

Consejos para el manejo, tratamiento de la Hipertensión Arterial y Prevención de Enfermedades Cardiovasculares

Dres. Marcelo Mallagray, Daniel Piskorz, Carlos Secotaro, Pablo Clementi

INDICE

1. Metodología
2. Definición
3. Evolución de la HTA
4. Epidemiología
5. Clasificación de HTA
6. Riesgo cardiovascular global
7. Evaluación Diagnóstica
8. Control de PA
9. Historia Clínica
10. Estudios complementarios
11. Causas de HTA
12. Tratamiento
13. Tratamiento en situaciones especiales
14. HTA muy severa, urgencias y emergencias
15. Tratamiento de factores de riesgo asociados:
16. Bibliografía

1. METODOLOGIA:

- a. NIVEL DE EVIDENCIA[416]
 - a. Nivel A: Estudios multicéntricos o Meta análisis
 - b. Nivel B: Estudio de UN centro randomizado o multicéntricos no randomizados
 - c. Nivel C: Opinión de expertos, estudios retrospectivos, registros.
- b. RECOMENDACIONES[415]
 - a. Clase I: Seguras y útiles (basadas en A)
 - b. Clase II: Con conflictos de opinión
 - IIa: influida por la eficacia
 - IIb: eficacia menos establecida (uso opcional)
 - c. Clase III: No recomendable
- c. ESCENARIOS[416]
 - i. Centros A: centros con UTI, UCO, Hemodinamia y Cirugía cardiovascular
 - ii. Centros B: UTI y UCO
 - iii. Centros C: Sala de Guardia e internación sin los recursos de A y B

2. DEFINICIÓN:

El umbral real para definir HTA debe ser considerado flexible, siendo más alto o más bajo basado en el perfil de riesgo cardiovascular total del individuo. En este sentido puede ser útil la definición de hipertensión de Rose [138(Nivel C, Clase IIa, Centros A)]: "La PA a partir del cual el tratamiento antihipertensivo es beneficioso".

Independientemente de lo expuesto anteriormente, se considera:

PA óptima: sin tratamiento antihipertensivo y PA menor a 120/80 mmHg. [2](Nivel C, Clase IIa, Centros A)

PA normal y normal alta (Pre hipertensión JNC VII): sin tratamiento antihipertensivo y PAS entre 120-139 mmHg y PAD entre 80-89 mmHg. [1,2,3](Nivel C, Clase IIa, Centros A)

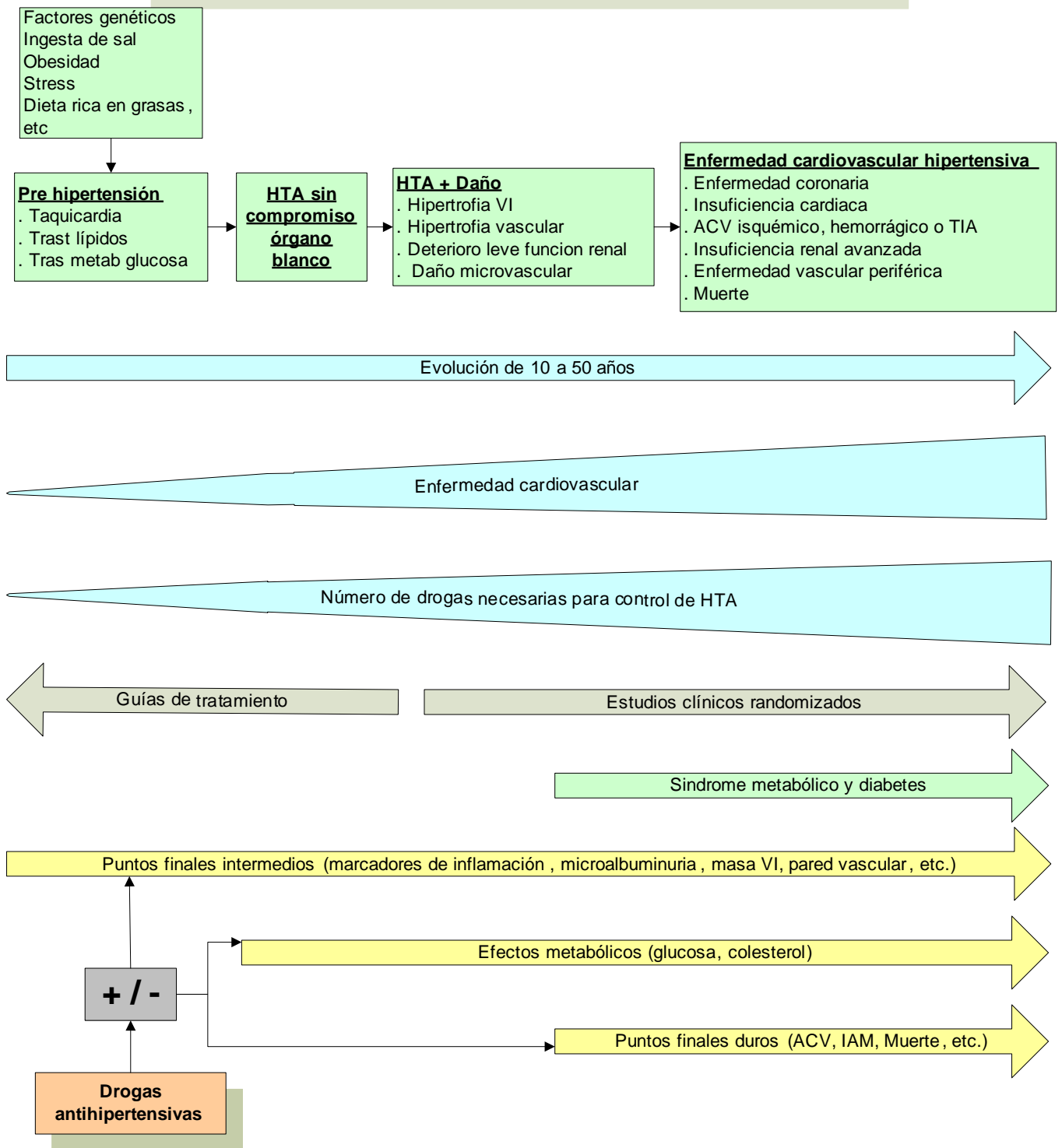
Hipertensión arterial: PA mayor a 140/90 mmHg. [1,2,3](Nivel C, Clase IIa, Centros A)

Recientemente la Sociedad Americana de Hipertensión Arterial propone una nueva definición: *Hipertensión es un síndrome cardiovascular progresivo que se genera por etiologías complejas e interrelacionadas. Los marcadores tempranos del síndrome ocurren frecuentemente antes que la elevación de la PA sea sostenida; de esta manera, la HTA no puede ser clasificada solamente por umbrales discretos de presión arterial. La progresión está fuertemente asociada con anormalidades funcionales y estructurales vasculares y cardíacas que dañan el corazón, riñones, cerebro, vasculatura y otros órganos y desemboca en una morbi-mortalidad prematura. [ASH writing group mayo 2006.]* (Nivel C, Clase IIa, Centros A)

3. EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD HIPERTENSIVA:

- a. Factores ambientales (sal, obesidad, dieta rica en grasas, stress, etc) actúan sobre factores genéticos para desencadenar la enfermedad hipertensiva.
- b. La prehipertensión se caracteriza por valores ligeramente elevados de PA (130-139/80-89 mmHg) taquicardia, alto volumen minuto y una resistencia vascular baja (relativamente alta para ese VM). En 66% casos evoluciona a HTA en un periodo de 4 años [508 (Nivel C, Clase IIa, Centros A)]
- c. La HTA genera un ciclo vicioso por el cual la PA elevada produce hipertrofia vascular y disfunción del endotelio generando mayor PA y así sucesivamente. [508(Nivel B, Clase IIa, Centros A)]
- d. Estos cambios sutiles y reversibles, evolucionan hasta producir daño mas manifiesto e irreversible.
- e. Finalmente puede sobrevenir alguna complicación cardiaca, renal, SNC o vascular periférica, etc. o inclusive la muerte. A medida que evoluciona el proceso hipertensivo, aumentan las probabilidades de complicaciones cardiovasculares y al mismo tiempo las grandes arterias pierden elasticidad, se vuelven mas rígidas, por lo que cada vez es mas difícil lograr el objetivo de normotensión con el tratamiento, necesitándose un mayor número y dosis de medicamentos antihipertensivos.[506(Nivel C, Clase IIa, Centros A)] De lograrse el objetivo de normotensión el riesgo cardiovascular nunca retorna a valores similares a los de los normotensos [506, 509, 492 (Nivel B, Clase IIa, Centros A)]
- f. Sería lógico interrumpir el proceso lo antes posible en la evolución de la enfermedad hipertensiva para evitar las complicaciones y la necesidad de utilizar muchos antihipertensivos. [506, 509, 492 (Nivel A, Clase I, Centros A)]
- g. Lamentablemente no se realizan estudios randomizados en estos pacientes jóvenes con hta leve y sin compromiso de órgano blanco, porque al tener pocos eventos cardiovasculares se necesitaría una cantidad de pacientes enorme y un seguimiento muy prolongado. En este punto son importantes las guías o recomendaciones de expertos porque probablemente nunca se realicen estudios clínicos en pacientes de bajo riesgo.
- h. La HTA está íntimamente relacionada y es parte componente del Sd. metabólico y el desarrollo de DBT tipo II.
- i. El tratamiento antihipertensivos tiene la capacidad de frenar la evolución natural de los estadios iniciales de la HTA no tratada[508 (Nivel A, Clase I, Centros A)]
- j. Los medicamentos por su parte tienen distinta eficiencia para disminuir (o aumentar) puntos finales intermedios, prevenir o favorecer el desarrollo de diabetes y eventos cardiovasculares duros.[506 (Nivel A, Clase I, Centros A)] Todas estas consideraciones son de vital importancia en la elección de los fármacos que utilizaremos para detener este proceso.

EVOLUCION DE LA HIPERTENSION ARTERIAL



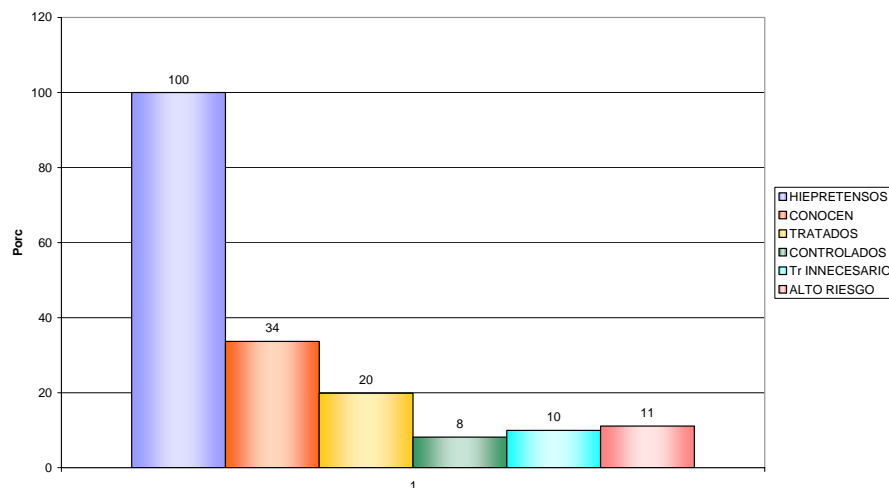
Esquema de evolución de la HTA propuesto por B Williams (modificado [506](#))

4. Epidemiología:

- La prevalencia aproximada de HTA en personas de mas de 20 a es de **26,4% (IC 95% 26-26.8%)**. Equivalente a 972 millones de personas para el año 2000. [133]. La prevalencia estimada para el año 2025 es de 29.2%.[133] (**Nivel A, Clase I, Centros A**)

- b. La prevalencia en los hombres es mayor hasta los 45 años, igual al de las mujeres entre 45 y 54 a, a partir de esa edad la prevalencia en las mujeres es mayor. [466] (Nivel A, Clase I, Centros A)
- c. Es el factor de riesgo líder en mortalidad atribuible [134]. (Nivel A, Clase I, Centros A)
- d. Se encuentra en el tercer lugar como causa de años de vida ajustados por discapacidad (DALY) [134]. (Nivel A, Clase I, Centros A)
- e. En diferentes partes del mundo se observa una pobre relación en el grado de control de la hipertensión, así a modo de ejemplo, en un estudio publicado recientemente realizado en la ciudad de Utrech en Holanda, del 100% del universo de hipertensos solo 34% conocían serlo, de éstos el 59% estaba tratado y el 41% de estos últimos tenía la PA dentro de los valores recomendados (solo el 8% de los pacientes hipertensos estaba tratado y bien controlado). Otros datos interesantes de este estudio son: a) el 50% de los tratados, dicho tratamiento era innecesario por tratarse de personas de muy bajo riesgo cardiovascular (< de 10% de riesgo de eventos a 10 años) y b) Un 33% de pacientes de muy alto riesgo (> 20% a 10 años) no recibía ningún tipo de tratamiento antihipertensivo.[465] (Nivel A, Clase I, Centros A)

Grado de control y tratamiento en Holanda



- f. En los EUA, la mortalidad directamente ocasionada por la HTA aumentó desde 1994 a 2004 un 25%.[466] (Nivel A, Clase I, Centros A)
- g. El 69% de los pacientes con el primer IAM y el 77% de los que tienen el primer ACV son hipertensos. El 91% de los pacientes con Insuficiencia Cardíaca tienen antecedentes de HTA. [466] (Nivel A, Clase I, Centros A)
- h. La expectativa de vida de los normotensos es de 5.1 años mayor en hombres y 4.9 años mayor en mujeres respecto de los hipertensos (Datos de Framingham) [466] (Nivel A, Clase I, Centros A) y tienen 2.1 años menos de vivir con enfermedad cardiovascular.
- i. Aproximadamente un 37% de la población padece de prehipertensión. En personas de 35 a 65 años la incidencia a cuatro años de HTA es de 5.3% con PA basal < 120/80 mmHg y de 37% en aquellas personas con PAS 130-139 y PAD 85-89 mmHg. (Datos de Framingham) [466] (Nivel A, Clase I, Centros A).
- j. La prehipertensión no es una entidad inocente, comparada con PA óptima se asocia con un aumento de eventos cardiovasculares a 6 años de Odds 1.5-2 (Framingham) [466] (Nivel A, Clase I, Centros A).

Predictores de HTA:

- a. Antecedentes familiares de HTA
- b. Bajo peso al nacer [430 (Nivel B, Clase IIb, Centros A)]
- c. Aumento exagerado de PA con el ejercicio. [427 (Nivel B, Clase IIa, Centros A)]

- d. Pacientes con PA que están en rango normal alto. [431, 433, 466 (Nivel A, Clase I, Centros A)] (JNC VII los define como prehipertensos)
- e. Se Correlacionan **directamente** con HTA: Obesidad, frecuencia cardiaca, ingesta de alcohol, glucemia e **inversamente** proteína sérica, fósforo y triglicéridos plasmáticos. [431 (Nivel A, Clase I, Centros A)]

Predictores de morbi-mortalidad

- a. Se ha observado que tanto la PAD como la PAS muestran una continua, graduada e independiente relación con el riesgo accidentes cerebro vasculares (ACV) y de eventos coronarios (EC).[5, 6] (Nivel A, Clase I, Centros A).
- b. La relación entre PAS y el Riesgo Relativo (RR) de accidente cerebro vascular (ACV) es mas empinada que para la de enfermedad coronaria (EC), es decir existe una mas cercana relación etiológica con ACV. Sin embargo, debido a la más alta incidencia de EC, el riesgo atribuible (RA) (es decir el exceso de muertes debidas a HTA) es mayor con esta última. [5] (Nivel A, Clase I, Centros A)
- c. La PAS aumenta progresivamente con la edad, la PAD también aumenta con la edad hasta la 6° o 7° década de la vida cuando comienza a descender a medida que aumenta la rigidez de las arterias de resistencia. Por este motivo la PAS es un mejor marcador de riesgo en aquellas personas que padecen HTA sistólica aislada o en los pacientes de edad.[7 (Nivel C, Clase IIa, Centros A), 8 (Nivel A, Clase I, Centros A)].
- d. Por todo lo anterior se explica el porque algunos estudios muestran que la PAD es mejor predictor de riesgo en menores de 50 años en tanto la PAS y la presión del pulso (PP) (PAS - PAD > 55 mmHg.) son superiores en mayores de 60 años.[9, 10(Nivel A, Clase I, Centros A)].
- e. Algunos estudios muestran que la HTA diastólica aislada no tiene implicancias pronósticas negativas. [498 (Nivel B, Clase IIb, Centros A)]
- f. El riesgo relativo de la PAS y PAD disminuye con la edad (aproximadamente un 50% entre las personas de 80-89 años vs. 40-49 años), pero el riesgo absoluto es mucho mayor en los ancianos debido a la mayor frecuencia de eventos.[5(Nivel A, Clase I, Centros A)]
- g. El riesgo de eventos es similar en hombres y mujeres a igual PA y edad. A diferentes edades y presiones el riesgo es mayor en los hombres.[5(Nivel A, Clase I, Centros A)]

5. Clasificación de Hipertensión

- a. La relación continua entre el nivel de PA y el riesgo cardiovascular desde valores muy bajos de PAS (115 mmHg.) y de PAD (75 mmHg.) hace que cualquier definición o clasificación numérica de HTA sea arbitraria. **Por ese motivo la definición categórica de HTA y los distintos grados de severidad, tiene poca información útil sobre el riesgo absoluto de un individuo de desarrollar una enfermedad cardiovascular relacionada con la presión arterial [135(Nivel A, Clase I, Centros A)].**
- b. El diagnóstico y clasificación de HTA debe estar basado en el promedio de 2 a 3 tomas de PA en 2 o mas días.

