

# Revaluación 2009 de la guía de las Sociedades Europeas de Hipertensión y Cardiología sobre hipertensión arterial

M. Gorostidi<sup>1</sup>, A. de la Sierra<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. Asturias

<sup>2</sup> Servicio de Medicina Interna. Hospital Mútua de Terrassa. Terrassa. Barcelona

NefroPlus 2010;3(2):33-9

doi:10.3265/NefroPlus.pre2010.Jul.10513

## INTRODUCCIÓN

Las Sociedades Europeas de Hipertensión y Cardiología publicaron en 2003 y a mediados de 2007 sendos documentos de consenso sobre la evaluación y el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) en particular y sobre la prevención cardiovascular en general<sup>1,2</sup>. Se trata de documentos extensos, detallados y con un apoyo bibliográfico exhaustivo que revisan en detalle los principales aspectos diagnósticos y terapéuticos de la HTA. Estos documentos han sido objeto de elogios y de críticas. Los comentarios favorables han elogiado su profundidad, la revisión crítica de la evidencia y la introducción de aspectos preventivos con voluntad claramente integradora (concepto de prevención cardiovascular global). Las críticas principales han recaído precisamente sobre la excesiva prolijidad, que alejaría al médico general de su utilización, y sobre la falta de concreción en las recomendaciones, particularmente en lo que a la elección de fármacos se refiere y en comparación con otras guías más concretas en este sentido<sup>3,4</sup>.

Por su parte, la Asociación de la Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA) ha asumido, como Sociedad filial de la Sociedad europea, su apoyo a dichos documentos de consenso y ha creado documentos propios adaptados a la realidad española<sup>5</sup> optando también por versiones resumidas probablemente más útiles para la práctica clínica diaria del médico no especializado en HTA y riesgo cardiovascular<sup>6,7</sup>.

Los documentos de consenso poseen la fuerza derivada del acuerdo de múltiples expertos habitualmente procedentes de distintos ámbitos. La consecución de un consenso es un proceso que exige tiempo, por lo que en esta lentitud radica precisamente uno de sus principales inconvenientes, que es la escasa capacidad de respuesta a la generación continua de evidencia. Durante la segunda mitad de 2007 y durante 2008 se publicaron los resultados principales de al menos cuatro grandes estudios<sup>8-11</sup> y varios metanálisis o análisis *post hoc* que, en algunos casos, supusieron poner en duda algunas de las recomendaciones vigentes. En la primera mitad de 2009, varios expertos particularmente vinculados a la Sociedad Europea de Hipertensión publicaron dos artículos de revisión crítica sobre estas dudas<sup>12,13</sup> y en el mes de noviembre se publicó el documento que es objeto de revisión en el presente artículo<sup>14</sup>. El documento de revaluación de la guía europea de 2009 vuelve a ser un trabajo erudito y extenso con hasta 28 apartados y apoyado en casi 300 citas bibliográficas. La autoría proviene de la Sociedad Europea de Hipertensión sin participación de la Sociedad Europea de Cardiología. Al igual que las guías europeas de 2003 y 2007, esta revaluación no responde a los criterios al uso de revisiones sistemáticas (criterios de búsqueda bibliográfica, sistemas de extracción de datos, evaluación de calidad). Asimismo, no figuran entidades promotoras ni patrocinio alguno y no se declaran conflictos de interés. En la tabla 1 se exponen los puntos principales que se discutirán en la presente revisión.

