMA* 1998;279:839-46.
288. Perry HM Jr, Davis BR, Price TR, Applegate WB, Fields WS, Guralnik JM, et al. Effect of treating isolated systolic hypertension on the risk of developing various types and subtypes of stroke: the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 2000;284:465-71.
289. 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;350:757-64.
290. Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J, Dumitrascu DL, Gil-Extremera B, Nachev C, et al; Hypertension in the Very Elderly Trial Working Group. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens* 2003;21:2409-17.
291. Chaudhry SI, Krumholz HM, Foody JM. Systolic hypertension in older persons. *JAMA* 2004;292:1074-80.
292. 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;355:865-72.
293. Kaplan NM. New issues in the treatment of isolated systolic hypertension. *Circulation* 2000;102:1079-81.
294. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004;109:433-8.
295. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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;106:3143-421.
296. World Health Organization. Definition diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 1999.
297. 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;288:2709-16.
298. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
299. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52.
300. Jones DW, Kim JS, Andrew ME, Kim SJ, Hong YP. Body mass index and blood pressure in Korean men and women: the Korean National Blood Pressure Survey. *J Hypertens* 1994;12:1433-7.
301. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med* 2002;162:1867-72.
302. Miller ER 3rd, Erlinger TP, Young DR, Jehn M, Charleston J,

- Rhodes D, et al. Results of the Diet, Exercise, and Weight Loss Intervention Trial (DEW-IT). *Hypertension* 2002;40:612-8.
- 303.** Aucott L, Poobalan A, Smith WC, Avenell A, Jung R, Broom J. Effects of weight loss in overweight/obese individuals and long-term hypertension outcomes: a systematic review. *Hypertension* 2005;45:1035-41.
- 304.** Henness S, Perry CM. Orlistat: a review of its use in the management of obesity. *Drugs* 2006;66:1625-56.
- 305.** Wirth A, Krause J. Long-term weight loss with sibutramine: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286:1331-9.
- 306.** Despres JP, Golay A, Sjostrom L; Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005;353:2121-34.
- 307.** Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J; RIO-North America Study Group. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:761-75.
- 308.** Tonstad S. Rimonabant: a cannabinoid receptor blocker for the treatment of metabolic and cardiovascular risk factors. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006;16:156-62.
- 309.** de Sereday MS, Gonzalez C, Giorgini D, De Loreda L, Braguinsky J, Cobenas C, et al. Prevalence of diabetes, obesity, hypertension and hyperlipidemia in the central area of Argentina. *Diabetes Metab* 2004;30:335-9.
- 310.** Obarzanek E, Sacks FM, Vollmer WM, Bray GA, Miller ER 3rd, Lin PH, et al; DASH Research Group. Effects on blood lipids of a blood pressure-lowering diet: the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Trial. *Am J Clin Nutr* 2001;74:80-9.
- 311.** Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317:703-13.
- 312.** Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434-44.
- 313.** Burlando G, Sanchez RA, Ramos FH, Mogensen CE, Zanchetti A; Latin American Experts Group. Latin American consensus on diabetes mellitus and hypertension. *J Hypertens* 2004;22:2229-41.
- 314.** American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:S33-50.
- 315.** Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al; DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001;344:3-10.
- 316.** Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21:597-603.
- 317.** 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;329:1456-62.
- 318.** LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
- 319.** Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.
- 320.** Spence JD. Cerebral consequences of hypertension: where do they lead? *J Hypertens Suppl* 1996;14:S139-45.
- 321.** Kato H, Izumiyama M, Izumiyama K, Takahashi A, Itoyama Y. Silent cerebral microbleeds on T2*-weighted MRI: correlation with stroke subtype, stroke recurrence, and leukoaraiosis. *Stroke* 2002;33:1536-40.
- 322.** Manolio TA, Kronmal RA, Burke GL, Poirier V, O'Leary DH, Gardin JM, et al. Magnetic resonance abnormalities and cardiovascular disease in older adults. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1994;25:318-27.
- 323.** Neal B, MacMahon S, Chapman N; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. 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;356:1955-64.
- 324.** Lawes CM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke* 2004;35:776-85.
- 325.** Adams HP Jr, Adams RJ, Brott T, del Zoppo GJ, Furlan A, Goldstein LB, et al; Stroke Council of the American Stroke Association. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 2003;34:1056-83.
- 326.** Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
- 327.** Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, et al; Task Force On Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004;25:1341-62.
- 328.** Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, et al; American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). 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;41:159-68.
- 329.** Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, et al; A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:849-57.
- 330.** Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385-90.
- 331.** Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-21.
- 332.** Rodríguez P, O'Flaherty M, Forcada P, Grassi D, Diaz M, Ferrante D y col. Estudio REHASE (Relevamiento de HTA Severa en Servicios de Emergencia); características de la población y respuesta a una estrategia de manejo. *Rev Argent Cardiol* 2006;74:102-8.
- 333.** Setaro JF, Black HR. Refractory hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:543-7.
- 334.** Goodfriend TL, Calhoun DA. Resistant hypertension, obesity, sleep apnea, and aldosterone: theory and therapy. *Hypertension* 2004;43:518-24.