Tabla 1. Clasificación de niveles de Presión Arterial [1] (Nivel C, Clase I, Centros A)

Categoría	Sistólica	Diastólica
Optima	< 120	< 80
Normal	120 - 129	80 - 84
Normal Alta	130 - 139	85 - 89
HTA grado 1 (leve)	140 - 159	90 - 99
HTA grado 2 (moderada)	160 - 179	100 - 109
HTA grado 3 (severa)	> = 180	> = 110
HTA sistólica aislada	> 140	< 90

Cuando la PAS y la PAD del individuo caen en diferentes categorías, la más alta se aplica. La HTA sistólica aislada también puede clasificarse en grados 1, 2 y 3 dependiendo del nivel de PAS. El JNC VII llama "prehipertensión" a las categorías normal y normal alta. [2] (Nivel C, Clase I, Centros A)

6. Riesgo cardiovascular global

Tabla 2. Estratificación de riesgo para cuantificar el pronóstico. [1]. (Nivel C, Clase I, Centros A)
PA en mmHg.

Otros Factores de riesgo o Enfermedades	Normal	Normal alta	Grado 1	Grado 2	Grado 3
Sin otros Factores de riesgo	Riesgo Promedio	Riesgo Promedio	Riesgo Bajo	R Moderado	R Alto
1 - 2 Factores de riesgo	Riesgo Bajo	Riesgo Bojo	R Moderado	R Moderado	R muy alto
3 o más FR, COB o Diabetes	R Moderado	R Alto	R Alto	R Alto	R muy alto
CCA	R Alto	R muy alto	R muy alto	R muy alto	R muy alto

- a. El significado de riesgo promedio, bajo, moderado, alto y muy alto, es riesgo absoluto de enfermedad cardiovascular a 10 años, habitual de la población general, < 15%, 15-20%, 20 - 30% y > 30% respectivamente. [1(Nivel C, Clase I, Centros A)]

Factores de riesgo usados para la estratificación:

- Niveles de PAS y PAD
- Edad > 55 a en hombres y > 65 a en mujeres
- Tabaquismo
- Dislipidemia: Colesterol > 250 mg%, LDL col > 155, HDL col < 40 mg% en hombres y 48 mg% en mujeres
- Historia familiar de enf CV prematura (< 55 años en hombres y 65 en mujeres)
- Obesidad abdominal (> 102 cm. en hombres y 88 cm. en la mujer)
- Frecuencia cardiaca > 89 en jóvenes y > 84 latidos por minuto en mayores de 60 años. [496 (Nivel C, Clase IIa, Centros A)]

- h. Proteína C reactiva ultrasensible: CDC y AHA sugieren la siguiente clasificación, < 1 mg/L riesgo bajo, entre 1-3 promedio y > 3 mg/L alto riesgo.[515 (Nivel C, Clase IIa, Centros A)]. En un trabajo posterior se demostró que el riesgo independiente comienza desde valores bajos como 0.5 mg/l [517 (Nivel A, Clase IIa, Centros A)].

Nota: se ha observado en un metanálisis reciente que el bajo peso con BMI < 20 también se asocia a peor pronóstico con RR de mortalidad total de 1.37 y RR de mortalidad cardiovascular de 1.45 [507 (Nivel B, Clase IIb, Centros A)]

Compromiso de órgano blanco:

- a. Hipertrofia ventricular izquierda (Sokolow-Lyon > 38 mm, ecocardiograma masa > 125 gr. /m2.)
- b. Engrosamiento de la Intima-media > 0.9 mm, presencia de placas.
- c. Aumento leve de creatinina plasmática (1.3 - 1.5 mg% hombres y 1.2 - 1.4 mg% mujeres)
- d. Microalbuminuria 20 - 200 mg%. Relación Albúmina-Creatinina > 22 mg/gr. en hombres o > de 31 mg/gr. en mujeres. Excreción de albúmina > 5 ug/min.

Diabetes Mellitus:

- a. Glucemia en ayunas > 126 mg%
- b. Glucemia postprandial > 198 mg%

Condiciones Clínicas asociadas:

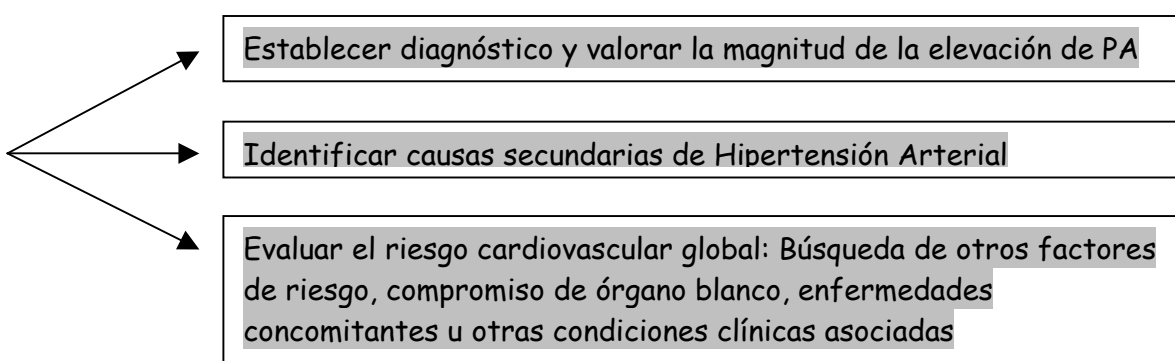
- a. Enfermedad cerebrovascular: ACV isquémico o hemorrágico, ataques isquémicos transitorios
- b. Enfermedad cardíaca: IAM, angina de pecho, Revascularización coronaria, Insuficiencia cardíaca
- c. Enfermedad renal: nefropatía diabética, Creatininemia > 1.5 mg% hombre y 1.4 mg% en mujeres o proteinuria > 300 mg/d
- d. Enfermedad vascular periférica
- e. Retinopatía avanzada: hemorragias o exudados, papiledema.

Especial consideración, por sus implicancias pronosticas [137 (Nivel A, Clase I, Centros A)], debe tomarse con los pacientes portadores de Sd. Metabólico, definido por la ATP III por la presencia de 3 o mas de los siguientes factores: [136 (Nivel C, Clase I, Centros A)]

- a. Obesidad abdominal (hombres > 102 cm. y mujeres >88)
- b. Triglicéridos > 150 mg/dl
- c. HDL col < 50 mg/dl en hombres o < 40 mg/dl en mujeres.
- d. Presión arterial > 135/85 mmHg.
- e. Glucemia > 110 mg/dl.

7. Evaluación Diagnóstica

Tres objetivos



Para lograr los objetivos se deben realizar:

- a. Mediciones de PA repetidas
- b. Historia médica
- c. Examen físico
- d. Estudios de laboratorio y de Diagnóstico por imágenes.

8. Control de PA:

Debido a que la PA tiene muchas variaciones, latido a latido, en el día, entre días e inclusive estacionales [13 (Nivel B, Clase IIa, Centros A)], el diagnóstico debe estar basado en múltiples mediciones de PA tomadas en varias ocasiones. Si la PA está ligeramente elevada las mediciones tienen que realizarse por varios meses, si la PA es marcadamente alta y/o el paciente tiene un alto riesgo CV global, se acortan los tiempos a semanas o días.

La PA puede medirse en el consultorio, domicilio (PA dom) o ambulatoria automática (MAPA). Cualquier forma de medir la PA debe ser interpretada como una medida estimativa de la "verdadera PA del individuo", que puede ser definida como aquella PA intrarterial media de periodos prolongados [417 (Nivel C, Clase IIa, Centros A)]

Adecuado control de PA en consultorio: [14 (Nivel C, Clase IIa, Centros A)] "El control de la PA es la base para el diagnóstico, tratamiento, epidemiología e investigación en HTA. A diario tomamos decisiones en base a mediciones de PA, por ello una lectura correcta de la PA es un prerrequisito indispensable, sin embargo, por distintos motivos no siempre es así". [424 (Nivel C, Clase I, Centros A)]

- a. Es necesario un tensiómetro en buenas condiciones, calibrado y validado. [425, 426 (Nivel A, Clase I, Centros A)] Los tensiómetros de mercurio son más certeros que los anaeroides, pero tienen el problema de la potencial toxicidad del mercurio. Los anaeroides deben ser chequeados cada seis meses, se considera aceptable una diferencia de menos de 3 mmHg. respecto del de mercurio, sin embargo en un estudio realizado el 58% de estos últimos se encontraba descalibrado. [429 (Nivel C, Clase I, Centros A)]
- b. Permita que permanezca sentado, cómodo, en una habitación silenciosa a temperatura confortable y varios minutos de reposo deben preceder al control de PA.
- c. Recuerde que la ansiedad puede aumentar la PA, circunstancia muy frecuente en las guardias de los hospitales y también en nuestros consultorios. No tomar decisiones terapéuticas cuando sospechamos que el paciente se encuentra bajo esas circunstancias.
- d. **Recomendamos tomar la PA en posición sentado** (prácticamente todos los estudios clínicos se hicieron utilizando esta posición). En determinadas circunstancias es necesario o debemos tomar la PA en otras posiciones por ejemplo acostado o parado. En cualquier forma, lo importante es que el brazo se encuentre a la altura del corazón y sostenido por el médico a la altura del codo (el paciente no debe hacer esfuerzo). Si la altura del brazo se encuentra por abajo del corazón nuestra medición será mayor que la real y viceversa.
- e. Tome por lo menos dos mediciones espaciadas por 1-2 minutos, realice otras mediciones si hay mucha diferencia entre ambas. Luego controle la FC (frecuencia cardiaca) durante 30 seg. La FC también tiene valor pronóstico independiente en los hipertensos [496 (Nivel B, Clase IIa, Centros A)]
- f. Use un manguito Standard de 12 cm. x 26 cm., pero tenga manguito mas grande 12 x 40 cm. y mas pequeño 12 x 18 cm., para brazos gordos o delgados respectivamente (recomendación de Sociedad Británica de HTA). Utilice el manguito pequeño para niños. La cámara debe cubrir

aproximadamente el 80% de la superficie del brazo. Si el manguito es angosto y corto la PA medida es mas alta que la real (cuff hypertension) y viceversa. En **obesos**, si no se dispone de manguito adecuado, conviene controlar la PA en el antebrazo sobre la arteria radial, ubicando la muñeca a la altura del corazón.

- g. El manguito debe estar a la altura del corazón independientemente de la posición del paciente. El centro de la cámara inflable debe estar sobre la arteria humeral, preferiblemente con la tubería hacia arriba y el borde inferior 2 o 3 cm. por encima del pliegue del codo.
- h. Utilizar las fases I y V de Korotkoff para identificar las PAS y PAD respectivamente.
- i. Debemos palpar la arteria radial mientras desinflamos el manguito. La estimación de la PAS por palpación es importante porque frecuentemente los ruidos de la fase I desaparecen mientras se va disminuyendo la presión y reaparecen con una presión mas baja (agujero auscultatorio). Como resultado de este fenómeno se puede subestimar la PAS. [424 (Nivel C, Clase I, Centros A)]
- j. Por primera vez mida la PA en ambos brazos por si hay diferencias significativas entre ambas (Enf. Vascular periférica).
- k. En **ancianos y diabéticos** medir PA luego de 2 min. en posición parado para descartar hipotensión ortostática.
- l. En **niños** hay que recordar que la variabilidad de PA es mayor. La PAS es más confiable porque tiene más reproducibilidad. Es necesario disponer de tres manguitos con dimensiones 4 x 13 cm., 8 x 18 cm. y adulto. Debe utilizarse el más ancho posible. En niños pequeños muchas veces no se ausculta el pulso por lo que debe utilizarse alguna otra técnica para control de PA (doppler, ultrasonido u oscilometría). En niños medir también presión en las piernas (coartación de aorta).
- m. En **ancianos** la variabilidad de PA es mayor. Aquellos con HTA sistólica aislada el estudio Syst-Eur demostró que la PAS medida convencionalmente con sistema auscultatorio es 20 mmHg mayor que aquella medida con MAPA, existiendo la posibilidad de un exceso terapéutico si nos guiamos solamente por PA de consultorio. En este grupo etáreo, es muy frecuente que padezcan disfunción autonómica (en MAPA se observan episodios hipotensivos e hipertensivos intercalados), hipotensión postural y postprandial. Tienen **pseudo hipertensión** aquellos pacientes con una alteración severa de la compliance arterial, de tal manera que la PA intrarterial es normal mientras que la PA por método auscultatorio se encuentra elevada. Para sospechar este diagnóstico debemos realizar la maniobra de Osler → Normalmente la arteria radial deja de palparse luego de inflar el manguito por encima de la PAS, cuando eso no ocurre es probable que el paciente tenga pseudo hipertensión. El diagnóstico se confirma midiendo PA intrarterial.
- n. En **pacientes embarazadas**, se utilizará la fase V, salvo que la PAD se ausculta hasta cero, en ese caso utilizaremos la fase IV.
- o. **Prueba ergométrica:** La HTA con el ejercicio es predictiva de futura HTA, mortalidad por IAM, desarrollo de hipertrofia VI. [427 (Nivel B, Clase IIb, Centros A)] La información adicional generada por la ergometría, no justifica su uso como rutina. Sin embargo si una ergometría se solicita por otro motivo, y existe una respuesta hipertensiva con PAS > 200 mmHg con una carga moderada, esta información pronostica no debe ser ignorada.
- p. **Errores del observador:**[428 (Nivel C, Clase IIa, Centros A)]
 - 1. Error sistemático intra e interobservador
 - 2. Preferencia a redondear el resultado en cero
 - 3. sesgo del observador mediante el cual este ajusta la PA para alcanzar lo que el o ella considera que debería ser la PA del paciente.
 - 4. El adecuado control de PA se toma como garantizado, sin embargo no se enseña a medir correctamente la PA en las universidades de medicina del país.

5. Para minimizar los errores del observador existe un tensiómetro con cero randomizado (Hawskley). Actualmente prácticamente no se lo usa.

PA domiciliaria:[15 (Nivel C, Clase I, Centros A)]

- a. No tiene efecto de guardapolvo.
- b. Es mas reproducible y predictiva de compromiso de órgano blanco que PA de consultorio.
- c. Puede mejorar la adherencia al tratamiento (Tr) [16, [509](#) (Nivel C, Clase IIa, Centros A)].
- d. Provee mayor información para tomar decisiones terapéuticas. Si existe mucha diferencia con la PA de consultorio, es preferible corregir el tratamiento basados en la información que brinda el MAPA. [425,497 (Nivel C, Clase IIb, Centros A)]
- e. Debe ser desaconsejada cuando provoca mucha ansiedad en los pacientes o induce auto modificación del Tr.
- f. El Dr. N. Kaplan [[509](#) (Nivel C, Clase IIa, Centros A)] sugiere que los nuevos trials de HTA se realicen utilizando monitores automáticos validados y PA domiciliaria.

Monitoreo ambulatorio de Presión Arterial (MAPA): *Se cree que este método diagnóstico, puede estimar mas certeramente la PA real de un individuo que la PA de consultorio. Provee un perfil de la PA de 24 Hs. En vez de confiar en la medición de PA aislada (en el consultorio), bajo circunstancias que por si mismas tienen influencia en la PA registrada. [424 (Nivel C, Clase IIa, Centros A)]* Puede utilizarse en algunas ocasiones para diagnóstico y otras para control de tratamiento. [417 (Nivel C, Clase IIa, Centros A)] La PA de consultorio, tiene un enorme valor principalmente desde el punto de vista poblacional, pero en algunas ocasiones provee una estimación pobre del riesgo individual del paciente (mala técnica de control de PA por el observador, HTA de guardapolvo o por la alta variabilidad de la PA del paciente) [418 (Nivel C, Clase IIa, Centros A)]

Tiene ventajas respecto del control convencional de PA en el consultorio, pero por supuesto no lo reemplaza.

- b. Es la única forma de medir la PA promedio de 24 Hs.
- c. Permite valorar el ritmo cicardiano de PA y el ascenso matutino de PA [425 (Nivel C, Clase IIa, Centros A)]
- d. Podemos medir la variabilidad de PA de corto y mediano plazo.
- e. Correlaciona mejor con daño de órgano blanco que la PA de consultorio [17 (Nivel A, Clase IIa, Centros A)].
- f. Predice mejor Eventos cardiovasculares [18, 418-419,425 (Nivel A, Clase I, Centros A)].
- g. Mide los cambios inducidos por el tratamiento, con mayor reproducibilidad [19 (Nivel B, Clase IIb, Centros C)].
- h. Valoramos la duración del efecto antihipertensivo de las drogas. [425 (Nivel C, Clase IIa, Centros A)]

Indicaciones de MAPA: [1 (Nivel C, Clase IIa, Centros A)]

- Para estratificar el riesgo del paciente (mayor predicción de morbi- mortalidad)
- Gran variabilidad de PA en diferentes consultas.
- Alta PA de consultorio con bajo riesgo cardiovascular global.
- Gran discrepancia entre PA domiciliaria y de consultorio (10% población general)[20]
- Sospecha de resistencia al tratamiento.
- Síntomas hipotensivos mientras recibe tratamiento con antihipertensivos.
- Disfunción autonómica.
- Control de Tr. en pacientes que requieren estricto control de PA (DBT, Nefropatía, insuficiencia cardiaca, portadores de aneurisma cerebral, preeclampsia, etc.)