## MEDIDA DE LA PRESIÓN ARTERIAL

En el documento comentado no hay apenas referencias al apartado de la medida de la presión arterial (PA). Son un hecho la antigüedad y la inexactitud de la medida de la PA en la consulta, particularmente la llevada a cabo por el médico<sup>15,16</sup>. También es un hecho la optimización en la

**Correspondencia:** Manuel Gorostidi

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. Asturias.

manuel.gorostidi@sespa.princast.es

■ **Tabla 1****Puntos de interés del documento de reevaluación 2009 de la guía europea sobre HTA para la presente revisión**

- Evaluación del pacientes, medida de la PA
- Evaluación del paciente, lesión subclínica de órgano diana
- ¿Cuándo iniciar el tratamiento farmacológico?
- Objetivos de PA
- Estrategias de tratamiento farmacológico
- Enfermedad renal
- Necesidad de nuevos estudios

HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial.

apreciación del riesgo relacionado con la PA cuando se emplean técnicas de medida de la PA ambulatoria como la automedida domiciliaria de la PA (AMPA) o la monitorización ambulatoria de la PA (MAPA). Son múltiples los estudios que han demostrado la superioridad de las técnicas ambulatorias con respecto a la medida convencional de la PA<sup>17</sup>. En series grandes, la diferencia promedio entre la PA clínica y la PA ambulatoria ronda los +16/8 mmHg en el hipertenso en general y es más acentuada en el hipertenso de alto riesgo donde alcanza los +20/10 mmHg<sup>18,19</sup>. Además, la alteración cualitativa en la PA ambulatoria, la alteración del perfil circadiano, afecta a prácticamente el 50% de los hipertensos<sup>20</sup>. A pesar de todos estos hechos, ninguna de las técnicas de medida ambulatoria de la PA está contemplada en las nuevas recomendaciones más allá de un papel confirmatorio o para el seguimiento del paciente<sup>21,22</sup>. De forma todavía más sorprendente, no se recomienda ninguna de estas técnicas para intentar una mejor caracterización de los individuos en las categorías de riesgo. En un análisis reciente llevado a cabo en España<sup>23</sup>, se evaluó la PA ambulatoria en casi 5.000 pacientes de características similares a los casos incluidos en la mayoría de los estudios de prevención cardiovascular (pacientes de alto riesgo según la acumulación de factores de riesgo cardiovascular o por la presencia de enfermedad cardiovascular establecida). En torno a un 25% de los casos con PA clínica igual o superior a 160/100 mmHg, casi la mitad de los casos con HTA grado 1 y el 60% de los pacientes con PA normal-alta presentaron una PA ambulatoria de 24 horas por debajo de 130/80 mmHg. El posible beneficio de una intervención antihipertensiva sobre estas poblaciones puede verse muy influido por la incertidumbre que supone contar exclusivamente con la medida clínica<sup>16,23</sup>.

**LESIÓN SUBCLÍNICA DE ÓRGANO DIANA**

La detección de lesión subclínica de órgano diana resulta básica en la estratificación del riesgo de todo paciente hipertenso y constituye, presumiblemente, una guía útil de la capacidad preventiva de las intervenciones terapéuticas. Así, la correcta evaluación de estos pacientes con eventual detección de lesión subclínica conllevaría la indicación precoz de un tratamiento al establecer el diagnóstico de alto riesgo cardiovascular. Al igual que se recomendó en la guía 2007, la reevaluación de 2009 refuerza el hecho de que existen tres exploraciones complementarias básicas en la detección de lesión subclínica que son el electrocardiograma, la determinación del filtrado glomerular estimado (FGe) mediante fórmulas basadas en la creatinina sérica como la ecuación de Levey o MDRD (derivada del estudio *Modification of Diet in Renal Disease*) y la cuantificación de la albuminuria mediante el cociente albúmina/creatinina en una muestra aislada de orina. Estas tres técnicas están ampliamente disponibles y son sencillas, eficaces y baratas.