APÉNDICE I. FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS DE ADMINISTRACIÓN ORAL

Calcioantagonistas	
Sustancia	Dosis diaria total
<i>No dihidropiridínicos</i>	
Verapamilo	80-480 mg
Verapamilo de acción prolongada	120-480 mg
Diltiazem	120-360 mg
Diltiazem de acción prolongada	120-360 mg
<i>Dihidropiridínicos</i>	
Amlodipina	2,5-20 mg
Felodipina	2,5-20 mg
Lacidipina	2-8 mg
Lercanidipina	5-20 mg
Nifedipina de acción prolongada	10-40 mg
Nifedipina Oros	30-60 mg
Nisoldipina	5-20 mg
Nitrendipina	10-40 mg
INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE LA ANGIOTENSINA	
Sustancia	Dosis diaria total
Benazepril	5-40 mg
Captopril	12,5-100 mg
Enalapril	5-40 mg
Imidapril	5-10 mg
Lisinopril	5-40 mg
Perindopril	4-8 mg
Quinapril	5-60 mg
Ramipril	2,5-10 mg
Trandolapril	1-4 mg
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES AT1 DE LA ANGIOTENSINA II	
Sustancia	Dosis diaria total
Candesartán	8-24 mg
Irbesartán	75-300 mg
Losartán	25-100 mg
Olmesartán	20-40 mg
Telmisartán	40-120 mg
Valsartán	80-320 mg
DIURÉTICOS	
Sustancia	Dosis diaria total
<i>Diuréticos de tubo distal (tiazidas y similares) (1)</i>	(para el tratamiento de la HTA no complicada)
Bendroflumetiazida	1,25-2,5 mg
Clortalidona	12,5-50 mg
Hidroclorotiazida	12,5-50 mg
Indapamida	2,5 mg
Indapamida SR	1,5 mg
<i>Diuréticos del asa (requieren 1-3 dosis diarias)</i>	
Bumetanida	0,5-4 mg
Furosemida	40-240 mg
Torasemida	2,5-80 mg
<i>Diuréticos ahorradores de potasio</i>	
Bloqueadores de los canales del sodio	
Amilorida	2,5-10 mg
Triamtireno	25-100 mg
Antagonistas de la aldosterona	
Espironolactona	12,5-100 mg
BETABLOQUEANTES (2)	
Sustancia	Dosis diaria total
Atenolol	25-200 mg
Betaxolol	5-20 mg
Bisoprolol	2,5-10 mg
Metoprolol	50-200 mg
Nadolol	40-280 mg
Nevibolol	5-10 mg
Pindolol	10-40 mg
Propranolol	40-320 mg
Propranolol de acción prolongada	60-120 mg
Timolol	20-40 mg

β + α -BLOQUEANTES**Sustancia**Carvedilol
Labetalol**Dosis diaria total**12,5-50 mg
200-800 mg**BLOQUEANTES α -1****Sustancia**Doxazosin
Prazosin
Terazosin**Dosis diaria total**1-16 mg
1-16 mg
1-10 mg**VASODILATADORES DIRECTOS****Sustancia**Hidralazina
Minoxidil**Dosis diaria total**50-200 mg
2,5-50 mg**AGENTES DE ACCIÓN CENTRAL****Sustancia**Alfametildopa
Clonidina
Reserpina
Rilmenidina**Dosis diaria total**250-3.000 mg
0,1-1,2 mg
0,05-0,25 mg
1-2 mg

(1) En combinación con un agente de otra clase, pueden usarse dosis menores (p. ej., hidroclorotiazida 6,25).

(2) Cuando coexiste IC, las dosis difieren de las indicadas en esta lista (consultar literatura específica).