La **PAS nocturna** tiene mayor predicción pronóstica que el resto de los parámetros. [418-419 (Nivel B, Clase IIb, Centros A)]

Se define **ritmo cicardiano** a la diferencia porcentual entre PAS sueño vs. vigilia. Es normal una caída nocturna de PAS de entre 10-20%. Si dicha diferencia es menor de 10% se denomina patrón "NON dippers", si la PAS nocturna es > que la diurna se denomina patrón de ritmo cicardiano invertido, finalmente si la caída de PA es > 20% se denomina patrón "hiperdipper". Tanto el patrón NON dipper, ritmo cicardiano invertido e hiperdipper se asocian con peor pronóstico y mayor compromiso de órgano blanco. [17 (Nivel B, Clase IIb, Centros A)]

Se considera una **variabilidad de PA** normal, cuando el desvió Standard de PAS, es menor que el 10% de la PAS de 24 hs. Se desconoce el significado clínico de la variabilidad de PA. [425 (Nivel C, Clase IIb, Centros A)] Un único estudio mostró una mayor frecuencia de hipertrofia de VI independiente de la PA [421]

El ascenso matutino (**morning surge**) se mide: PAS dos horas después de despertar - PAS de la hora de PA mas baja durante la noche, o PAS dos horas después de despertar - PAS de dos horas antes de despertarse. Se considera positivo un aumento mayor a 20% o de 55 mmHg.

Se asocia a mayor compromiso de órgano blanco y eventos cardiovasculares. [420 (Nivel B, Clase IIb, Centros A)]

Se dice que un paciente tiene **HTA de guardapolvo** cuando no tiene compromiso de órgano blanco, la PA de consultorio es reiteradamente elevada (>140/90 mmHg) y la PA domiciliaria o MAPA es normal. Se sabe que el tratamiento de los pacientes con HTA de guardapolvo no es efectivo para reducir la morbi-mortalidad a diferencia de los pacientes con HTA sostenida [422 (Nivel B, Clase IIb, Centros A)] Estos pacientes con el tiempo pueden desarrollar HTA sostenida por lo que requieren seguimiento a largo plazo. La prevalencia de este fenómeno es de aproximadamente 15%. Se llama "**Fenómeno de guardapolvo**" a aquellos pacientes verdaderamente hipertensos pero con PA elevada en consultorio y normal en domicilio. Lo opuesto a la HTA de guardapolvo se denomina **HTA enmascarada**, pacientes con PA normal en consultorio y elevada con los parámetros del MAPA. Estos pacientes tienen mayor riesgo RR 2.28 respecto de los verdaderamente normotensos.[423 (Nivel B, Clase IIa, Centros A)] La prevalencia de este fenómeno es de aproximadamente 10%. El diagnóstico se realiza por la presencia de PA domiciliaria reiteradamente elevada y PA de consultorio N. Se confirma con el MAPA.

Los pacientes con **HTA refractaria al tratamiento** en consultorio pero con PA por MAPA normal, tienen mejor pronóstico que los refractarios por ambos métodos.[423 (Nivel B, Clase IIa, Centros A)]

Tabla 3. Límites de PA a partir de los cuales se define Hipertensión Arterial con los diferentes tipos de medición.[1]

	PAS	PAD
PA consultorio	140	90
PA domiciliaria	135	85
MAPA 24 Hs	130	80
MAPA Diurna	135	85
MAPA Nocturna	120	75
Ritmo cicardiano	10-20 %	

9. Historia Clínica:

Interrogatorio:

- a. Duración y niveles previos de PA.
- b. Síntomas sugestivos de HTA secundaria (HTA 2°).
- c. Estilo de vida (tipo de dieta, consumo de sal, alcohol, tabaquismo, ejercicio físico, ganancia de peso, etc.).
- d. Historia o síntomas actuales de coronariopatía, insuficiencia cardiaca, enf. cerebrovascular, enf. Vascular periférica, enf. Renal, diabetes (DBT), gota, dislipidemia, broncospasma, otras enfermedades significativas y drogas utilizadas para las mismas.
- e. Tratamiento antihipertensivo previo, sus resultados y efectos adversos.
- f. Factores personales, familiares o ambientales que pueden influenciar la PA, el riesgo CV o la respuesta al Tr

Examen físico:

- a. **Control de PA** (ver adecuado control de PA), si existiera diferencias de mas de 5 mmHg entre la 1° y 2° toma se debe repetir la medición hasta que la diferencia sea menor a ese valor.
- b. **Pesar el paciente, medir la circunferencia de la cintura** y la altura, finalmente realizar cálculo de índice de masa corporal ($IMC = \text{peso}/\text{altura}^2$).
- c. **Signos que sugieren HTA 2°**, características de Síndrome de Cushing, Signos de neurofibromatosis, riñones agrandados (poliquistosis), soplos abdominales (HTA renovascular), soplos en tórax (coartación Ao, insuficiencia Ao), disminución de pulsos periféricos (coartación de aorta).
- d. **Signos de compromiso de órgano blanco:** soplos vasculares carotídeos, retinopatía, signos de insuficiencia cardiaca, falta de pulsos periféricos con signos de isquemia.

10. Estudios complementarios:

Laboratorio y diagnóstico por imágenes: Los estudios deben progresar desde los más simples a los complejos. No es necesario realizar toda la batería de estudios a todos los pacientes hipertensos.

Como regla general puede decirse que cuanto mas joven el paciente, mas alta la PA y mas rápido el desarrollo de HTA, mas completa será la investigación (principalmente estudio de HTA 2°).[1]

- a. Rutina: glucemia, Colesterol total y hdl, triglicéridos, ac. úrico, creatininemia, ionograma plasmático, hemograma, Orina completa, ECG, Rx de tórax.
- b. Tests Recomendados (según la disponibilidad): Ecocardiograma bidimensional y doppler con determinación de masa de VI, Microalbuminuria, proteinuria cuantitativa, Fondo de ojo.
- c. Evaluación extendida (Especialistas y solo para determinados pacientes): Tests de función cerebral, cardiacos o renales. Ecocarotideo con determinación del espesor miointimal y detección de placas ATS. Búsqueda de HTA 2° (renina, aldosterona, corticosteroides, catecolaminas, arteriografía renal, TC de glándula suprarrenal, RM cerebro). Proteína C reactiva ultrasensible. Solo para pacientes con riesgo cardiovascular intermedio, que no se encuentren cursando cuadro infeccioso o inflamatorio agudo [514, 515 (Nivel A, Clase IIa, Centros A)]. Existen autores que opinan en contra de la generalización de este examen. [516 (Nivel B, Clase IIb, Centros A)]

11. Causas de HTA:

Causas Identificables de HTA

Apnea del Sueño

Causas inducidas o relacionadas con fármacos (drogas y medicamentos)

Enfermedad Renal Crónica

Insuficiencia renal aguda

Aldosteronismo Primario

Enfermedad Renovascular

Corticoterapia crónica y Síndrome de Cushing

Feocromocitoma

Coartación de Aorta

Enfermedad Tiroidea o Paratiroidea

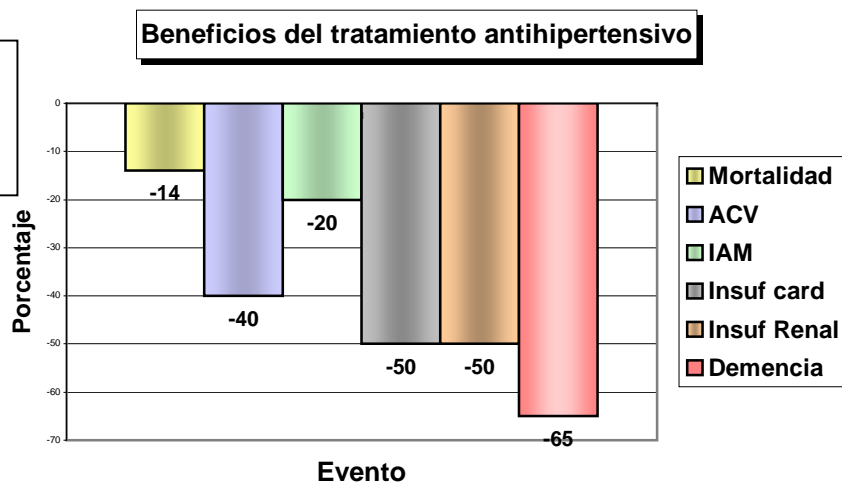
Alcoholismo crónico

Obesidad

Ansiedad y Stress

12. TRATAMIENTO

Fig 1. Disminución porcentual de eventos a 5 años con Tr. antihipertensivo

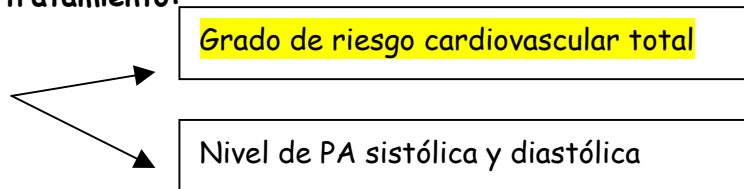


El tratamiento antihipertensivo se ha asociado con disminuciones significativas de eventos CV[21 (Nivel A, Clase I, Centros A)]. El beneficio del tratamiento antihipertensivo guarda una relación directa con el riesgo basal del individuo. [135 (Nivel A, Clase I, Centros A)] A modo de ejemplo se puede decir que reducir 12 mmHg de PAS en pacientes con otros factores de riesgo, significa salvar una vida de cada 11 pacientes tratados/10 a. Si existe compromiso de órgano blanco o evento previo es necesario tratar solo 9 pacientes para salvar una vida/10a [22 (Nivel A, Clase I, Centros A)]. No se observa un beneficio tan marcado en aquellos pacientes que solo padecen de HTA como factor de riesgo y no tienen compromiso de órgano blanco y/o padecieron algún evento cardiovascular.

Grado de control y tratamiento: De acuerdo a las estadísticas que se dispone de varias partes del mundo e inclusive de la Argentina, el adecuado control de la PA sigue siendo muy bajo (34% en USA y aproximadamente 13% en nuestro país)[2 (Nivel A, Clase I, Centros A)], lo que da pie para trabajar fuertemente para mejorar estos números que indudablemente si se logra este objetivo, se traducirá en disminución de la carga de la enfermedad cardiovascular.

Quando iniciar tratamiento:

Depende de:



El grado de riesgo cardiovascular global es más importante que el nivel de PA [1 (Nivel A, Clase I, Centros A)]. A mayor riesgo cardiovascular o PA, más rápido iniciamos tratamiento y viceversa. Por ejemplo se observó beneficio del tratamiento antihipertensivo en pacientes normotensos con alto riesgo cardiovascular basal, en pacientes con accidente isquémico transitorio [24-432 (Nivel A, Clase I, Centros A)], con alto riesgo coronario [25 (Nivel A, Clase I, Centros A)] y en diabéticos [26 (Nivel B, Clase IIa, Centros A)].

Recomendaciones del Dr. Alberto Zanchetti [492 (Nivel C, Clase IIa, Centros A)]

- a. Iniciar el tratamiento basados solamente en el riesgo cardiovascular absoluto, lleva a que solo se trate a personas de edad avanzada (por ejemplo una mujer joven, debido a su bajo riesgo absoluto, nunca necesitaría tratamiento). En estos casos se recomienda tener en cuenta el riesgo relativo y calcular la cantidad de años expuesto a ese riesgo
- b. En pacientes diabéticos, renales o con gran compromiso de órgano blanco, es muy difícil normalizar la PA, de lograrlo los pacientes persisten con alto riesgo cardiovascular como fue demostrado por los estudios HOT y HDFP [493,494 (Nivel B, Clase IIa, Centros A)]. Se recomienda iniciar tratamiento antihipertensivo tempranamente cuando la PA se encuentre dentro de rango normal alto (130-139 PAS y 80-89 mmHg PAD), especialmente en este grupo de pacientes de alto riesgo.

Objetivos del tratamiento:

El objetivo primario del tratamiento del paciente hipertenso **NO se limita solamente a disminuir la PA sino en alcanzar la máxima reducción del riesgo cardiovascular**. Esto requiere el tratamiento de **TODOS** los factores reversibles identificados (tabaquismo, dislipidemia, diabetes, etc.), el manejo apropiado de las condiciones clínicas asociadas, además del tratamiento de la hipertensión arterial. [435 (Nivel B, Clase I, Centros A)]. Como ejemplo podemos decir que un paciente que tiene un riesgo CV a 10 años de 29%, el tratamiento antihipertensivo lo disminuye a 22% y el tratamiento con estatinas a 20%, pero el tratamiento combinado a 15%. [490,491 (Nivel C, Clase I, Centros A)]

Cambios en el estilo de vida:

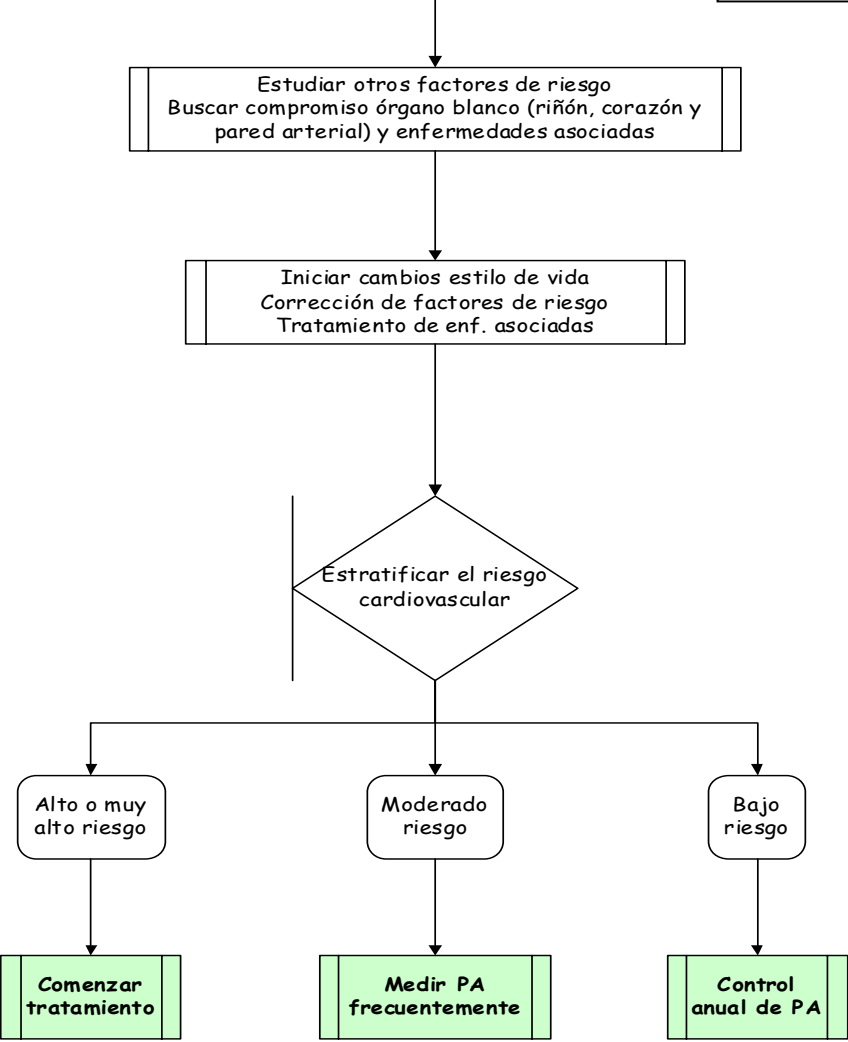
Deben ser instituidos a **todos** los pacientes **inclusive los que requieren tratamiento farmacológico**.

- a. **Interrumpir tabaquismo:** es la medida más importante para prevenir enfermedad cardiovascular y no cardiovascular [32 (Nivel B, Clase I, Centros A)], a pesar de que el cese de la adicción no disminuye la PA [33 (Nivel B, Clase IIa, Centros A)].
- b. **Disminuir de peso:** El exceso de peso predispone a HTA [34 (Nivel B, Clase IIa, Centros A)]. La obesidad abdominal es especialmente perniciosa por su comprobada tendencia a asociarse con eventos cardiovasculares. La reducción de peso disminuye la PA y tiene efectos beneficiosos sobre otros factores de riesgo como la resistencia a la insulina, DBT, dislipidemia e hipertrofia de VI. Objetivo de peso es conseguir un índice de masa corporal lo más bajo posible, idealmente entre 20-25 Kg. /m² y una disminución del perímetro de cintura a menos de 88 cm. en las mujeres y 102 cm. en los hombres.