Varios artículos recientes han establecido una revitalización del papel del electrocardiograma en la predicción del riesgo cardiovascular y ponen las bases para un enriquecimiento en la valoración de variables electrocardiográficas como el bloqueo de rama izquierda o el voltaje de la onda R en la derivación aVL<sup>24,25</sup>. Además, la utilización simultánea de distintos criterios de hipertrofia ventricular izquierda aumenta la sensibilidad del electrocardiograma para detectar lesión subclínica cardíaca. La enorme utilidad del electrocardiograma se completa con su valor como marcador de seguimiento pues se han ido confirmando los datos del estudio LIFE<sup>26</sup> (*Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension*) que indicaron que una reducción de los parámetros de hipertrofia ventricular izquierda durante el tratamiento predijo una incidencia menor de complicaciones cardiovasculares incluida la muerte súbita. Nuevos análisis del estudio LIFE han indicado que cambios favorables en el diámetro de la aurícula izquierda, en la geometría del ventrículo izquierdo o en los criterios electrocardiográficos de hipertrofia ventricular confirieron un mejor pronóstico cardiovascular<sup>27-29</sup>.

Asimismo, varios estudios han refrendado el papel de los parámetros de lesión subclínica renal como predictores de riesgo tanto en población general como en pacientes hipertensos<sup>30-32</sup>. Un metanálisis muy reciente con más de 1.000.000 de sujetos evaluados confirma la estrecha e independiente relación de ambas variables (albuminuria y FGe) con la mortalidad global y cardiovascular, y verifica que la suma de ambas añade riesgo<sup>33</sup>. Además, la búsqueda de la mayor reducción posible de la albuminuria debe considerarse como un objetivo *per se* independiente del

control de la PA<sup>34-36</sup>. Al igual que se ha comentado para la lesión subclínica cardíaca, una reducción de la albuminuria durante el tratamiento no sólo predice beneficio renal sino que también confiere un mejor pronóstico cardiovascular. Estas relaciones se han descrito incluso en niveles de normoalbuminuria<sup>37</sup>.

## ¿CUÁNDO INICIAR EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO?

Los aspectos más evaluados por el documento en lo que se refiere al momento de inicio del tratamiento farmacológico pretenden responder a dos preguntas: ¿qué nivel de evidencia soporta el inicio de tratamiento antihipertensivo a partir de cifras de PA iguales o superiores a 140/90 mmHg en pacientes de riesgo bajo-moderado? y ¿qué nivel de evidencia soporta el inicio de tratamiento antihipertensivo a partir de cifras de PA normal-altas (130-139/85-89 mmHg) en pacientes con diabetes o con enfermedad cardiovascular establecida?

La recomendación de iniciar el tratamiento farmacológico antihipertensivo en pacientes de riesgo bajo-moderado con PA igual o superior a 140/90 mmHg se basa en los resultados de estudios clásicos. La práctica totalidad de estudios de diseño y desarrollo reciente se han llevado a cabo con pacientes de alto riesgo. Las definiciones de los grados de HTA en la época en la que se diseñaron los estudios clásicos llevaron a la inclusión de casos con niveles de PA diastólica de 90 a 109 mmHg y PA sistólica hasta 200 mmHg por lo que los niveles basales rondaron los 160/100 mmHg, límite actual entre la HTA grado 1 y 2. La representación de pacientes con HTA grado 1 fue escasa. Los expertos concluyen que la recomendación de iniciar el tratamiento antihipertensivo farmacológico en hipertensos de riesgo bajo-moderado con HTA grado 1 está basada más en el juicio clínico que en una evidencia definitiva<sup>13</sup>.

Respecto a los pacientes de riesgo alto con PA normal-alta, la recomendación de la guía 2007 de iniciar el tratamiento farmacológico antihipertensivo en pacientes con diabetes o enfermedad cardiovascular establecida con estos niveles de PA normal-alta se basa en los resultados de estudios que han incluido pacientes con estas patologías y cifras «normales» de PA. La mayoría de estos casos «normotensos» fueron pacientes con PA normal-alta y, con frecuencia, se evaluaron conjuntamente con los pacientes con HTA. En los subanálisis de estudios como el ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular disease; Preterax and Diamicon-MR Controlled Evaluation*)<sup>8</sup>, con pacientes diabéticos y, con frecuencia,