APÉNDICE II. COMBINACIONES FARMACOLÓGICAS DISPONIBLES EN EL VADEMECUM ARGENTINO

	Dosis (mg)
<i>Diuréticos-ahorradores de potasio</i>	
Amilorida-hidroclorotiazida	5/50
Espironolactona-butizida	100/10
Espironolactona-furosemida	50/20, 100/20
Furosemida-amilorida	40/5, 40/10, 40/20
<i>BB-diuréticos</i>	
Atenolol-clortalidona	50/12,5, 100/25
Atenolol-amilorida-hidroclorotiazida	50/25/2,5
Bisoprolol-hidroclorotiazida	2,5/6,25, 5/6,25, 10/6,25, 5/12,5
Carvedilol-hidroclorotiazida	25/12,5
Metoprolol-hidroclorotiazida	100/12,5
<i>IECA-diuréticos</i>	
Enalapril-hidroclorotiazida	10/25, 20/12,5
Lisinopril-hidroclorotiazida	20/12,5
Perindopril-indapamida	2/0,625, 4/1,25
Quinapril-hidroclorotiazida	20/12,5
Ramipril-hidroclorotiazida	5/25
<i>ARA II-diuréticos</i>	
Candesartán-hidroclorotiazida	16/12,5
Irbesartán-hidroclorotiazida	150/12,5, 300/12,5
Losartán-hidroclorotiazida	50/12,5, 100/25
Telmisartán-hidroclorotiazida	40/12,5, 80/12,5
Valsartán-hidroclorotiazida	80/12,5, 160/12,5, 160/25
<i>CA-IECA</i>	
Amlodipina-benazepril	2,5/10, 5/10, 5/20
Diltiazem-enalapril	180/5
Felodipina-enalapril	5/5
Verapamilo-trandolapril	180/2
<i>Drogas de acción central-diuréticos</i>	
Clonidina-bendroflumetiazida	0,1/5
Clonidina-clortalidona	0,075/50
Metildopa-guanetidina-reserpina-dihidroclorotiazida	150/5/0,1/20, 250/5/0,1/20