- c. **Reducir el exceso de ingesta alcohólica:** Ingerir alcohol en dosis bajas parece tener algunos efectos beneficiosos. Sin embargo con un consumo mayor, existe una relación lineal entre la cantidad de alcohol y PA. [35 (Nivel B, Clase IIa, Centros A)]. El alcoholismo se asocia a alto riesgo de ACV[36] y atenúa el efecto de los antihipertensivos.[37]. "El alcohol es un arma de doble filo", por ello en general no debemos recomendarlo, sin embargo aquellos pacientes que lo consumen habitualmente les sugeriremos una ingesta menor a 20-30 gr. /día en el hombre y 10-20 gr. /d en la mujer.
- d. **Ejercicio físico:** A los pacientes sedentarios se les debe recomendar ejercicio físico como ser caminata de 30 a 45 minutos tres o cuatro veces por semana, este pequeño esfuerzo disminuye la PAS entre 4-8 mmHg.[38 (Nivel B, Clase IIa, Centros A)]. El levantamiento de pesas aumenta la PA por lo que debe desaconsejarse. En aquellos pacientes con PA aun no controlada o con HTA severa debe evitarse el ejercicio competitivo hasta lograr un mejor control de PA.[1 (Nivel C, Clase IIa, Centros A)]
- e. **Reducir la ingesta de sal:** La combinación de alto contenido de sodio y bajo en Potasio en la dieta se asocia a mayor prevalencia de HTA[39 (Nivel A, Clase I, Centros A)], reducir la ingesta de sodio a 80-100 meq/d puede reducir la PAS entre 4-6 mmHg[40 (Nivel A, Clase I, Centros A)]. La ingesta de frutas, vegetales, pescado, disminución del consumo de grasas saturadas y colesterol tiene efectos beneficiosos sobre otros factores de riesgo además de bajar la PA. DASH[41 (Nivel A, Clase I, Centros A)]. El efecto antihipertensivo es superior al de algunos medicamentos.
- f. **Incrementar la ingesta de frutas y verduras, disminuir la ingesta de grasas saturadas y las grasas totales.**[41 (Nivel A, Clase I, Centros A)]
- g. **Educación basada en el auto control de PA** [513 (Nivel B, Clase IIb, Centros A)] y otorgamiento del poder al paciente para cierto manejo del tratamiento.[512 (Nivel B, Clase IIb, Centros A)]

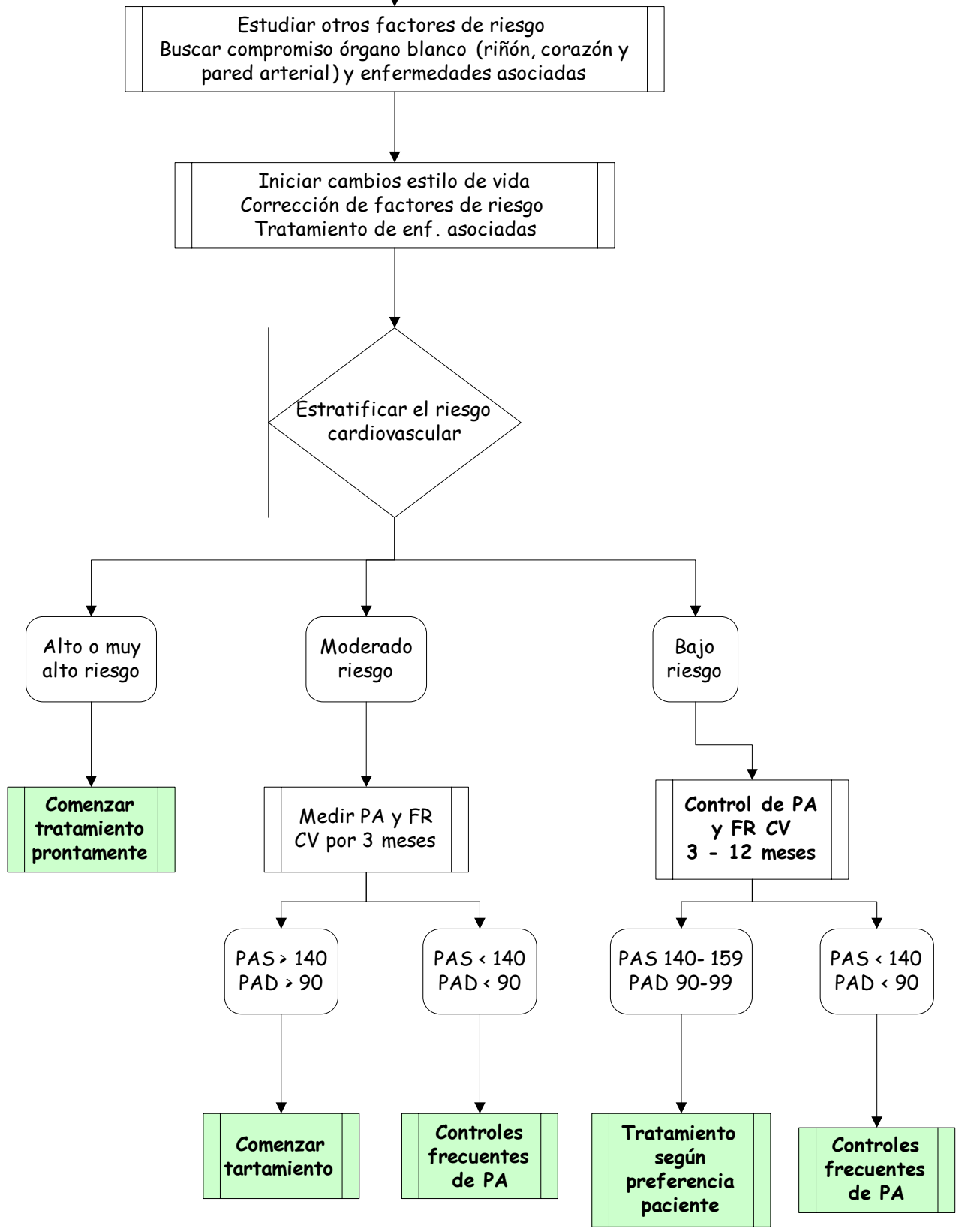
HTA normal alta
PAS 130-139 Y PAD 85-89

Fig. 2: Manejo de HTA normal-alta



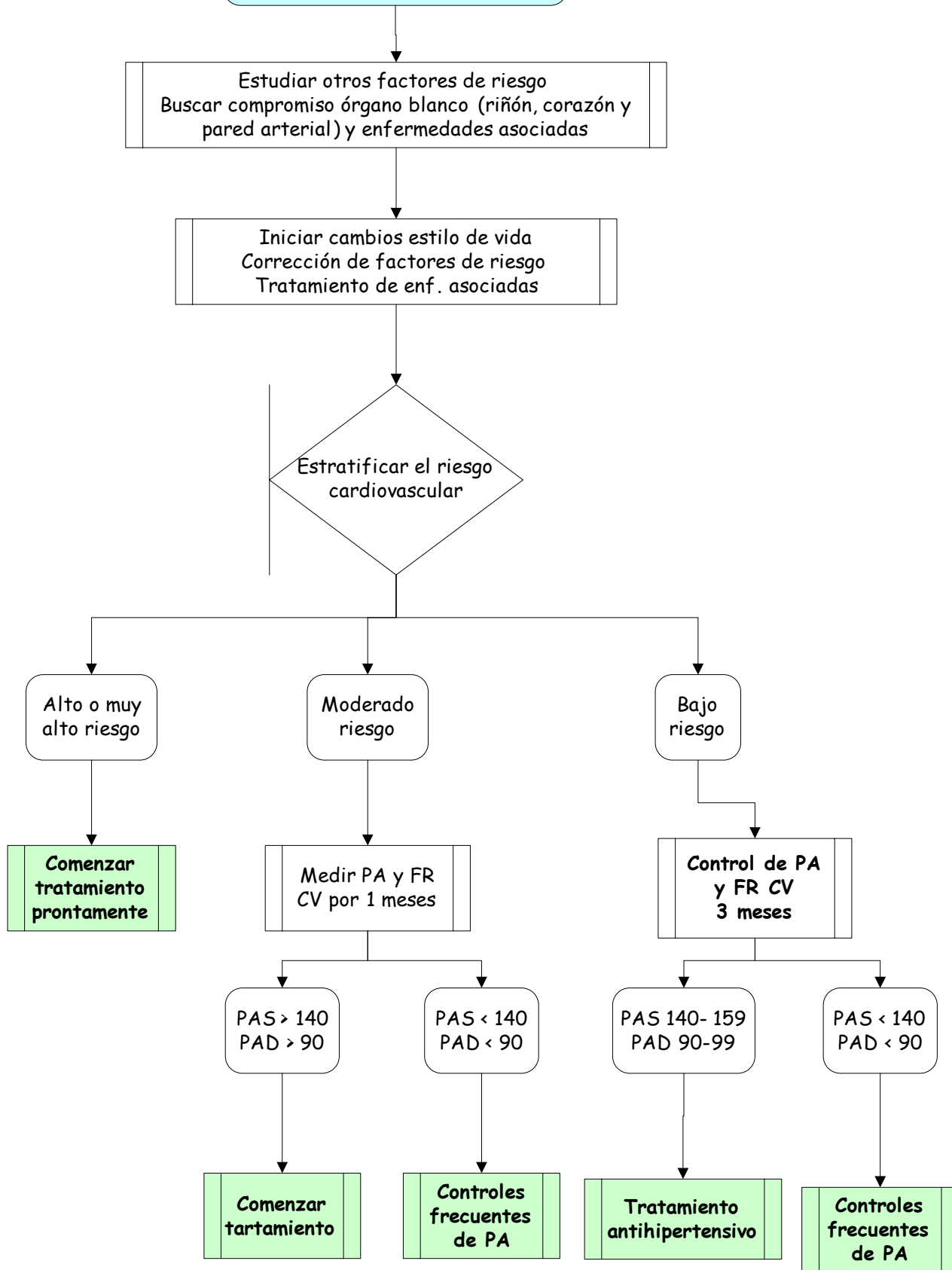
HTA Grado 1
PAS 140-159 Y PAD 90-99

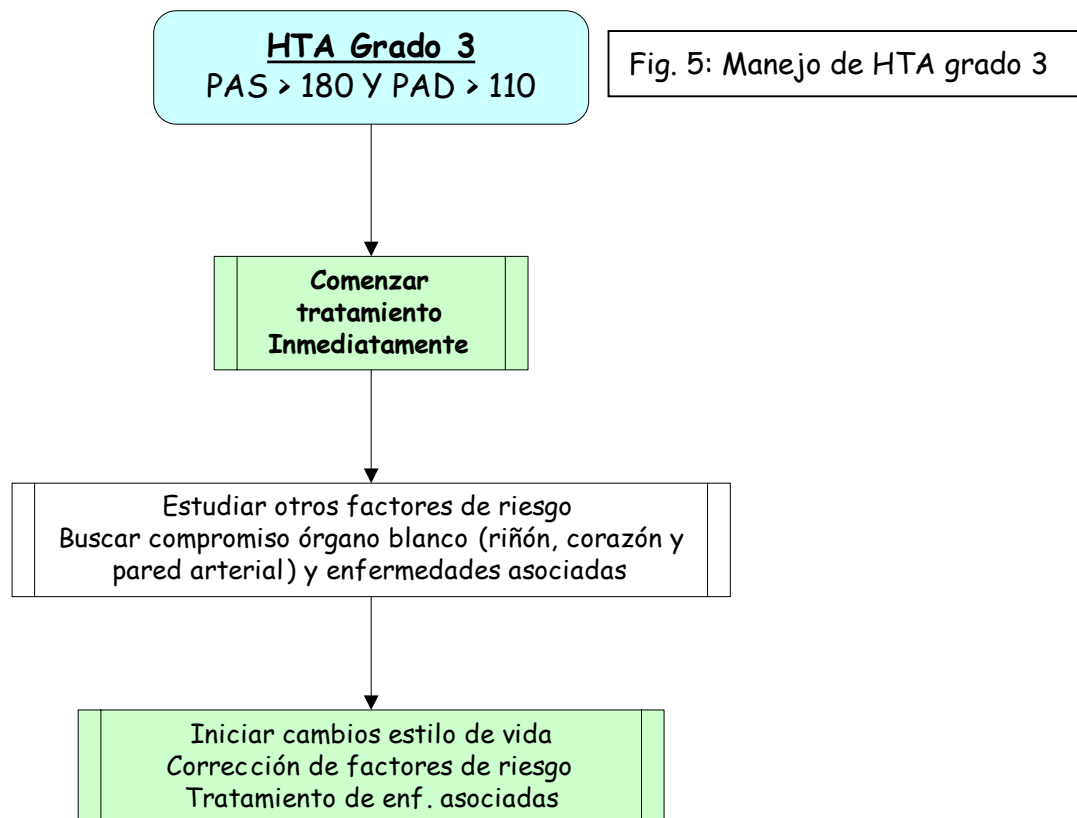
Fig. 3: Manejo de HTA Grado 1



HTA Grado 2
PAS 160-179 Y PAD 100-109

Fig. 4: Manejo de HTA Grado 2





Tratamiento farmacológico:

1. El tratamiento antihipertensivo resultó en una **reducción de la mortalidad cardiovascular (21%) y total (14%)** tanto en la HTA sisto-diastólica como en la sistólica aislada.[42 (Nivel A, Clase I, Centros A)]
2. Con respecto a la mortalidad por causas específicas reduce **ACV fatal (45%)** pero no significativamente la **enfermedad coronaria (11%)**, salvo en los pacientes de edad avanzada en donde redujo en 26%. [43 (Nivel A, Clase I, Centros A)]
3. La reducción de eventos fue similar en los estudios cuya droga principal fueron los diuréticos (DIU), los inhibidores de la enzima convertidora (IECA) o Bloqueantes cálcicos (B Ca). Lo que apoya la conclusión de que **los beneficios del Tr. Antihipertensivo dependen principalmente del grado de reducción de la PA independientemente de alguna de las drogas mencionadas previamente.** [46, 436, 509 (Nivel A, Clase I, Centros A)] Dentro de las drogas utilizadas frecuentemente, el atenolol es la única cuyos beneficios parecerían inferiores. [509, 49(Nivel C, Clase IIa, Centros A)]
4. En lo posible hay que utilizar drogas que sean efectivas las 24 Hs. con una sola dosis.
5. Debido a que el riesgo basal de eventos es mucho mayor en hombres que en mujeres los efectos protectores del tratamiento siguen la misma dirección.[47 (Nivel A, Clase I, Centros A)]
6. Los **Bloqueantes de la Angiotensina II (B AII)** candesartan, irbersartan y losartan demostraron mayor protección contra **ACV en ancianos**[48 (Nivel A, Clase I, Centros A)] , con hipertrofia VI [49 (Nivel A, Clase I, Centros A)] y mayor nefroprotección en diabéticos tipo II con nefropatía [50-52 (Nivel A, Clase I, Centros A)].
7. Los **bloqueantes cálcicos** comparados con principalmente diuréticos y IECA [470,471 (Nivel A, Clase IIa, Centros A)] tuvieron ligera tendencia a mejor protección contra **ACV** pero significativamente peor para Insuficiencia cardiaca.[45 (Nivel A, Clase I, Centros A)]

8. Los **IECA** comparados con BB y Diuréticos proveyeron ligera **menor protección contra ACV e insuficiencia cardiaca** [45,46 (Nivel A, Clase I, Centros A)], comparados con amlodipina no hay diferencias significativas en puntos primarios, pero los IECA tienen menos frecuencia de IC nueva DBT pero mayor incidencia de ACV, hemorragia gastrointestinal, angioedema y mayor rapidez de deterioro de función renal.[470,471 (Nivel A, Clase IIa, Centros A)].
9. Los **IECA** tienen como efectos secundarios además de la tós, angioedema. Este último es potencialmente fatal, ocurre con una incidencia de aproximadamente 0.4% en 5 años. Aparece desde pocas horas hasta 8 años de ingesta continua de esta medicación e inclusive puede ocurrir hasta 10 meses luego de suspender el mismo.[470,471 (Nivel A, Clase IIa, Centros A)]
10. Los **α-Bloqueantes** fueron interrumpidos prematuramente del estudio ALLHAT[46 (Nivel A, Clase I, Centros A)] por mayor incidencia de Insuficiencia Cardiaca comparada con clortalidona.
11. **Hipertrofia de ventrículo izquierdo (HVI)**. La presencia de HVI tanto por ECG o ECO implica un mayor riesgo de eventos CV (OR 3) [53 (Nivel A, Clase I, Centros A)]. La regresión de dicha hipertrofia se acompañó de disminución de eventos CV [49,53 (Nivel B, Clase IIa, Centros A)] y un aumento de esta se asocia con peor pronóstico [53]. Los IECA o B AII son muy efectivos para reducir la HVI [49,54 (Nivel B, Clase IIa, Centros A)]. Los B Bloqueantes serían menos efectivos que estas drogas [49 (Nivel A, Clase IIa, Centros A)].
12. **Pared arterial y aterosclerosis**: Por múltiples estudios los B Ca demostraron efecto beneficioso sobre la pared arterial (grosor íntima media y placa aterosclerótica).
13. **Función Renal**: En pacientes diabéticos con nefropatía, la disfunción renal puede ser demorada y la proteinuria disminuida con tratamiento intensivo especialmente con IECA y el agregado de B AII[50, 51 (Nivel A, Clase I, Centros A)]. En nefropatía NO diabética los IECA parecen ser mas efectivos que los B Bloqueantes[55 (Nivel A, Clase I, Centros A)] y B Cálculos[56 (Nivel A, Clase I, Centros A)]. En el estudio ALLHAT la disminución del filtrado glomerular al final del estudio fue significativamente mayor en pacientes aleatorizados a lisinopril vs amlodipina. [470,471 (Nivel A, Clase IIa, Centros A)]. En metanálisis reciente, indica que los IECA y B AII tienen un efecto protector leve independiente de la PA (la disminución de la PA explica la mayor parte del efecto protector)[510 (Nivel B, Clase IIa, Centros A)]
14. **Incidencia de nueva DBT tipo II**: Los IECA, B Ca y B AII tuvieron menor frecuencia de nueva que los Diu y B Bloqueantes.[30, 49, 57, 436 (Nivel B, Clase IIa, Centros A)]. Un bloqueante de la A II (valsartán) y IECA (lisinopril) tuvieron menor incidencia de DBT que la amlodipina [436, 470, 471 (Nivel B, Clase IIa, Centros A)] El estudio DREAM realizado en pacientes con glucemia en ayunas alterada y/o curva de tolerancia a la glucosa anormal, mostró un efecto neutro del ramipril vs placebo respecto de prevención de nueva diabetes, pero una mayor frecuencia (16%) de regresión a glucemias normales. luego de tres años de tratamiento..[463,464] Se puede decir que los IECA y probablemente los B AII tienen un efecto favorable, aunque muy débil sobre el metabolismo de los hidratos de carbono.

Estrategias de Tratamiento:

La **PA debe bajar gradualmente** y el objetivo de nivel de PA debe conseguirse en semanas a meses (NO en horas). Lo opuesto (bajar muy lentamente la PA mas de 6 meses) tampoco es bueno. El estudio VALUE nos mostró que una menor PA en los primeros 6 meses de tratamiento significó una diferencia significativa en los puntos finales estudiados. [505 (Nivel A, Clase IIa, Centros A)]

Es indistinto comenzar con dosis bajas de un solo medicamento o dosis bajas de una combinación de drogas. Una gran proporción de los pacientes requerirá combinación de medicamentos para lograr el objetivo de PA, especialmente si padecen de HTA grados 2 o 3[27 (Nivel A, Clase I, Centros A)]. El JNC VII sugiere que puede comenzarse con una **combinación de drogas** si la PAS basal del individuo se encuentra a mas de 20 mmHg y la PAD a mas de 10 mmHg del objetivo terapéutico, también puede

iniciarse el tratamiento con combinación de drogas en pacientes diabéticos con nefropatía, ya que el promedio de utilización de drogas fue de 3,5 [49 (Nivel A, Clase I, Centros A)] y 4 [50 (Nivel A, Clase I, Centros A)] en estos pacientes.