enfermedad cardiovascular asociada) o el PROGRESS<sup>38,39</sup> (*Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study*), pacientes en prevención cerebrovascular secundaria, los sujetos «normotensos» se beneficiaron del tratamiento activo si bien la representación de este tipo de paciente fue minoritaria. Sin embargo, en el estudio PROFESS<sup>40</sup> (*Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Stroke*), también con pacientes en prevención secundaria de ictus, el tratamiento activo con reducción de PA de 3,8/2,0 mmHg desde niveles cercanos a la normalidad, de aproximadamente 144/84 mmHg, no redujo la recurrencia de eventos cerebrovasculares. El único estudio en el que se consiguieron niveles de PA <130/80 mmHg fue el ABCD<sup>41</sup> (*Appropriate Blood pressure Control in Diabetes*), en su componente de pacientes «normotensos», y la variable principal (cambios en el aclaramiento de creatinina) fue similar en los grupos con más o menos control. En una de la variables secundarias, incidencia de ictus, se observó un resultado favorable al control más intenso de la PA. Al igual que en el apartado anterior, la recomendación de iniciar el tratamiento antihipertensivo farmacológico en hipertensos de riesgo alto con niveles de PA normal-alta está basada más en el juicio clínico que en una evidencia definitiva<sup>13</sup>.

## OBJETIVOS DE PRESIÓN ARTERIAL

El apartado probablemente más comentado de la reevaluación 2009 de la guía europea de HTA es el correspondiente a la revisión de los objetivos de PA que deben alcanzarse en los hipertensos al cuestionar las cifras de 140/90 mmHg en toda la población hipertensa y de 130/80 mmHg en sujetos de alto riesgo (diabéticos y pacientes con enfermedad cardiovascular o renal establecida).

Respecto al objetivo de 140/90 mmHg, hasta ahora recomendado para el paciente hipertenso en general independientemente de la edad, la revisión analiza la falta de evidencia que soporte este objetivo para la población de mayor edad. En los estudios con pacientes de edad avanzada dicho nivel de PA o no ha sido alcanzada o ni siquiera se planteaba como objetivo. Así, en el reciente estudio HYVET<sup>10</sup> (*Hypertension in the Very Elderly Trial*), la inclusión de los pacientes mayores de 80 años requería de cifras de PA sistólica superiores a 160 mmHg y el objetivo terapéutico se establecía en la reducción de dichas cifras por debajo de 150 mmHg.

En el caso de los grupos de riesgo alto, como diabéticos o pacientes con enfermedad cardiovascular o renal establecida, es igualmente discutible la necesidad de un objetivo de PA por debajo de 130/80 mmHg. En el caso de los diabéticos el motivo es que dichas cifras no se han alcanza-

do en prácticamente ningún estudio. En el más reciente de ellos, el estudio ADVANCE<sup>8</sup>, en el grupo de intervención se alcanzaron cifras medias de 134 mmHg. Por su parte, en el estudio ONTARGET<sup>9</sup> (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) una mayor reducción de la PA en el grupo que recibió ramipril y telmisartán no sólo no se acompañó de una reducción de episodios sino que se observó una mayor tasa de abandonos por eventos adversos y presumiblemente relacionados con reducción excesiva de la PA. La publicación reciente de los resultados sobre PA del estudio ACCORD<sup>42</sup> (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) reafirma la adopción de una actitud más conservadora en la consecución de objetivos de PA en pacientes diabéticos con riesgo cardiovascular añadido. Durante el seguimiento se consiguieron niveles promedio de PA sistólica de 119 mmHg en el grupo con un objetivo más estricto mientras que en el grupo de control estándar dicho promedio fue 134 mmHg, pero la incidencia de eventos incluidos en la variable principal (mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no mortal e ictus no mortal) fue similar en ambos grupos. Sin embargo, y aunque considerada una variable de valoración secundaria, la incidencia de ictus fue menor en los pacientes con niveles de PA más bajos.