ANEXOS

Presión arterial en VARONES por edad y percentil de talla

Edad (años)	Percent PA	PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA							PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA						
		Percentil de talla							Percentil de talla						
		5	10	25	50	75	90	95	5	10	25	50	75	90	95
1	50	80	81	83	85	87	88	89	34	35	36	37	38	39	39
	90	94	95	97	99	100	102	103	49	50	51	52	53	53	54
	95	98	99	101	103	104	106	106	54	54	55	56	57	58	58
	99	105	106	108	110	112	113	114	61	62	63	64	65	66	66
2	50	84	85	87	88	90	92	92	39	40	41	42	43	44	44
	90	97	99	100	102	104	105	106	54	55	56	57	58	58	59
	95	101	102	104	106	108	109	110	59	59	60	61	62	63	63
	99	109	110	111	113	115	117	117	66	67	68	69	70	71	71
3	50	86	87	89	91	93	94	95	44	44	45	46	47	48	48
	90	100	101	103	105	107	108	109	59	59	60	61	62	63	63
	95	104	105	107	109	110	112	113	63	63	64	65	66	67	67
	99	111	112	114	116	118	119	120	71	71	72	73	74	75	75
4	50	88	89	91	93	95	96	97	47	48	49	50	51	51	52
	90	102	103	105	107	109	110	111	62	63	64	65	66	66	67
	95	106	107	109	111	112	114	115	66	67	68	69	70	71	71
	99	113	114	116	118	120	121	122	74	75	76	77	78	78	79
5	50	90	91	93	95	96	98	98	50	51	52	53	54	55	55
	90	104	105	106	108	110	111	112	65	66	67	68	69	69	70
	95	108	109	110	112	114	115	116	69	70	71	72	73	74	74
	99	115	116	118	120	121	123	123	77	78	79	80	81	81	82
6	50	91	92	94	96	98	99	100	53	53	54	55	56	57	57
	90	105	106	108	110	111	113	113	68	68	69	70	71	72	72
	95	109	110	112	114	115	117	117	72	72	73	74	75	76	76
	99	116	117	119	121	123	124	125	80	80	81	82	83	84	84
7	50	92	94	95	97	99	100	101	55	55	56	57	58	59	59
	90	106	107	109	111	113	114	115	70	70	71	72	73	74	74
	95	110	111	113	115	117	118	119	74	74	75	76	77	78	78
	99	117	118	120	122	124	125	126	82	82	83	84	85	86	86
8	50	94	95	97	99	100	102	102	56	57	58	59	60	60	61
	90	107	109	110	112	114	115	116	71	72	72	73	74	75	76
	95	111	112	114	116	118	119	120	75	76	77	78	79	79	80
	99	119	120	122	123	125	127	127	83	84	85	86	87	87	88
9	50	95	96	98	100	102	103	104	57	58	59	60	61	61	62
	90	109	110	112	114	115	117	118	72	73	74	75	76	76	77
	95	113	114	116	118	119	121	121	76	77	78	79	80	81	81
	99	120	121	123	125	127	128	129	84	85	86	87	88	88	89
10	50	97	98	100	102	103	105	106	58	59	60	61	61	62	63
	90	111	112	114	115	117	119	119	73	73	74	75	76	77	78
	95	115	116	117	119	121	122	123	77	78	79	80	81	81	82
	99	122	123	125	127	128	130	130	85	86	86	88	88	89	90
11	50	99	100	102	104	105	107	107	59	59	60	61	62	63	63
	90	113	114	115	117	119	120	121	74	74	75	76	77	78	78
	95	117	118	119	121	123	124	125	78	78	79	80	81	82	82
	99	124	125	127	129	130	132	132	86	86	87	88	89	90	90
12	50	101	102	104	106	108	109	110	59	60	61	62	63	63	64
	90	115	116	118	120	121	123	123	74	75	75	76	77	78	79
	95	119	120	122	123	125	127	127	78	79	80	81	82	82	
	99	126	127	129	131	133	134	135	86	87	88	89	90	90	91
13	50	104	105	106	108	110	111	112	60	60	61	62	63	64	64
	90	117	118	120	122	124	125	126	75	75	76	77	78	79	79
	95	121	122	124	126	128	129	130	79	79	80	81	82	83	83
	99	128	130	131	133	135	136	137	87	87	88	89	90	91	91
14	50	106	107	109	111	113	114	115	60	61	62	63	64	65	65
	90	120	121	123	125	126	128	128	75	76	77	78	79	79	80
	95	124	125	127	128	130	132	132	80	80	81	82	83	84	84
	99	131	132	134	136	138	139	140	87	88	89	90	91	92	92
15	50	109	110	112	113	115	117	117	61	62	63	64	65	66	66
	90	122	124	125	127	129	130	131	76	77	78	79	80	80	81
	95	126	127	129	131	133	134	135	81	81	82	83	84	85	85
	99	134	135	136	138	140	142	142	88	89	90	91	92	93	93
16	50	111	112	114	116	118	119	120	63	63	64	65	66	67	67
	90	125	126	128	130	131	133	134	78	78	79	80	81	82	82
	95	129	130	132	134	135	137	137	82	83	83	84	85	86	87
	99	136	137	139	141	143	144	145	90	90	91	92	93	94	94
17	50	114	115	116	118	120	121	122	65	66	66	67	68	69	70
	90	127	128	130	132	134	135	136	80	80	81	82	83	84	84
	95	131	132	134	136	138	139	140	84	85	86	87	87	88	89
	99	139	140	141	143	145	146	147	92	93	93	94	95	96	97