A pesar de que se sabe que la mayoría de los pacientes requerirá dos o más drogas para lograr normotensión, los médicos en general, son reacios a indicar más de un medicamento y esto contribuye al inadecuado control de la HTA. [482 (Nivel C, Clase IIa, Centros A)]

Los siguientes grupos farmacológicos son de primera elección para el tratamiento inicial de la HTA.

- c. Diuréticos
- d. IECA
- e. B AII
- f. B cálcicos dihidropiridínicos y no hidropiridínicos de acción prolongada

Elección de las drogas antihipertensivas:

El comité de HTA de la FAC recomienda la selección individualizada de los antihipertensivos basados en las características clínicas (indicaciones y/o contraindicaciones) y socio-económicas particulares del paciente que estamos tratando.

Independientemente de lo anterior, se recuerda que los principales beneficios del tratamiento antihipertensivo están dados principalmente por la disminución de la PA en sí misma y no tanto por el tipo de antihipertensivo utilizado [Trialistas 22,44,46,475 (Nivel A, Clase I, Centros A)] y que a nivel poblacional un muy bajo porcentaje de los hipertensos se encuentra bien tratado y controlado (8% [465 (Nivel A, Clase IIa, Centros A)], por lo que sería mucho más enriquecedor discutir como aumentar la proporción de pacientes adecuadamente controlados que el tipo de medicación que utilizaremos [511 (Nivel C, Clase I, Centros A)]. En este punto corresponde realizar una aclaración con respecto de el uso de ATENOLOL, METOPROLOL (BETA 1 selectivos) y PROPANOLOL (no selectivo), puesto que en cuatro metanálisis recientes se observó que en pacientes mayores a 60 años, no son mejores que el placebo para disminuir la morbi-mortalidad y en este grupo etáreo tienen un 13% mayor mortalidad que otras drogas antihipertensivas. [139 (Nivel A, Clase IIa, Centros A)].

En el estudio ASCOT-BPLA [476 (Nivel A, Clase I, Centros A)] la mortalidad por cualquier causa fue menor en el tratamiento basado en amlodipina + perindopril vs. tratamiento con atenolol + tiazida independientemente de si eran mayores o menores de 60 años..

El atenolol es menos efectivo que los diuréticos para normalizar la PA como monoterapia 66% vs. 33%. [477 (Nivel B, Clase IIa, Centros A)]

Se observa además una menor tolerancia que los diuréticos e IECA [474 (Nivel B, Clase IIa, Centros A)]

La costo-efectividad del tratamiento de los BB mayor que el de los Diu y otras drogas antihipertensivas [guías NICE][506].

La frecuencia de nueva DBT es mayor con BB que con nuevas drogas, por ejemplo IECA, B AII y B Ca (ASCOT-BPLA, LIFE, ALPINE, VALUE). En estudio ALPINE (candesartan + felodipina vs ATE + HCT) se ha calculado que es necesario tratar 28 pacientes en un año para prevenir una diabetes.[478 (Nivel B, Clase IIa, Centros A)].

El Dr. F. Messerli [477 (Nivel C, Clase IIb, Centros A)] inclusive sugiere que estos medicamentos deberían estar contraindicados en este grupo etáreo.

En personas menores a 60 años, las diferencias con otras drogas no es tan contundente [439, 139, 440, 473, 474 (Nivel B, Clase IIa, Centros A)].

Las razones que se esgrimen para justificar el menor efecto preventivo son: a) alta incidencia de nueva diabetes y otros efectos metabólicos desfavorables b) falla en disminuir PA intrarterial de grandes arterias vs las periféricas [estudio CAFE 473 (Nivel B, Clase IIa, Centros A)].

Los nuevos BB como **carvedilol**, prometen ser útiles para el tratamiento de la HTA porque tienen muchas ventajas comparados con los viejos respecto de excreción urinaria de albúmina, antioxidantes[481(Nivel B, Clase IIa, Centros A)], antiinflamatorio vascular, menor frecuencia de ACV [(480 COMET(Nivel A, Clase IIa, Centros A)] y efectos metabólicos sobre la glucemia. [461 GEMINI (Nivel A, Clase IIa, Centros A)] Sin embargo, a pesar de la enorme experiencia del beneficio para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca, **no existen tantos estudios sobre la utilidad de estos en HTA.**

Como conclusión: tenemos un grupo de medicamentos que no son tan beneficiosos (a diferencia de otros) en personas mayores de edad y teniendo en cuenta que en este grupo poblacional se encuentra la mayoría de los hipertensos, justifica la decisión de que **estos fármacos no deberían utilizarse como primera elección para iniciar el tratamiento de la HTA en personas mayores de 60 años, salvo que estos estén especialmente indicados por enfermedad concomitante (angina de pecho, postIAM, insuficiencia cardiaca, algunas arritmias, etc.).**

Esta recomendación NO implica que sea necesario cambiar el tratamiento de los pacientes que ya reciben BB y tienen buena respuesta de descenso de PA y tolerancia.

Además se debe aclarar que este punto es controvertido, hay varios autores que defienden la persistencia de estos fármacos como primera línea para el tratamiento de la HTA. [495 (Nivel C, Clase IIb, Centros A)]

Indicaciones de B Bloqueantes como primera línea: [438 (Nivel C, Clase IIb, Centros A)]

- HTA + Angina inestable, post IAM, insuficiencia cardiaca, arritmia ventricular frecuente
- mujer joven que puede embarazarse.
- Intolerancia o contraindicación de IECA o B AII.
- Pacientes con evidencia clínica de aumento del tono simpático.

Tratamiento de situaciones especiales:

Tabla 6. Recomendaciones especiales de medicamentos (verde recomendado, con los estudios que los avalan)

Situación Clínica	Grupo farmacológico recomendado					
	Diu	BB	IECA	B AII	B Ca	B Aldost
Insuficiencia Cardiaca	ACA-AHA	MERIT-HF CIBIS COPERNICUS	SAVE TRACE AIRE	VAL HEFT		RALES
Post IAM		BHAT CAPRICORN	SAVE			EPHESUS
Enfermedad coronaria alto riesgo	ALLHAT		ALLHAT HOPE ANBP2 EUROPA S.YUSUF	LIFE	ALLHAT CAMELOT	
Diabetes	ALLHAT NKF-ADA	UKPDS	HOPE	NKF-ADA LIFE	HOT	
Insuficiencia renal crónica			NFK CAPTOPRIL REIN AASK	IDNT IRMA RENAAL COOPERATE		
Prevención secundaria de ACV	PROGRESS PATS		PROGRESS			

Referencias bibliográficas: ACC/AHA Heart failure[60], MERIT-HF[61], COPERNICUS[62], CIBIS[63], SOLVD[64], AIRE[65], TRACE[66], ValHEFT[67], RALES[68], ACC/AHA Post IAM Guidelines[69], BHAT[70], SAVE[71], CAPRICORN[72], EPHESUS[25, 73], ALLHAT[30, 46, 74], ANBP2[75], LIFE[49], CONVINCENCE[76], NKF-ADA Guideline[77, 78], UKPDS[28], CAPTOPRIL TRIAL[79], RENAAL[50], IDNT[51], REIN[80], AASK[55], PROGRESS[24-432]. CAMELOT [442], EUROPA [462] S. YUSUF [443] (Nivel A, Clase I, Centros A)

Tabla 7. Indicaciones y contraindicaciones de las principales clases de antihipertensivos

Clase	Favorecen el uso	Contraindicaciones	
		Indiscutidas	Posibles
Tiazidas	Insuficiencia cardiaca Ancianos HTA sistólica aislada Osteoporosis	Gota Hiponatremia	Embarazo
Diuréticos de ASA	Insuficiencia renal Insuficiencia cardiaca		Gota
Espironolactona	Insuficiencia cardiaca Post IAM	IRC Hiperkalemia	
B Bloqueantes	Angina de pecho Post IAM Insuficiencia cardiaca Embarazo Tirotoxicosis Temblor esencial HTA perioperatoria Taquiarritmias Migraña	Asma EPOC Bloqueo AV 2° o 3°	Enf. Vascular perif Intolerancia glucosa Atletas
B Ca (Dihidropiridinas)	Ancianos HTA sistólica aislada Angina de pecho enf.vasc periférica Aterosclerosis carótida Sd. Rainaud Embarazo		Taquiarritmias Insuficiencia cardiaca
B Ca (Verapamil, Diltiazem)	Angina de pecho Aterosclerosis carótida Taquicardia supraventricular	Bloqueo AV 2° o 3° Insuficiencia cardiaca	
IECA	Insuficiencia cardiaca Disfunción de VI Post IAM Nefropatía NO DBT Nefropatía DBT tipo I Proteinuria	Embarazo Hiperkalemia Estenosis renovascular bilateral severa Angioedema	
B AII	Nefropatía DBT tipo II Microalbuminuria DBT Proteinuria Hipertrofia VI Tos por IECA	Embarazo Hiperkalemia Estenosis renovascular bilateral severa	
B alfa	Adenoma prostático Hiperlipidemia	Hipotensión ortostática	Insuficiencia cardiaca

Es preferible utilizar drogas con **vida media larga**, con efectividad con una dosis diaria.
Idealmente **aumentar dosis o agregar nuevo medicamento con 4 semanas de diferencia**.

Antes de iniciar un tratamiento **preguntar por efectos secundarios ocurridos en tratamientos previos**, ya que muchos de esos efectos adversos se repiten dentro del grupo farmacológico.

Énfasis en la identificación de la primera droga a elegir NO tiene sentido ya que la mayoría de los pacientes requerirá mas de una medicación para lograr los objetivos. [27 (Nivel A, Clase I, Centros A)] En el estudio ALLHAT solo el 30% controló su PA con monoterapia y el 30% requirió más de 3 drogas para normalizar la PA. [46 (Nivel A, Clase I, Centros A)]

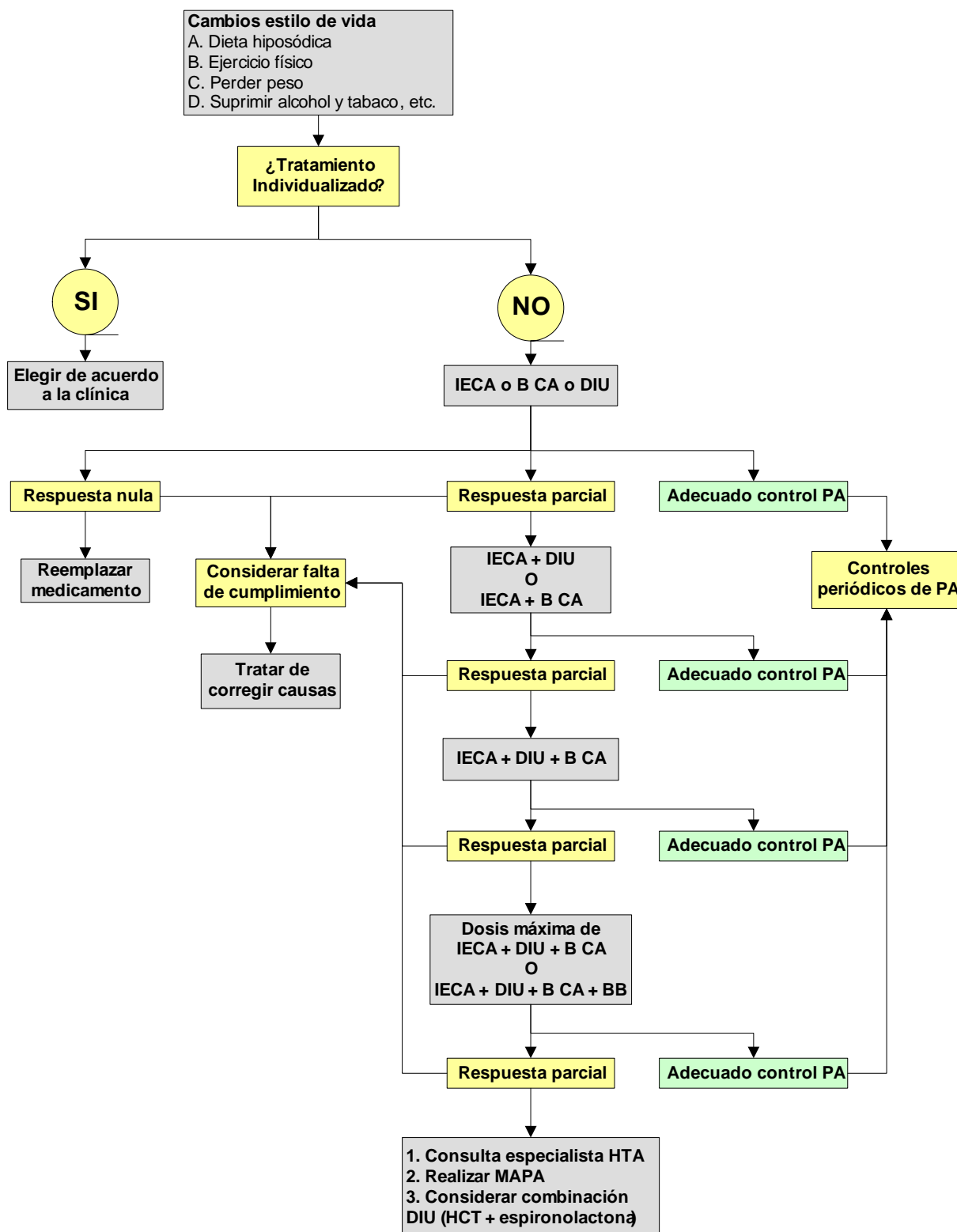
Dentro de los grupos farmacológicos disponibles (Diu, B Bloqueante, IECA, B Cálculo, α -Bloqueantes y B AII) elegir de acuerdo:

- a. Experiencia del paciente favorable o desfavorable.
- b. El costo de la medicación.
- c. Perfil de riesgo cardiovascular.
- d. Presencia de compromiso de órgano blanco, enf. CV, enf. Renal y DBT.
- e. Presencia de otras enfermedades coexistentes.
- f. Interacciones medicamentosas con drogas utilizadas para otras enfermedades.
- g. Preferencias del paciente.

En Estados Unidos las guías del JNC VII recomiendan comenzar con Diuréticos por su costo y por la efectividad demostrada en grandes estudios. [46, 59 (Nivel A, Clase I, Centros A)]

Cuando no se aplican las situaciones especiales para el uso específico de algunos medicamentos (**tratamiento individualizado**), podemos comenzar el tratamiento con un **DIU** de tipo tiazídico, **B Cálculo** de tipo dihidropiridina de larga acción, **IECA** o **B AII**. Los IECA y B A II pueden indicarse indistintamente, en general se prefiere los primeros por el costo y se reservan los segundos para los casos en los que el IECA provoca tos. Si no hay ninguna respuesta o intolerancia al tratamiento sustituir el medicamento. Si hay respuesta terapéutica pero no se logra el objetivo terapéutico se combinan (IECA + DIU o IECA + B Ca), si el paciente persiste hipertenso (IECA + Diu + B Ca) y así sucesivamente (Ver gráfico). Sugiere en lo posible NO combinar BB con Diu por la mayor incidencia de diabetes tipo II, especialmente en pacientes con fuerte historia familiar de DBT, obesidad, intolerancia a la glucosa o Sd. Metabólico.

ALGORITMO PARA ELEGIR MEDICAMENTOS ANTIHIPERTENSIVOS



Combinaciones de medicamentos antihipertensivos:

Puede utilizarse cualquier combinación de medicamentos, sin embargo algunas de estas producen una potenciación de los efectos de las diferentes drogas entre sí.

En un estudio reciente [479 (Nivel A, Clase I, Centros A)] el 60% de los pacientes hipertensos estaba tratado con una combinación de 3 o más drogas.

La combinación de varias drogas en bajas dosis es mas potente y mejor tolerada que la monoterapia en dosis standard. En estudio publicado recientemente se comparó el efecto antihipertensivo de amlodipina 5 mg, atenolol 50 mg, bendroflumetiazida 2.5 mg y captopril 100 mg vs. la combinación de una cápsula con $\frac{1}{4}$ dosis de las mismas drogas, la PAM se redujo en el grupo combinación 19 mmHg vs 8,4 mmHg P=0.005 y el porcentaje de pacientes que lograron el objetivo de PA < 140/90 mmHg fue de 60% vs. 33% (estadísticamente significativo).[486 (Nivel B, Clase IIb, Centros A)]

a. Diuréticos:

- i. Asociados a IECA o B AII se potencian por el efecto estimulante de estos sobre la secreción de renina (substrato de sistema renina angiotensina aldosterona).
- ii. Asociados a B Bloqueantes aumenta mucho la incidencia de nueva diabetes tipo II, por tal motivo, en lo posible no usarlos en conjunto, especialmente en pacientes que padecen de Sd. Metabólico.

b. Bloqueantes cálcicos:

- i. La dieta hiposódica y los diuréticos, disminuyen los efectos antihipertensivos de estos medicamentos.
- ii. La combinación de BB y B Ca principalmente con verapamil o diltiazem, pueden producir bloqueo AV de diferentes grados, evitar utilizarlos, especialmente en pacientes con trastornos de conducción. Si se los prescribe, chequear periódicamente con ECG.