Las nuevas recomendaciones de 2009 se limitan a cuestionar los objetivos terapéuticos comentados aunque no los sustituyen por otros menos estrictos y se limitan a recomendar reducciones sustanciales de la PA en todos estos individuos sin la necesidad perentoria de buscar cifras objetivo pero sugiriendo la búsqueda de niveles cercanos a 130/80 mmHg. En la tabla 2 se exponen los objetivos planteados por el documento de reevaluación.

## ■ Tabla 2

### Objetivos de presión arterial planteados en el documento de reevaluación 2009 de la guía europea sobre HTA

- PA <140/90 mmHg en el paciente hipertenso en general
- PA <150/90 mmHg en el paciente hipertenso de edad muy avanzada, mayores de 80 años
- PA lo más cercana posible a 130/80 en el paciente diabético, con enfermedad cardiovascular establecida o con enfermedad renal

HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial.

## ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO

Los dos principales apartados en lo que a estrategias de tratamiento farmacológico antihipertensivo se refiere son los correspondientes a la elección del fármaco inicial y al tratamiento combinado. En cuanto al primer tema, los autores del documento se mantienen en la postura adoptada en la guía 2007 de seguir considerando como fármacos de primera línea a los cinco grupos clásicos: diuréticos, betabloqueantes, calcioantagonistas, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II). Además, se reconoce la irrupción de una nueva clase de fármacos antihipertensivos para la práctica clínica en los inhibidores directos de la renina cuyo papel preciso en el tratamiento del paciente hipertenso dependerá del resultado de los estudios actualmente en curso.

La disponibilidad de varios grupos farmacológicos como tratamientos de primera línea aumenta las posibilidades de elección basada en el esquema clásico de indicaciones preferenciales y contraindicaciones y, por lo tanto, aumenta las posibilidades de control.

En lo referente al tratamiento combinado, se refuerza el concepto de que la mayoría de los pacientes hipertensos necesitan una asociación de dos o más fármacos para conseguir un control adecuado. La principal novedad en este apartado proviene de considerar determinadas asociaciones como prioritarias. En este sentido, las asociaciones de un bloqueante del sistema renina-angiotensina (IECA o ARA II) con un diurético o con un calcioantagonista se consideran preferenciales. Además, se reconoce la posible superioridad de esta última asociación basada en los resultados del estudio ACCOMPLISH<sup>11</sup> (*Avoiding Cardiovascular Events in Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension*). De especial interés en el ámbito de la nefrología resulta la reciente publicación de los resultados renales de este estudio<sup>43</sup>. La combinación de IECA y calcioantagonista confirió mejor prevención renal, evaluada con la variable definitiva de duplicación de creatinina sérica o llegada a diálisis, que la asociación de IECA y diurético.

## ENFERMEDAD RENAL

La guía 2007 estableció el objetivo de una PA <130/80 mmHg para los pacientes hipertensos con enfermedad renal. Aunque este objetivo ha sido unánime en otras guías especializadas<sup>3,34,44</sup>, se ha reconocido la falta de evidencia definitiva que lo soporte. En los últimos años no se han publicado estudios que aporten una solución para esta duda.

## Puntos clave

1. El objetivo en el hipertenso en general será una PA menor de 140/90 mmHg.
2. En pacientes muy ancianos, mayores de 80 años, el tratamiento es beneficioso pero el objetivo será, en principio, una PA menor de 150/90 mmHg.
3. En casos de alto riesgo (pacientes diabéticos o con enfermedad cardiovascular establecida) no hay evidencia definitiva de que un control de PA a cifras menores de 130/80 mmHg ofrezca un beneficio adicional. El objetivo en estos casos será reducir la PA a niveles lo más cercanos posibles a 130/80 mmHg.
4. La detección de lesión subclínica de órgano diana resulta esencial en la identificación de sujetos hipertensos de alto riesgo para evitar dilaciones en el inicio del tratamiento.
5. La mayoría de los pacientes hipertensos necesitarán una asociación de dos o más fármacos para conseguir un control adecuado de la PA. Es posible que la asociación de un bloqueante del sistema renina-angiotensina con un calcioantagonista confiera una protección cardiorrenal adicional.