Presión arterial en MUJERES por edad y percentil de talla

Edad (años)	Percent TA	PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA								PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA							
		Percentil de talla								Percentil de talla							
		5	10	25	50	75	90	95	99	5	10	25	50	75	90	95	99
1	50	83	84	85	86	88	89	90	38	39	39	40	41	41	42		
	90	97	97	98	100	101	102	103	52	53	53	54	55	55	56		
	95	100	101	102	104	105	106	107	56	57	57	58	59	59	60		
	99	108	108	109	111	112	113	114	64	64	65	65	66	67	67		
2	50	85	85	87	88	89	91	91	43	44	44	45	46	46	47		
	90	98	99	100	101	103	104	105	57	58	58	59	60	61	61		
	95	102	103	104	105	107	108	109	61	62	62	63	64	65	65		
	99	109	110	111	112	114	115	116	69	69	70	70	71	72	72		
3	50	86	87	88	89	91	92	93	47	48	48	49	50	50	51		
	90	100	100	102	103	104	106	106	61	62	62	63	64	64	65		
	95	104	104	105	107	108	109	110	65	66	66	67	68	68	69		
	99	111	111	113	114	115	116	117	73	73	74	74	75	76	76		
4	50	88	88	90	91	92	94	94	50	50	51	52	52	53	54		
	90	101	102	103	104	106	107	108	64	64	65	66	67	67	68		
	95	105	106	107	108	110	111	112	68	68	69	70	71	71	72		
	99	112	113	114	115	117	118	119	76	76	76	77	78	79	79		
5	50	89	90	91	93	94	95	96	52	53	53	54	55	55	56		
	90	103	103	105	106	107	109	109	66	67	67	68	69	69	70		
	95	107	107	108	110	111	112	113	70	71	71	72	73	73	74		
	99	114	114	116	117	118	120	120	78	78	79	79	80	81	81		
6	50	91	92	93	94	96	97	98	54	54	55	56	56	57	58		
	90	104	105	106	108	109	110	111	68	68	69	70	70	71	72		
	95	108	109	110	111	113	114	115	72	72	73	74	74	75	76		
	99	115	116	117	119	120	121	122	80	80	80	81	82	83	83		
7	50	93	93	95	96	97	99	99	55	56	56	57	58	58	59		
	90	106	107	108	109	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73		
	95	110	111	112	113	115	116	116	73	74	74	75	76	76	77		
	99	117	118	119	120	122	123	124	81	81	82	82	83	84	84		
8	50	95	95	96	98	99	100	101	57	57	57	58	59	60	60		
	90	108	109	110	111	113	114	114	71	71	71	72	73	74	74		
	95	112	112	114	115	116	118	118	75	75	75	76	77	78	78		
	99	119	120	121	122	123	125	125	82	82	83	83	84	85	86		
9	50	96	97	98	100	101	102	103	58	58	58	59	60	61	61		
	90	110	110	112	113	114	116	116	72	72	72	73	74	75	75		
	95	114	114	115	117	118	119	120	76	76	76	77	78	79	79		
	99	121	121	123	124	125	127	127	83	83	84	84	85	86	87		
10	50	98	99	100	102	103	104	105	59	59	59	60	61	62	62		
	90	112	112	114	115	116	118	118	73	73	73	74	75	76	76		
	95	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80		
	99	123	123	125	126	127	129	129	84	84	85	86	86	87	88		
11	50	100	101	102	103	105	106	107	60	60	60	61	62	63	63		
	90	114	114	116	117	118	119	120	74	74	74	75	76	77	77		
	95	118	118	119	121	122	123	124	78	78	78	79	80	81	81		
	99	125	125	126	128	129	130	131	85	85	86	87	87	88	89		
12	50	102	103	104	105	107	108	109	61	61	61	62	63	64	64		
	90	116	116	117	119	120	121	122	75	75	75	76	77	78	78		
	95	119	120	121	123	124	125	126	79	79	79	80	81	82	82		
	99	127	127	128	130	131	132	133	86	86	87	88	88	89	90		
13	50	104	105	106	107	109	110	110	62	62	62	63	64	65	65		
	90	117	118	119	121	122	123	124	76	76	76	77	78	79	79		
	95	121	122	123	124	126	127	128	80	80	80	81	82	83	83		
	99	128	129	130	132	133	134	135	87	87	88	89	89	90	91		
14	50	106	106	107	109	110	111	112	63	63	63	64	65	66	66		
	90	119	120	121	122	124	125	125	77	77	77	78	79	80	80		
	95	123	123	125	126	127	129	129	81	81	81	82	83	84	84		
	99	130	131	132	133	135	136	136	88	88	89	90	90	91	92		
15	50	107	108	109	110	111	113	113	64	64	64	65	66	67	67		
	90	120	121	122	123	125	126	127	78	78	78	79	80	81	81		
	95	124	125	126	127	129	130	131	82	82	82	83	84	85	85		
	99	131	132	133	134	136	137	138	89	89	90	91	91	92	93		
16	50	108	108	110	111	112	114	114	64	64	65	66	66	67	68		
	90	121	122	123	124	126	127	128	78	78	79	80	81	81	82		
	95	125	126	127	128	130	131	132	82	82	83	84	85	85	86		
	99	132	133	134	135	137	138	139	90	90	90	91	92	93	93		
17	50	108	109	110	111	113	114	115	64	65	65	66	67	67	68		
	90	122	122	123	125	126	127	128	78	79	79	80	81	81	82		
	95	125	126	127	129	130	131	132	82	83	83	84	85	85	86		
	99	133	133	134	136	137	138	139	90	90	91	91	92	93	93		