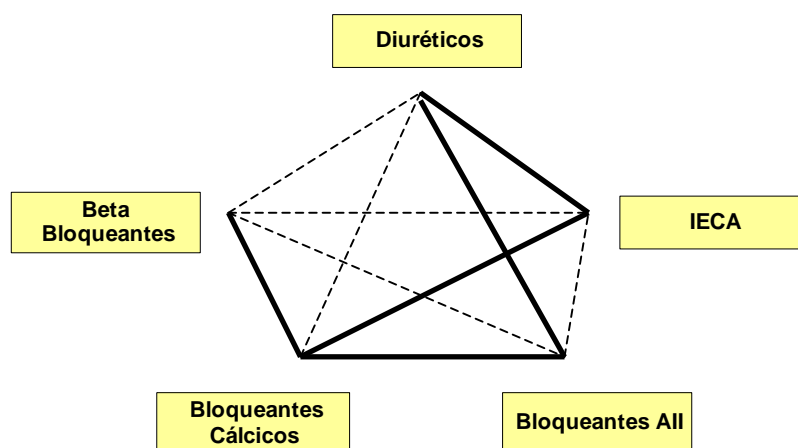
c. IECA:

- i. Por intervenir en diferentes pasos del sistema Renina angiotensina, no es una combinación lógica el uso de IECA con B AII. Sin embargo es utilizada cada vez mas frecuentemente por los nefrólogos para el tratamiento de la nefropatía diabética.

d. B Bloqueantes:

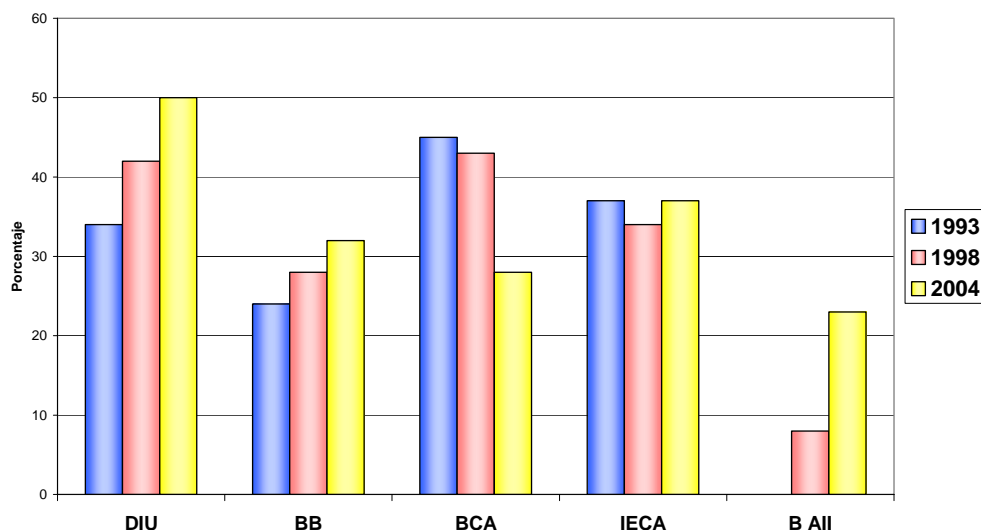
- i. Al inhibir la secreción de renina, disminuye los efectos antihipertensivos de los IECA y B AII.

Fig 5. Combinaciones de medicamentos: linea llena buena combinación



Tendencias en la prescripción de antihipertensivos entre 1993 y 2004 en Estados Unidos: [479 (Nivel A, Clase I, Centros A)]

Tendencias en uso de medicamentos antihipertensivos 1993 - 2004



Análisis de costo-efectividad: [438 (Nivel B, Clase IIb, Centros A)]

El tratamiento de la HTA es una de las medidas mas costo-efectivas en medicina [506 (Nivel B, Clase IIb, Centros A)]

Este análisis basado principalmente en una población de 65 años de edad, con un riesgo (anual) cardiovascular de 2%, nueva diabetes 1.1% e insuficiencia cardiaca de 1%. Utilizando una sola droga antihipertensiva. Los costos de las intervenciones y complicaciones son los de Gran Bretaña en el año 2005.

En el gráfico se puede observar:

- a. que con 10 años de tratamiento, se gana aproximadamente 0.70 a 0.80 QALY (QALY= 1 año de vida en buena condición de salud).
- b. Que los BB son más costosos que los diuréticos y menos efectivos por lo que se descartan.
- c. Los Diu, IECA y B Ca tienen casi la misma efectividad, siendo un poquito más efectivos los B Ca.
- d. El tratamiento con Diu es mas barato.
- e. Para ganar un QALY con tratamiento de B Ca es necesario gastar 12500- 13500 libras esterlinas mas que con el tratamiento Diu.

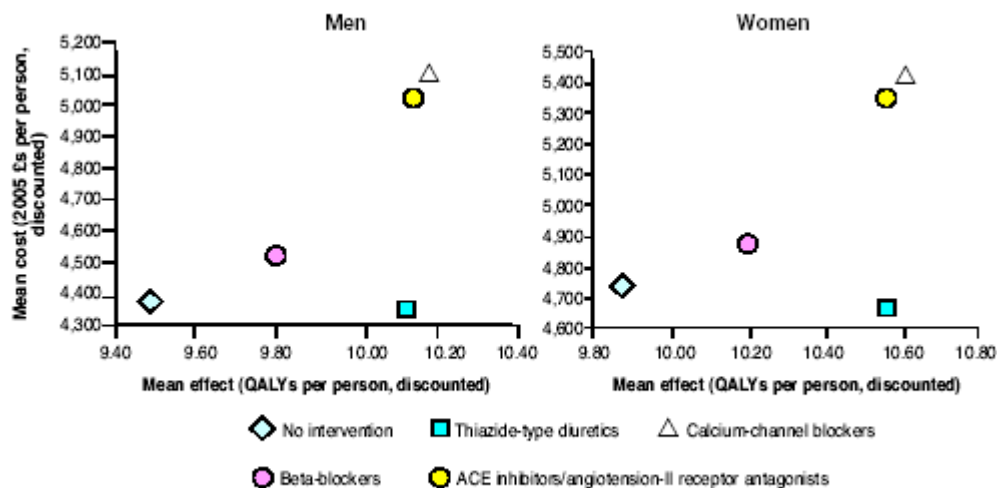


Figure 1 Base case results (65-year-old, 2% cardiovascular risk, 1.1% diabetes risk, 1% HF risk)

<http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=CG034fullguideline>

¿Cuanto debemos bajar la PA?:

Existe evidencia de mayores beneficios en reducción de morbi-mortalidad y aumento de la calidad de vida con el **tratamiento intensivo** respecto del conservador (especialmente en diabéticos)[26-29 (Nivel B, Clase IIa, Centros A)]. Llamamos **tratamiento intensivo** cuando utilizamos todas las medidas higiénico-dietéticas, dosis crecientes y combinaciones de medicamentos para llevar la PA promedio a un nivel inferior al objetivo preestablecido como ideal. No se hicieron estudios para saber hasta que valor bajar la PAS, sin embargo en estudio HOT el grupo con máximo beneficio logró una reducción de PAS a 142-145 mmHg.[27 (Nivel B, Clase IIa, Centros A)], en estudio PROGRESS 132 mmHg[24-432 (Nivel B, Clase IIa, Centros A)], en HOPE 140 mmHg[25 (Nivel B, Clase IIa, Centros A)] y en el ALLHAT 134 mmHg.[30 (Nivel A, Clase IIa, Centros A)]. En estudio PROGRESS [483 (Nivel A, Clase IIa, Centros A)] se pudo observar que existe una relación directa entre la PA alcanzada con el tratamiento y el riesgo de ACV isquémico o hemorrágico. El menor riesgo se observó en el cuartilo de PA mas baja con una mediana de **112/72 mmHg**. Estas observaciones están confirmadas por otros estudios. [484 (Nivel B, Clase IIa, Centros A)]

Los datos sugieren que cuanto mas baja la PAS alcanzada con el tratamiento mejores resultados, no observándose curva de tipo J. En pacientes diabéticos existe una relación lineal entre macro y microangiopatía con PAS desde los 120 mmHg.[31 (Nivel A, Clase IIa, Centros A)]. Sobre la base de los estudios **se puede recomendar que la PA sea intensamente disminuida a valores menores de 140/90 mmHg, menores a 130/80 mmHg en diabéticos, renales o con compromiso de órgano blanco y menor a 120/70 en diabéticos con macroproteinuria.**

Tener como objetivo principal reducir la PAS sobre la diastólica, la primera es mas difícil de bajar y tiene mayor implicancias pronósticas [499 (Nivel C, Clase IIa, Centros A)]

Adherencia y persistencia al tratamiento: Para lograr los objetivos propuestos del tratamiento antihipertensivo, es imprescindible que el paciente cumpla con el tratamiento apropiadamente (adherencia) y continúe con dicho tratamiento en el tiempo (persistencia). [468] (Nivel C, Clase IIa, Centros A). La prevalencia de la falta de adherencia llega hasta el 37% en estudios realizados con seguimiento electrónico[467] (Nivel B, Clase IIa, Centros A). La falta de persistencia también es un problema serio y frecuente, en un estudio el 50% de los pacientes hipertensos había abandonado el tratamiento al año de implementación [469] (Nivel B, Clase IIa, Centros A). En algunas oportunidades la adherencia es parcial (pacientes que disminuyen dosis de medicamentos o suspenden alguna de las

drogas que integran dicho tratamiento). Los pacientes no adherentes manejan valores de PA mas elevados (son causa de refractariedad al tratamiento) y tienen mayor riesgo de eventos CV. Existen múltiples posibles causas de falla en la adherencia que el médico debe intentar corregir.

- a. Causas relacionadas con el paciente:
 - a. Costo del tratamiento elevado para su nivel económico
 - b. NO Desea "tomar tantas pastillas"
 - c. Rechaza recibir tratamiento
- b. Causas relacionadas con el médico:
 - a. Instrucciones poco claras
 - b. Poca o nula educación
- c. Causas relacionadas con el medicamento:
 - a. Efectos secundarios
 - b. Dosificación muy compleja

La evaluación de la adherencia puede realizarse por ejemplo, interrogando al paciente, cuestionarios especialmente diseñados y validados, conteo de pildoras remanentes o por medios electrónicos, que en general no disponemos.

13. Tratamiento en situaciones especiales

Diabetes:

- a. Es común que los hipertensos exhiban una condición conocida como "Síndrome metabólico" donde además de HTA se asocia, resistencia a la insulina, obesidad central y dislipidemia (hipertrigliceridemia con bajo hdl-colesterol). Los pacientes con este síndrome tienen predisposición a eventos CV y evolucionan frecuentemente hacia diabetes tipo II. [88 (Nivel B, Clase IIa, Centros A)]
- b. La prevalencia de HTA en pacientes diabéticos tipo II es muy alta (71% normoalbuminúricos y 90% con albuminuria) [89 (Nivel B, Clase IIa, Centros A)], en DBT tipo I la HTA aparece luego del comienzo de la nefropatía. [90 (Nivel B, Clase IIa, Centros A)]
- c. La coexistencia de HTA y DBT incrementa sustancialmente el riesgo de macroangiopatía y es responsable de un exceso de mortalidad.
- d. La presencia de microalbuminuria (20-200 mg/d) es un marcador de daño renal temprano y mayor riesgo cardiovascular [91 (Nivel A, Clase I, Centros A)]. Recientemente en un estudio realizado en Dinamarca encontraron que una excreción de **albúmina urinaria superior a 5 ug/min.** es la que mejor discrimina los pacientes que van a desarrollar un evento cardiovascular. [431 (Nivel B, Clase IIa, Centros A)]
- e. La HTA acelera la microangiopatía (riñón y retina), existe una relación directa y continua entre la progresión de la enfermedad renal y el nivel de PA desde los 130 mmHg PAS [92 (Nivel A, Clase I, Centros A)].
- f. El tratamiento agresivo de la HTA protege a los pacientes DBT de eventos CV. [Estudio HOT 27 (Nivel A, Clase I, Centros A)]
- g. No existen evidencias firmes sobre la superioridad de un tipo de drogas respecto de otras en el tratamiento de los hipertensos diabéticos. Dos estudios mostraron la superioridad de los IECA sobre los Diu y BB por un lado y B Ca por el otro. Sin embargo el estudio ALLHAT no mostró diferencias en morbi-mortalidad entre las pacientes diabéticos randomizados a Diu, IECA o B Ca. [46 (Nivel A, Clase I, Centros A)]
- h. Recientemente los B AIII (losartan) mostraron mayor efectividad para reducir eventos CV, Mortalidad CV y mortalidad total comparado con atenolol [Estudio LIFE 93 (Nivel A, Clase I,

Centros A)]. Irbersartán fue mas efectivo que la amlodipina en reducir la disfunción renal y progresión a IRC (estudio IDNT [51 (Nivel A, Clase I, Centros A)]). Losartan redujo la incidencia de nueva proteinuria comparado con atenolol en el estudio LIFE.[93 (Nivel A, Clase I, Centros A)]

- i. Respecto de la incidencia de nueva diabetes: se observa que los BB (estudio ARIC [140] (Nivel B, Clase IIa, Centros A)) y los diuréticos (estudio ALLHAT (Nivel B, Clase IIa, Centros A)) muestran un aumento de la misma.
- j. Se observó en un subestudio del UKPDS que los BB aumentaron la necesidad de mayores dosis o de drogas para controlar la glucemia. [28, 31 (Nivel B, Clase IIa, Centros A)]
- k. **Conclusión:**
 - a. En pacientes diabéticos la PA debe reducirse a menos de 130/80 mmHg y menos de 125/75 mmHg si padece proteinuria > 1 gr. /d.
 - b. Para lograr dicho objetivo es probable que se necesite una combinación de medicamentos. Cualquier grupo de antihipertensivo puede usarse, pero se recomienda incluir en dicho tratamiento IECA o B AII.
 - c. En pacientes que requerirán una sola droga para controlar la PA, elegir IECA o B AII.
 - d. La presencia de microalbuminuria nos indica que debemos bloquear el sistema renina-angiotensina-aldosterona independientemente del nivel de PA del individuo (incluye a normotensos).

Enfermedad cerebrovascular:

- a. En estudios recientes se demostró que pacientes que sufrieron ACV o accidente isquémico transitorio se benefician con tratamiento antihipertensivo independientemente de si son hipertensos o no. La indapamida en estudio PATS [94 (Nivel B, Clase IIa, Centros A)] y el perindopril + indapamida en el estudio PROGRESS [24-432 (Nivel A, Clase I, Centros A)] demostraron una reducción de 29% de nuevo ACV y de 28% mortalidad. Los hipertensos y normotensos se beneficiaron por igual.

Enfermedad coronaria:

- a. La HTA es un marcador pronóstico de recurrencia en pacientes coronarios. [MRFIT 95 (Nivel B, Clase IIa, Centros A)]
- b. La HTA y la coronariopatía son las causas mas frecuentes de Insuficiencia cardiaca.
- c. En prevención primaria, el tratamiento antihipertensivo reduce en 14% la incidencia de eventos coronarios. El beneficio también ocurre en prevención secundaria en pacientes hipertensos y normotensos (estudio HOPE [25 (Nivel A, Clase I, Centros A)], CAMELOT [442 (Nivel A, Clase I, Centros A)]). En el estudio CAMELOT en el grupo amlodipina respecto de enalapril, existió una menor necesidad de revascularización miocárdica por síntomas, pero no hubo diferencias en puntos finales primarios.
- d. Los B Bloqueantes, IECA y B AII han demostrado prevenir eventos CV y prolongar la vida en pacientes post IAM, se desconoce si el efecto beneficioso es debido a disminución de la PA o a un efecto específico de las drogas.
- e. En metanálisis reciente, pacientes con coronariopatía estable y sin IC, los IECA disminuyeron significativamente los puntos finales combinados. (OR 0.82 IC 0.76-0.88 P < 0.00001) [443 (Nivel A, Clase I, Centros A)] Como conclusión estos autores (S. Yusuf) recomiendan el uso de estos medicamentos en todo paciente con aterosclerosis comprobada, independientemente de la PA.
- f. IAM complicado con insuficiencia cardiaca, además de las drogas mencionadas precedentemente, la espironolactona disminuye la morbi-mortalidad.

- g. El perindopril demostró reducir eventos cardiovasculares en pacientes normotensos con coronariopatía estable. (estudio EUROPA).

Insuficiencia cardiaca:

- a. La HTA es una reconocida y muy frecuente causa de insuficiencia cardiaca sistólica y diastólica.
- b. El tratamiento antihipertensivo previene en aproximadamente 50% el desarrollo de IC.
- c. Las tiazidas demostraron ser mas eficaces para prevenir Insuficiencia cardiaca que los IECA o B Ca en estudio ALLHAT.[46 (Nivel A, Clase I, Centros A)]
- d. En el estudio ALLHAT [46 (Nivel A, Clase I, Centros A)] la rama terapéutica de los bloqueantes alfa adrenérgicos (Doxazosina), fue interrumpida prematuramente por una mayor frecuencia de insuficiencia cardiaca respecto de la clortalidona.
- e. Varias drogas antihipertensivas, demostraron que disminuyen la morbi-mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica (BB, IECA, B AII, torasemida, eplerrenona y espironolactona).
- f. La amlodipina (B Ca dihidropiridínico) tiene un efecto neutro respecto de morbi-mortalidad en pacientes con IC.