El control estricto de la PA y el uso de fármacos bloqueantes del sistema renina-angiotensina continúan considerándose las bases del tratamiento de la enfermedad renal crónica. El beneficio de estos fármacos está relacionado particularmente con la presencia de una excreción urinaria de proteínas aumentada y la eventual influencia favorable sobre esta alteración. Respecto al posible beneficio añadido de un bloqueo más completo del sistema renina-angiotensina, se siguen publicando estudios sobre el efecto favorable del doble bloqueo, recientemente con ARA-II y aliskirén<sup>45</sup>, o con las denominadas dosis supraterapéuticas o ultraaltas de ARA-II<sup>46-48</sup>, con resultados positivos sobre variables de eficacia renal intermedia como la microalbuminuria o la proteinuria.

### NECESIDAD DE NUEVOS ESTUDIOS

El documento de revisión 2009 termina con la propuesta de una serie de líneas de investigación que servirán para clarificar alguno de los aspectos comentados en los que la evidencia es escasa o nula.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:1011-53. [•• Exhaustiva guía de las Sociedad Europea de Hipertensión y de Cardiología sobre el
2. Mancina G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1105-87. [•• Exhaustiva guía de las Sociedad Europea de Hipertensión y de Cardiología sobre el tratamiento de la HTA. Excepcional fuente de bibliografía]
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA* 2003;289:2560-72. [•• Versión breve de la guía norteamericana de HTA. Documento de alto impacto]
4. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McInnes GT, Potter JF, et al. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004-BHS IV. *J Hum Hypertens* 2004;18:139-85. [• Guía de la Sociedad Británica de Hipertensión, base de las denominadas NICE guidelines]
5. Marín R, Armario P, Banegas JR, Campo C, De la Sierra A, Gorostidi M, et al. Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA). Guía española de hipertensión arterial 2005. *Hipertensión* 2005;22(Suppl 2):1-84. [• Guía extensa de la SEH-LELHA. Documento básico en castellano para aprendizaje]
6. Marín R, De la Sierra A, Armario P, Campo C, Banegas JR, Gorostidi M. Guía sobre el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión arterial en España 2005. *Med Clin (Barc)* 2005;125:24-34. [• Versión breve y práctica del documento anterior]
7. De la Sierra A, Gorostidi M, Marín R, Redon J, Banegas JR, Armario P, et al. Evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial en España, 2008. *Med Clin (Barc)* 2008;131:104-16. [• Actualización

manejo de la HTA. Es el artículo más citado de la literatura biomédica. Excepcional fuente de bibliografía]