Insuficiencia renal:

- a. Es fundamental un control estricto de la PA a $< 130/80$ mmHg o $125/75$ mmHg si existe proteinuria mayor a 1 gr./d. Se debe disminuir la micro o macro proteinuria con bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona.
- b. Para lograr los objetivos de PA, en general es necesario utilizar combinación de medicamentos.[99 (Nivel A, Clase I, Centros A)]
- c. El agregado de Diu es necesario como segundo paso, Diu de ASA si creatinina es mayor a 2mg/% o el clearance de creatinina es menor a 30 ml/min, luego añadir B Ca.
- d. Los nefrólogos utilizan cada vez con mayor frecuencia la combinación de IECA y B AII, sin embargo los resultados de los estudios son contradictorios. (COOPERATE y CALM). En el primer estudio realizado en nefropatía NO diabética (clearance basal calculado entre 20 y 70 ml/min.) la combinación de medicamentos (losartan-trandolapril) fue eficaz para impedir la duplicación de la creatinina o el ingreso a diálisis (HR 0.38 IC 0.18-0.63 con una $P=0.018$). [100 (Nivel B, Clase IIb, Centros A)]. En el segundo, en pacientes con nefropatía DIABETICA, la combinación de ambos (candesartan-lisinopril) no fue más eficaz para bajar la PA ni disminuir la microalbuminuria. [444, 445 (Nivel B, Clase IIb, Centros A)].
- e. Se demostró que dosis elevadas de B AII disminuyen mas la proteinuria. Por ese motivo últimamente se usan con pocos efectos adversos, dosis mucho mas altas que hasta triplican la máxima recomendada para esos medicamentos [472 (Nivel B, Clase IIb, Centros A)].
- f. Es importante la aldosterona en la génesis y progresión de la enfermedad renal crónica. En estudios recientes se demuestra que el uso de antialdosterónicos (espironolactona o eplerrenona) en pacientes con nefropatía diabética ya tratados con IECA o B AII, reducen un 40% la proteinuria. Se observó una disminución inicial del filtrado glomerular que luego se estabilizaba. [488 (Nivel B, Clase IIa, Centros A)] Si se utiliza este tipo de tratamiento, se debe controlar el K sérico y el FG en forma seriada. Se desconoce el efecto de estos medicamentos sobre la sobrevida renal a largo plazo. [489 (Nivel C, Clase IIa, Centros A)]

HTA refractaria:

Se define como persistencia de HTA a pesar de cumplir con la medidas higiénico-dietéticas y tomar tres antihipertensivos en dosis adecuadas, uno de ellos diurético de larga duración de acción. Esta

condición en general está asociada a compromiso de órgano blanco y es conveniente que sea derivada al especialista en HTA.

Las causas más comunes de refractariedad al tratamiento son: (los puntos resaltados a,b y c pueden clasificarse como pseudo resistencia al tratamiento o resistencia espuria)

- a. HTA aislada de consultorio (HTA de guardapolvo).
- b. Usar manguitos convencionales en pacientes muy obesos.
- c. Mala complacencia y adherencia al tratamiento.
- d. HTA secundaria no detectada.
- e. Uso de medicamentos que elevan la PA.

En este grupo de pacientes es importante realizar estudio de causas de HTA.[487 (Nivel C, Clase I, Centros A)] y eventualmente incluir dentro del esquema terapéutico un inhibidor de la aldosterona (Espironolactona o eplerenona)

HTA en los niños [447 (Nivel C, Clase I, Centros A)]:

- a. Es definida como la PA que supera en reiteradas ocasiones el percentilo 95 para la edad, altura y sexo. [112, 447 (Nivel C, Clase I, Centros A)]. Entre el percentilo 90 y 95 o mas de 120/80 mmHg se denomina prehipertensión. Estadio I aquellos pacientes entre percentilo 95 y 99 y estadio II los que se encuentran por encima del percentilo 99.
- b. Recomendaciones del tamaño del manguito. [447 (Nivel C, Clase I, Centros A)]

	Ancho (cm.)	Largo (cm.)	Circunferencia de brazo máxima
Recién Nacido	4	8	10
Infante	6	12	15
Niño	9	18	22
Adulto Pequeño	10	24	26

- c. Se utiliza el **V ruido de Korotkoff** para definir PAD. Si se ausculta pulso hasta desinflar totalmente el manguito, controlar nuevamente la PA realizando menos presión con el estetoscopio, de persistir esta situación se utiliza el IV ruido de Korotkoff [112, 447 (Nivel C, Clase I, Centros A)]
- d. Las causas de HTA 2° son mas prevalentes en los niños, especialmente si la PAS es 20 mmHg > que el percentilo 95. Controlar PA en ambos brazos y muslos (descartar coartación).
- e. Se asocia frecuentemente a obesidad, sedentarismo y antecedentes familiares de HTA en los padres.
- f. Como en los adultos la HTA se asocia a compromiso de órgano blanco, especialmente hipertrofia VI que debe ser descartada con ecocardiograma.
- g. El cambio hacia un estilo de vida saludable debe ser implementado en todos los niños hipertensos y tratamiento farmacológico si estas medidas son insuficientes para disminuir la PA a valores normales (menor a percentilo 95 en circunstancias habituales o menor a percentilo 90 en presencia de nefropatía) [447 (Nivel C, Clase I, Centros A)].
- h. Pueden utilizar los mismos medicamentos que en los adultos, pero con dosis más pequeñas y con titulación de las mismas más cautelosa.
- i. No se debe restringir la actividad física salvo que se trate de una HTA complicada.
- j. Se deben realizar esfuerzos para modificar otros factores de riesgo como la obesidad, sedentarismo y tabaquismo.

Tabla 8. Límites de normalidad para PA de acuerdo a edad, altura y sexo. (Resumido) [447 (Nivel C, Clase I, Centros A)] Para la tabla completa remitirse a la fuente.

PERCENTILES DE ALTURA PERCENTILO PAS/PAD EDAD	NIÑAS				NIÑOS			
	50°		75°		50°		75°	
	95°	99°	95°	99°	95°	99°	95°	99°
1 AÑO	104/58	111/65	105/59	112/66	102/57	110/64	104/58	112/65
6 AÑOS	111/73	119/81	112/73	128/82	114/74	121/82	115/75	123/83
12 AÑOS	123/80	130/88	124/81	131/88	123/81	131/89	125/82	133/90
17 AÑOS	129/84	136/91	130/85	137/92	136/87	143/94	138/88	145/95

HTA renovascular:

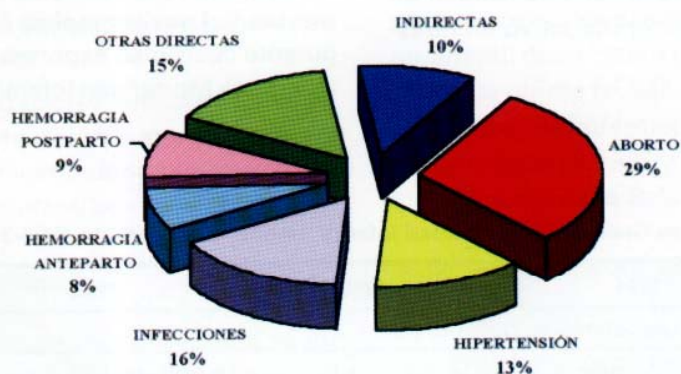
- Está asociada con cualquier nivel de PA, pero en general habitualmente se la reconoce en los grados más severos de HTA o en HTA refractaria. Cuando ocurre bilateralmente produce una disminución de la función renal lo que se llama nefropatía isquémica. [123 (Nivel B, Clase IIa, Centros A)]
- Las características clínicas de la enfermedad incluye: edad de comienzo < 30 a o rápido comienzo después de los 55 a, soplo abdominal que se lateraliza y que abarca la diástole, HTA acelerada o resistente, Insuficiencia Renal de etiología desconocida con sedimento normal o especialmente luego de tratamiento con IECA o B AII, enfermedad vascular generalizada especialmente en fumadores.
- El diagnóstico es sugerido por centellografía renal post captopril o con eco doppler renal y se confirma con angiografía renal. **Solo realizar arteriografía si el paciente es refractario al tratamiento farmacológico, deteriora en forma progresiva su función renal a pesar del tratamiento, o haga edema agudo de pulmón a repetición (flash edema)**
- La angioplastia renal con stent es el tratamiento de elección, si no es posible se puede realizar cirugía de revascularización. **Solo revascularizar a aquellos pacientes con una adecuada indicación de arteriografía.**
- A pesar de que los pacientes con estenosis renovascular permanecen estables durante mucho tiempo con tratamiento medicamentoso, la realización de angioplastia es necesaria por un empeoramiento de los valores de PA, función renal o episodios de insuficiencia cardiaca (40% aproximadamente de los pacientes asignados a la rama de tratamiento médico en el estudio DRASTIC) [448 (Nivel A, Clase IIa, Centros A)]. En promedio la función renal no se modifica luego de una angioplastia con stent, sin embargo un 27% mejora la función renal y un 20% empeora (embolia de colesterol, disección arteria renal, nefropatía por contraste, etc.) [124, 125, 448 (Nivel B, Clase IIa, Centros A)]

HTA en el embarazo:

- Continúa siendo una causa muy importante de morbi-mortalidad materna, fetal y neonatal. En el mundo ocurren 200.000 MUERTES MATERNAS/año x PE-E, que a su vez se asocia con 20 veces mayor mortalidad perinatal.

Causas de Muerte Materna

Proporción sobre 245 defunciones acaecidas en la República Argentina - 2000



Fuente: Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Ministerio de Salud de la Nación.

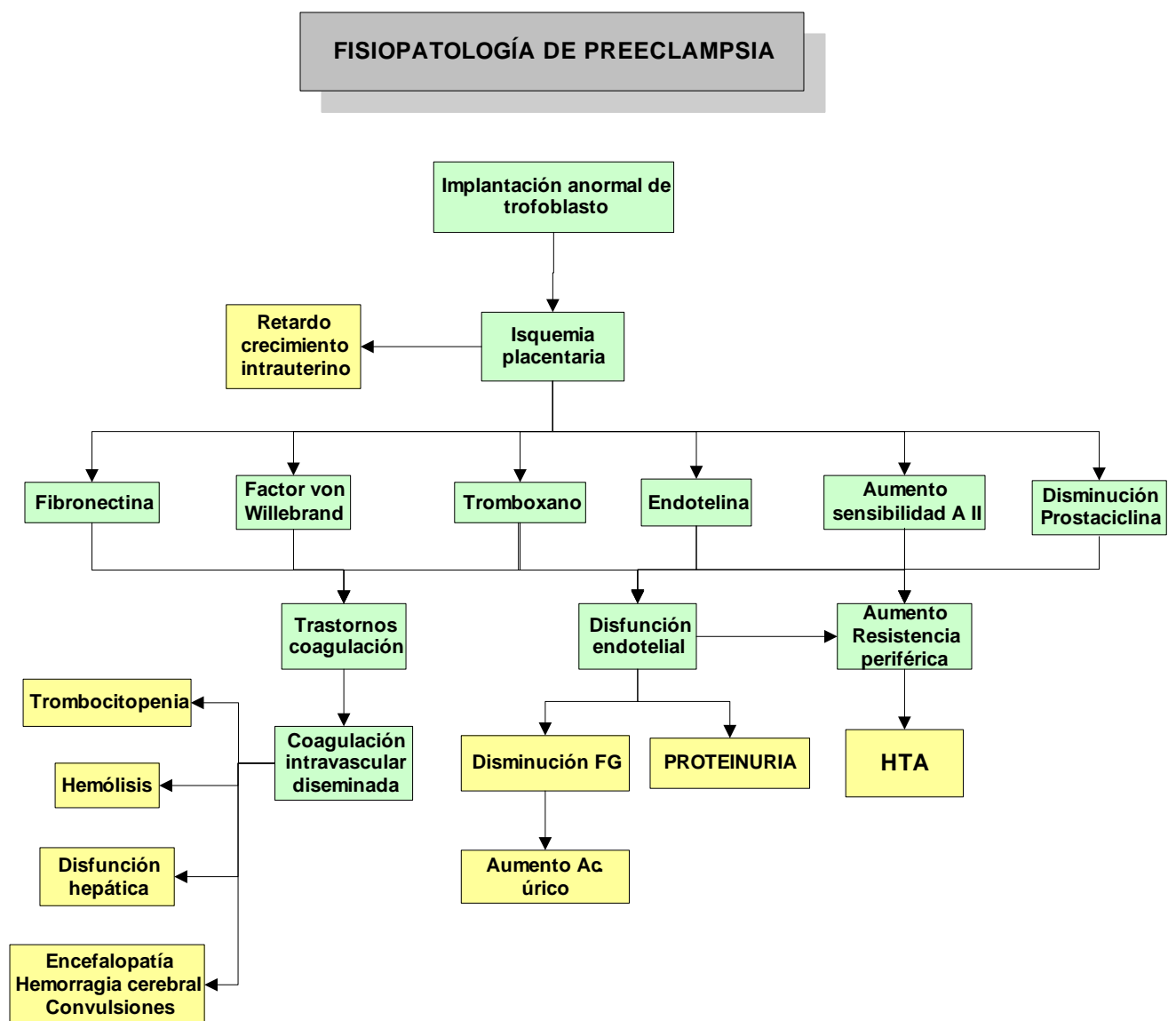
- b.
- c. Complica el 10% de los embarazos aproximadamente y es causa de 15 % de las muertes maternas [449 (Nivel A, Clase I, Centros A)]
- d. Es mas frecuente en países subdesarrollados (3-5% embarazos en USA-Europa con una mortalidad: 0,8-2% y 7-22% de los embarazos con una mortalidad de 5-10% en otros países como Argentina, México, Brasil).
- e. Ocurre principalmente en nulíparas principalmente si son de mayor edad.
- f. En los últimos años se prefiere el valor absoluto de **140/90 mmHg para definir HTA del embarazo**. [101 (Nivel C, Clase IIa, Centros A)] Se ha abandonado el aumento de PA mayor a 30 mmHg de PAS y 15 mmHg en la PAD para definir HTA gestacional porque se sobrediagnosticaba la enfermedad. Se incluía con este diagnóstico a un grupo de embarazadas que no superaban la PA de 140/90 mmHg y tenían un bajo riesgo materno infantil. [449 (Nivel A, Clase IIa, Centros A)] De todas maneras aquellas pacientes que aumenten la PA deben ser seguidas más estrechamente.
- g. Para confirmar el diagnóstico se requieren dos o más mediciones y un correcto control de PA.
- h. La fase V de Korotkoff se utiliza para el diagnóstico y manejo.[450 (Nivel C, Clase IIa, Centros A)]
- i. La HTA en el embarazo tiene un mayor riesgo de **abruptio placentae, coagulación intravascular diseminada, hemorragia cerebral, insuficiencia hepática, cardiaca o renal, parto prematuro de bebés pequeños por retardo en crecimiento uterino**. [450 (Nivel C, Clase IIa, Centros A)]
- j. **Clasificación:**
- **HTA preexistente o crónica:** HTA pre embarazo o aquella que se desarrolla antes de la 20ª semana y/o persiste después de 42 días posparto. Si la PA no está muy elevada y no hay trastornos de la función renal, tienen buen pronóstico y pueden tratarse con medidas NO farmacológicas (no existen evidencias que el Tr. Medicamentoso en hipertensas leve y moderadas, mejore los resultados neonatales [102 (Nivel B, Clase IIa, Centros A)]).
 - **HTA gestacional:** Puede ocurrir sin proteinuria o con proteinuria (> 300 mg/lit. o > 500 mg/d) llamada **preeclampsia** (la presencia de proteinuria implica mayor riesgo de complicaciones). La HTA se desarrolla después de la semana 20ª y en la mayoría de los casos cede antes del día 42 posparto. La preeclampsia se caracteriza por pobre perfusión tisular. Puede producir trastornos hematológicos, renales y hepáticos.

- HTA preexistente o crónica con HTA gestacional con proteinuria sobre impuesta. Proteinuria > 300 mg./d o 300 mg/lit en dos muestras tomadas con una diferencia de 4 hs., después de semana 20°
- HTA no clasificable preparto: Si la PA fue tomada por primera vez después de la SEM 20° del embarazo. Se reclasifica luego del día 42° posparto.

k. Factores predisponentes:

- Hereditarios (25%).
- Variante T 235 del gen de angiotensinógeno.
- Mutación del factor V de Leiden.
- HTA, IRC, DBT, obesidad, tabaquismo, sedentarismo.
- Enf de colágeno, SD antifosfolípido.
- Placenta aumentada de tamaño (embarazo múltiple, mola hidatiforme, placenta hidrópica).

l. Fisiopatología Preeclampsia:



El embarazo normal se asocia con baja PA secundaria a gran vasodilatación, expansión de volumen, baja resistencia periférica y aumento de volumen minuto.

La isquemia producida por una mala implantación del trofoblasto, desencadena la liberación sistémica de distintas sustancias que desencadenan estrés oxidativo y respuestas inflamatorias

(tromboxano, endotelina, fibronectina, Factor de von Willebrand, etc.) que asociados con un aumento de la sensibilidad a la AII y una disminución de las prostaciclina vasodilatadoras producen efectos procoagulantes, disfunción endotelial y aumento de la resistencia periférica. Como resultado de los trastornos de coagulación, puede producirse una coagulación intravascular diseminada (CID) y como resultado de esta, hemólisis, plaquetopenia y elevación de enzimas hepáticas (HELLP syndrome → HAEMOLISIS, LIVER, LOW PLATELETES). Se cree que la CID provoca pequeñas hemorragias e infartos cerebrales que son la causa de la encefalopatía (además de la PA) y de las convulsiones que se observan en la **ECLAMPSIA**. También contribuyen a un mayor deterioro de la función renal y disminución de la perfusión placentaria con riesgo de la pérdida del producto de la concepción.

La disfunción endotelial es la causa más importante de la proteinuria y deterioro de la función renal, contribuye además al aumento de la resistencia vascular sistémica que es la causa del aumento de la PA.