- resumida de la guía 2005 de la SEH-LELHA a la luz de la guía 2007 de las Sociedades Europeas de Hipertensión y Cardiología. Documento de consenso de múltiples Sociedades científicas y entidades españolas relacionadas con la HTA y el riesgo cardiovascular]
8. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829-40. [•• Ensayo clínico multicéntrico, doble ciego y controlado con variables de eficacia definitiva. Artículo de alto impacto]
  9. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59. [•• Ensayo clínico multicéntrico, doble ciego y controlado con variables de eficacia definitiva. Artículo de alto impacto]
  10. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;357:1887-98. [•• Ensayo clínico multicéntrico, doble ciego y controlado con variables de eficacia definitiva. Artículo de alto impacto]
  11. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al, for the ACCOMPLISH trial investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359:2417-28. [•• Ensayo clínico multicéntrico, doble ciego y controlado con variables de eficacia definitiva. Artículos de alto impacto]
  12. Zanchetti A, Mancia G, Black HR, Oparil S, Waeber B, Schmieder RE, et al. Facts and fallacies of blood pressure control in recent trials: implications in the management of patients with hypertension. *J Hypertens* 2009;23:673-9. [•• Uno de los artículos base del documento de reevaluación 2009 comentado]
  13. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens* 2009;27:923-34. [•• Uno de los artículos base del documento de reevaluación 2009 comentado]
  14. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;27:2121-58. [•• Artículo objeto de la presente revisión]
  15. Gorostidi M, Marín R. Medida de la presión arterial. *NefroPlus* 2009;2:31-40. Accesible en <http://www.revistanefrologia.com/nefropus.asp>
  16. De la Sierra A. ¿Nuevas guías para el tratamiento de la hipertensión? *Hipertens Riesgo Vasc* 2010;27:39-41.
  17. Pickering TG, Shimbo D, Haas D: Ambulatory blood-pressure monitoring. *N Engl J Med* 2006; 354:2368-74. [• Artículo de revisión básico sobre monitorización ambulatoria de la presión arterial]
  18. Sierra C, De la Sierra A, Sobrino J, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, Ruilope LM, en representación de los investigadores del Registro Nacional de MAPA. Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA). Monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA): características clínicas de 31.530 pacientes. *Med Clin (Barc)* 2007;129:1-5. [• Estudio sobre monitorización ambulatoria de la presión arterial realizado en España con una muestra muy amplia de pacientes hipertensos]
  19. Gorostidi M, Sobrino J, Segura J, Sierra C, De la Sierra A, Hernández del Rey R, et al, on behalf of the Spanish Society of Hipertensión ABPM Registry Investigators. Ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients with high cardiovascular risk: a cross-sectional analysis of a 20 000-patient database in Spain. *J Hypertens* 2007;25:977-84. [• Estudio sobre monitorización ambulatoria de la presión arterial realizado en España con una muestra muy amplia de pacientes hipertensos]
  20. De la Sierra A, Redon J, Banegas JR, Segura J, Gorostidi M, De la Cruz JJ, et al, on behalf of the Spanish Society of Hypertension ABPM Registry Investigators. Prevalence and factors associated with circadian blood pressure patterns in hypertensive patients. *Hypertension* 2009;53:466-72. [• Estudio sobre monitorización ambulatoria de la presión arterial realizado en España con una muestra muy amplia de pacientes hipertensos]
  21. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, De Leeuw P, Imai Y, et al, on behalf of the ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens* 2008;26:1505-30. [•• Exhaustiva guía de la Sociedad Europea de Hipertensión sobre las automedida domiciliaria de la presión arterial. Excepcional fuente de bibliografía]
  22. Pickering TG, White WB, on behalf of the American Society of Hypertension Writing Group. When and how to use self (home) and ambulatory blood pressure monitoring. *ASH Position Paper: Home and Ambulatory Blood Pressure Monitoring. J Am Soc Hypertens* 2008;2:119-24. [• Propuesta de expertos sobre el papel de la automedida de la presión arterial y de la monitorización ambulatoria de la presión arterial en el diagnóstico de la HTA]
  23. Banegas JR, Messerli FH, Waeber B, Rodríguez-Artalejo F, De la Sierra A, Segura J, et al. Discrepancies between office and ambulatory blood pressure: clinical implications. *Am J Med* 2009;122:1136-41. [• Estudio sobre monitorización ambulatoria de la presión arterial realizado en España con una muestra muy amplia de pacientes hipertensos]
  24. Li Z, Dahlöf B, Okin PM, Kjeldsen SE, Wachtell K, Ibsen H, et al. Bundle branch block and cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension study. *J Hypertens* 2008;26:1244-9.
  25. Verdecchia P, Angeli F, Cavallini C, Mazzotta G, Repaci S, Pede S, et al. The voltage of R wave in lead aVL improves risk stratification in hypertensive patients without ECG left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2009;27:1697-704.
  26. Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004;292:2350-6.

27. Gerds E, Wachtell K, Omvik P, Otterstad JE, Oikarinen L, Boman K, et al. Left atrial size and risk of major cardiovascular events during antihypertensive treatment: Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension trial. *Hypertension* 2007;49:311-6.
28. Gerds E, Cramariuc D, De Simone G, Wachtell K, Dahlöf B, Devereux RB. Impact of left ventricular geometry on prognosis in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy (the LIFE study). *Eur J Echocardiogr* 2008;9:809-15.
29. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, et al, LIFE Study Investigators. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA* 2004;292:2343-9.
30. Cirillo M, Lanti MP, Menotti A, Laurenzi M, Mancini M, Zanchetti A, De Santo NG. Definition of kidney dysfunction as a cardiovascular risk factor: use of urinary albumin excretion and estimated glomerular filtration rate. *Arch Intern Med* 2008;168:617-24.
31. Ruilope LM, Zanchetti A, Julius S, McInnes GT, Segura J, Stolt P, et al, VALUE Investigators. Prediction of cardiovascular outcome by estimated glomerular filtration rate and estimated creatinine clearance in the high-risk hypertension population of the VALUE trial. *J Hypertens* 2007;25:1473-9.
32. Ninomiya T, Perkovic V, De Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, et al, ADVANCE Collaborative Group. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1813-21.
33. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375:2073-81. [•• Metanálisis reciente con n >1.000.000 sujetos sobre el papel predictor de mortalidad total y cardiovascular de la enfermedad renal crónica]
34. Marín R, Goicoechea M, Gorostidi M, Cases A, Díez J, Escolar G, et al, en representación del Comité de Expertos de la Guía de la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.). Riñón y enfermedad vascular. Guía de la Sociedad Española de Nefrología sobre riñón y enfermedad vascular. Versión abreviada. *Nefrología* 2006;26:31-44. [• Versión breve de la Guía de la Sociedad Española de Hipertensión sobre riñón y enfermedad cardiovascular]
35. De Zeeuw D. Targeting proteinuria as a valid surrogate for individualized kidney protective therapy. *Am J Kidney Dis* 2008;51:713-6.
36. Waeber B, De la Sierra A, Ruilope LM. Target organ damage: how to detect it and how to treat it? *J Hypertens* 2009;27(Suppl 3):S13-S18.
37. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005;45:198-202.
38. PROGRESS Collaborative Study Group. Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41. [•• Ensayo clínico multicéntrico, doble ciego y controlado con variables de eficacia definitiva. Artículo de alto impacto]
39. Arima H, Chalmers J, Woodward M, Anderson C, Rodgers A, Davis S, et al, for the PROGRESS Collaborative Group. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens* 2006;24:1201-8.
40. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al, PROFESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008;359:1225-37. [•• Ensayo clínico multicéntrico, doble ciego y controlado con variables de eficacia definitiva]
41. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002;61:1086-97.
42. ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-85. [•• Ensayo clínico multicéntrico, doble ciego y controlado con variables de eficacia definitiva]
43. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, Dahlöf B, Pitt B, Jamerson K, et al, ACCOMPLISH Trial investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:1173-81. [•• Ensayo clínico multicéntrico, doble ciego y controlado con variables de eficacia definitiva]
44. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43(5 Suppl 1):S1-S290. [•• Exhaustiva guía de la National Kidney Foundation sobre HTA y enfermedad renal crónica. Excepcional fuente de bibliografía]
45. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008;358:2433-46. [• Ensayo clínico multicéntrico, doble ciego y controlado con variables de eficacia intermedia]
46. Hollenberg NK, Parving HH, Viberti G, Remuzzi G, Ritter S, Zelenkofske S, et al. Albuminuria response to very high-dose valsartan in type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens* 2007;25:1921-6.
47. Fogari R, Derosa G, Zoppi A, Preti P, Lazzari P, Destro M, et al. Effect of telmisartan-amlodipine combination at different doses on urinary albumin excretion in hypertensive diabetic patients with microalbuminuria. *Am J Hypertens* 2007;20:417-22.
48. Burgess E, Muirhead N, Rene de Cotret P, Chiu A, Pichette V, Tobe S. Supramaximal dose of candesartan in proteinuric renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:893-900.