Por todo lo anterior se puede decir que la PE es un Sd. con manifestaciones sistémicas, donde la HTA no siempre es la más importante. [450 (Nivel C, Clase IIa, Centros A)]

m. **No existen marcadores clínicos ni serológicos que en forma confiable nos informen sobre que paciente desarrollará la enfermedad**, antes de que esta se manifieste. En UN estudio con MAPA realizado a mujeres embarazadas en el primer trimestre, la PA diurna y nocturna fue mayor en aquellas mujeres que desarrollaron HTA gestacional o preeclampsia al final del embarazo, mas aun en aquellas pacientes que hicieron PE la disminución nocturna de PA fue menor. [456 (Nivel B, Clase IIb, Centros A)] Tener mas cuidado en pacientes con: → preeclampsia en embarazo previo, HTA crónica de por lo menos 4 años y PAD > 100 mmHg al comienzo del embarazo. [452 (Nivel B, Clase IIa, Centros A)]

n. **Prevención:**

- i. no demostraron ser efectivos los diuréticos, antihipertensivos ni los suplementos de calcio.
- ii. La aspirina no demostró ser efectiva en diversos estudios individuales, sin embargo en un metanálisis reciente muestra que dosis bajas iniciadas al comienzo del embarazo (< 20 sem), la misma es efectiva para prevenir muerte perinatal (OR 0.79 IC 0.64-0.96), preeclampsia (OR 0.86 IC 0.76-0.96), parto espontáneo pretérmino (OR 0.86 IC 0.79-0.94) y un incremento de 215 gr. de peso al nacer. No hubo un mayor riesgo de complicaciones. [453 (Nivel A, Clase IIa, Centros A)]
- iii. Existe un solo estudio que demuestra que los antioxidantes (Vitamina E 400 UI y Vitamina C 1000 mg/d) en pacientes de alto riesgo son efectivos. Son necesarios más estudios para establecer recomendaciones para el uso de estos medicamentos. [454,455,457 (Nivel B, Clase IIb, Centros A)]

o. **Signos de severidad de la enfermedad:** [451 (Nivel C, Clase I, Centros A)] En la mayoría de las mujeres la progresión de leve a severa es lenta, algunas nunca progresan a formas severas, sin embargo en un grupo pequeño de los casos la progresión de leves a severas es muy rápida en días o semanas, incluyendo algunos casos fulminantes. [450 (Nivel C, Clase I, Centros A)]

- a. PA > 160/110 mmHg.
- b. Proteinuria > 5 gr./d
- c. Creatinina > 1.2 mg%
- d. Convulsiones (Eclampsia)
- e. Edema pulmonar

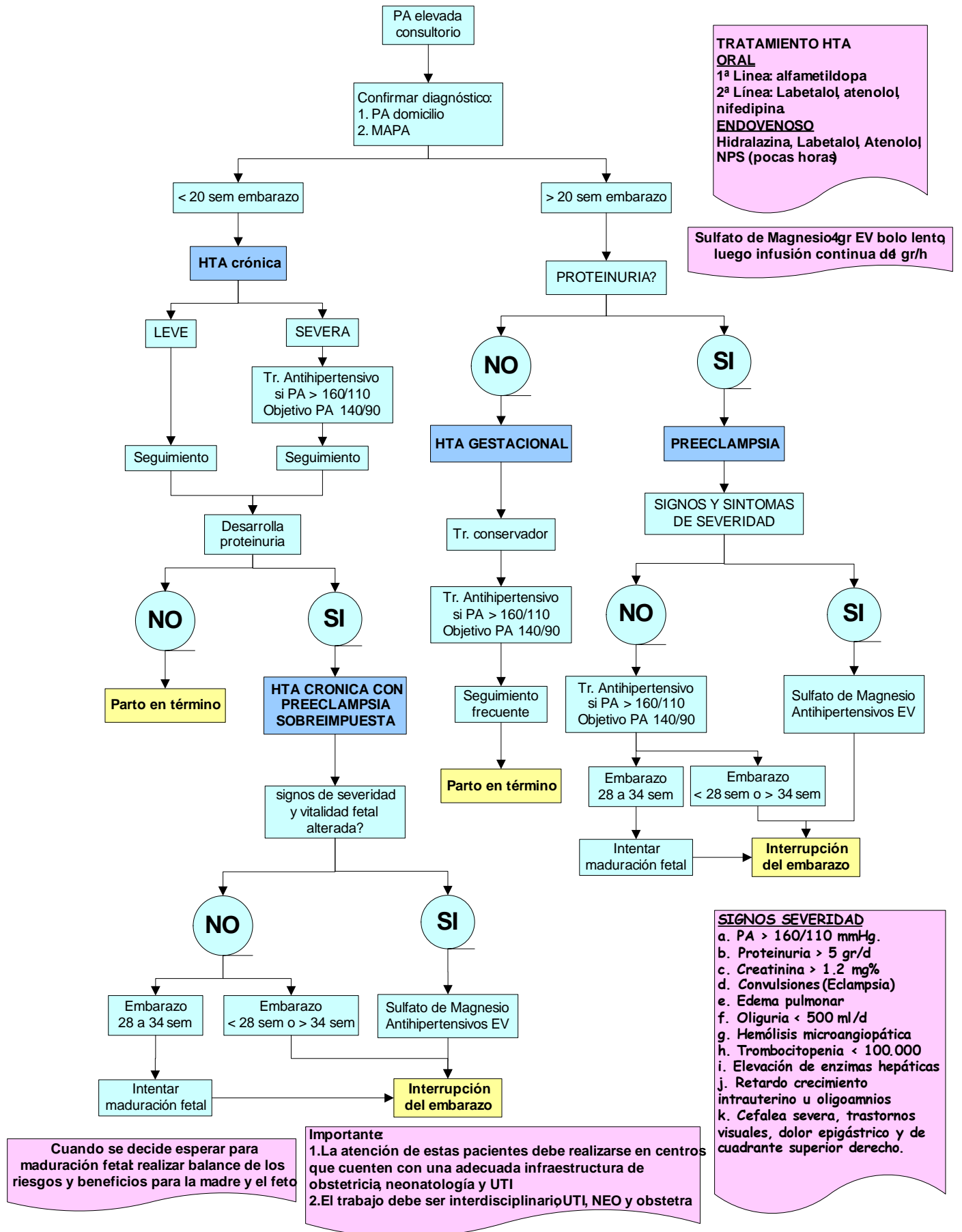
- f. Oliguria < 500 ml/d
- g. Hemólisis microangiopática
- h. Trombocitopenia < 100.000
- i. Elevación de enzimas hepáticas
- j. Retardo crecimiento intrauterino u oligoamnios
- k. Cefalea severa, trastornos visuales, dolor epigástrico y de cuadrante superior derecho.

p. Tratamiento:

- a. El cuadro rápidamente desaparece una vez terminado el embarazo.
- b. El objetivo del tratamiento es reducir el riesgo materno, utilizando medidas que sean seguras para el feto. [103 (Nivel C, Clase IIa, Centros A)]
- c. El Tr. NO farmacológico debe ser considerado en pacientes con PAS 140-149 y PAD 90-99 mmHg que incluyen: supervisión cercana, limitación de actividades, reposo en cama en posición lateral izquierda, dieta sin restricción de sal. No se recomienda reducir de peso en embarazadas obesas.
- d. Aspirina en bajas dosis al comienzo del embarazo (antes de la sem 20), solo se recomienda en pacientes con antecedentes de preeclampsia y que iniciaron este cuadro antes de las 28° semanas del embarazo.
- e. El tratamiento medicamentoso de hipertensas sin proteinuria, con PA > 160/110 mmHg es beneficioso y debe instituirse. Es controvertido el uso de medicamentos en pacientes con PA < 160/110 mmHg debido a que éstos pueden disminuir la perfusión útero-placentaria y poner en peligro el desarrollo fetal [104 (Nivel B, Clase IIa, Centros A)].
- f. En pacientes con preeclampsia, una PA mayor a 160/110 mmHg debe ser considerada como emergencia, la paciente internada y medicada con labetalol EV, alfametildopa o nifedipina por vía oral. En algunos casos en que se procederá a una cesarea de inmediato o en los casos en los que el feto es inviable puede utilizarse NPS. La hidralazina EV es recomendada por todas las guías extranjeras, lamentablemente este medicamento no se encuentra disponible en la mayoría de las terapias intensivas de la República Argentina.
- g. El umbral a partir del cual tratar es de PAS > 160 y PAD > 110 en pacientes con HTA gestacional SIN proteinuria e HTA preexistente antes de las 28 semanas. [450 (Nivel C, Clase IIa, Centros A)]. El mismo umbral pero en cualquier momento del embarazo para aquellas pacientes con HTA gestacional con proteinuria y/o síntomas, HTA preexistente con compromiso de órgano blanco o HTA preexistente con preeclampsia sobre impuesta. [105 (Nivel C, Clase IIa, Centros A)]
- h. El objetivo es llevar la PAS a 140-155 y PAD 90-100 mmHg. [450 (Nivel C, Clase IIa, Centros A)]
- i. Alfametildopa, B Bloqueantes, B y alfa bloqueante labetalol y B Cálculos son las drogas de elección. [105]
- j. IECA y B AII **no** deben utilizarse en el embarazo (Producen insuficiencia renal en neonato y teratogénesis).
- k. Los Diu pueden utilizarse, pero pueden disminuir el volumen plasmático que se encuentra en general reducido en HTA gestacional.
- l. El sulfato de magnesio es efectivo para la prevención de convulsiones y tratamiento de la eclampsia. [106 (Nivel B, Clase IIa, Centros A)] La dosis inicial es de 4 gr. EV en bolo para luego seguir con dosis de 1 gr. /hora. Debemos tener cuidado en aquellas pacientes con deterioro de la función renal. La administración del mismo se suspende cuando desaparece el reflejo rotuliano.

- m. La inducción del parto o cesárea están indicadas en HTA gestacional con proteinuria complicada con trastornos visuales, trastornos de coagulación, trastornos renales o sufrimiento fetal.
- n. Se observan cantidades pequeñas de todos los medicamentos en la leche materna a excepción de propanolol y nifedipina cuya concentración en la leche es similar a la del plasma materno. Los Diu reducen la producción de leche y pueden interrumpirla. En lo posible suspender el tratamiento antihipertensivo y reinstituirlo cuando finaliza la lactancia. Como los IECA pueden producir insuficiencia renal en los tres primeros meses de vida, no indicar este tipo de medicamento a la madre lactante.

MANEJO DE LA HTA EN EL EMBARAZO



TRATAMIENTO HTA ORAL
 1ª Línea: alfametildopa
 2ª Línea: Labetalol, atenolol, nifedipina
ENDOVENOSO
 Hidralazina, Labetalol, Atenolol, NPS (pocas horas)

Sulfato de Magnesio 4gr EV bolo lento luego infusión continua de 4 gr/h

- SIGNOS SEVERIDAD**
- a. PA > 160/110 mmHg.
 - b. Proteinuria > 5 gr/d
 - c. Creatinina > 1.2 mg%
 - d. Convulsiones (Eclampsia)
 - e. Edema pulmonar
 - f. Oliguria < 500 ml/d
 - g. Hemólisis microangiopática
 - h. Trombocitopenia < 100.000
 - i. Elevación de enzimas hepáticas
 - j. Retardo crecimiento intrauterino u oligoamnios
 - k. Cefalea severa, trastornos visuales, dolor epigástrico y de cuadrante superior derecho.

Cuando se decide esperar para maduración fetal realizar balance de los riesgos y beneficios para la madre y el feto

Importante
 1. La atención de estas pacientes debe realizarse en centros que cuenten con una adecuada infraestructura de obstetricia, neonatología y UTI
 2. El trabajo debe ser interdisciplinario UTI, NEO y obstetra

HTA en la mujer:

- o. La prevalencia de HTA en la mujer es inferior a la de los hombres hasta los 60 años donde se igualan.
- p. Las mujeres tienen mayor grado de conocimiento, tratamiento y control de la HTA respecto de los hombres. [23 (Nivel A, Clase I, Centros A)]
- q. Existen evidencias de que la menopausia es en parte responsable del aumento de la PA con la edad en las mujeres.
- r. El tratamiento de reemplazo hormonal no parece modificar la PA, ni mejora el riesgo CV. [107 (Nivel A, Clase I, Centros A)]
- s. El estudio de las enfermeras (Nurses Health Study [108 (Nivel B, Clase IIa, Centros A)]) demostró que el uso de anticonceptivos orales se asocia a un aumento de la prevalencia de HTA, por lo que se recomienda a las mujeres que los toman un control periódico de valores de PA. La PA retorna a valores basales luego de 3 meses de suspensión de los mismos.
- t. El tratamiento antihipertensivo en la mujer tiene la misma efectividad y beneficio que en los hombres. [46, 76 (Nivel A, Clase I, Centros A)].
- u. Elección de medicamentos:
 - i. Evitar IECA y B AII si tiene intenciones de embarazarse.
 - ii. Los Diu en mujeres ancianas, previenen fracturas de cadera pero se asocian a mayor frecuencia de hiponatremia e hipokalemia. En los hombres hay más frecuencia de gota.
 - iii. Las mujeres tienen el doble de frecuencia de tos asociada a IECA y edema periférico secundario a B Ca respecto de los hombres.

Recomendación: En lo posible evitar usar IECA o B AII en mujeres jóvenes, por la posibilidad de que se embaracen mientras reciben la medicación. De ocurrir esta situación, deben suspenderse inmediatamente porque estos medicamentos se asociaron con riesgo de teratogénesis (RR 2.7 malformaciones cardiovasculares y neurológicas) y de insuficiencia renal. [437 (Nivel B, Clase IIa, Centros A)]

Fibrilación auricular:

1. Es la arritmia crónica más frecuente. La prevalencia aumenta con la edad va desde 3-9%. [500 Framingham] y la incidencia es de 19/1000/año.
2. La HTA aumenta la probabilidad de FA 1,5 veces aproximadamente [500 (Nivel A, Clase I, Centros A)], debido a la alta prevalencia de HTA, es el factor predisponente más importante de FA, explica el 14% de estas arritmias. El riesgo aumenta con la presencia de hipertrofia VI, frecuencia cardíaca < 72 por minuto o insuficiencia cardíaca.
3. La presencia de FA aumenta el riesgo de ACV 4-5 veces y la mortalidad al doble.
4. El tratamiento de la HTA previene el desarrollo de nueva FA, especialmente cuando se bloquea el SRAA. [501 (Nivel B, Clase IIa, Centros A)]
5. Los B AII demostraron prevenir la ocurrencia de nueva FA en aproximadamente 20-30% en estudios de insuficiencia cardíaca (CHARM [504] y Val-HeFT [502]) y de HTA (VALUE [505] y LIFE [503]) (Nivel B, Clase IIa, Centros A). Es interesante observar que en estudio LIFE la PA con tratamiento fue exactamente igual en las ramas losartan y atenolol y en estudio Val-HeFT los pacientes en ramas placebo y valsartan ya se encontraban medicados con IECA.

Problemas odontológicos en hipertensos:

- a. Los hipertensos con PA adecuadamente controlada pueden recibir anestesia con epinefrina sin un aumento sustancial del riesgo [120 (Nivel B, Clase IIb, Centros A)]. Por el contrario aquel que no esté bien controlado, utilizar anestésicos locales SIN epinefrina.
- b. Se observó que los B Ca y otros vasodilatadores pueden producir hipertrofia de las encías.

Apnea del sueño:

- a. El 2-4% población adulta padece apnea del sueño. El 50% de los pacientes con apnea padecen HTA también. [121 (Nivel B, Clase IIa, Centros A)]
- b. Debe sospecharse en pacientes con IMC mayor a 27kg/m², ronquidos, observación de apnea, sueño intranquilo y fatiga matutina crónica. Puede confirmarse con un estudio del sueño.
- c. Otras patologías asociadas a apnea incluyen arritmias, insuficiencia cardiaca, IAM y ACV. Puede actuar produciendo daño vascular por un incremento de actividad simpática, resistencia a la insulina, mecanismos inflamatorios y disfunción endotelial. [122 (Nivel B, Clase IIa, Centros A)]
- d. El tratamiento de esta patología con Presión Continua Positiva de la Vía aérea, reducción de peso y dormir de costado, mejoran la HTA, isquemia miocárdica e insuficiencia cardiaca.

HTA y el OJO: La HTA puede afectar la retina, coroides o el nervio óptico.

- a. Retinopatía: estrechamientos locales o generalizados de arterias que pueden ocluirse en casos severos y agudos produciendo pequeños infartos (exudados blandos o algodinosos), edema extravascular (exudados duros), hemorragias retinianas o aneurismas de A retinianas.
- b. Coroideopatía: ocurren en jóvenes con eclampsia o feocromocitoma. Puntos de Elschnig (áreas no profundas de la coriocapilaris) y líneas de Siegrist (hiperpigmentación sobre las arterias coroideas)
- c. Neuropatía óptica: en casos de HTA maligna se asocia con edema de papila. En estos casos la reducción abrupta de la PA puede producir ceguera.

Alcoholismo:

- a. El consumo de menos de 30 gr. /d de etanol no aumenta la PA, a partir de los 30 gr. existe una correlación directa entre la cantidad consumida y la PA.
- b. Tiene un efecto bifásico respecto de la PA. En las primeras 4 horas después de la ingesta alcohólica la PA baja para luego subir respecto de los valores basales.
- c. Se asocia a una frecuencia aumentada de ACV hemorrágico, especialmente después de grandes excesos.

Antinflamatorios:

- a. Tanto AINEs como algunos de los antiinflamatorios COX2 (rofecoxib) aumentan la PA o disminuyen los efectos de algunos antihipertensivos (Diu, B AII, IECA).
- b. El mecanismo de acción aparentemente es la inhibición de prostaglandina E2 (PGE2) que tiene efecto natriurético y vasodilatador.

Hiperuricemia y gota:

- a. El Ac. Úrico es una molécula antioxidante, por lo tanto beneficiosa para el organismo.
- b. Se hipotetiza que el aumento de las concentraciones séricas de ac úrico provocadas por los diuréticos principalmente tiazidas, contribuirían al efecto beneficioso de disminuir la PA sobre el pronóstico de los pacientes[485 (Nivel C, Clase IIb, Centros B)]
- c. Independientemente de lo anterior, evitar usar diuréticos de tipo tiazidas o de asa en pacientes con niveles elevados de ac úrico o que padezcan gota.

14. HTA muy severa, urgencias y emergencias:

En la República Argentina, la HTA constituye el 9% de las consultas a los servicios de guardia y de estas el 13% son emergencias [519 Estudio REHACE Nivel A, Clase IIa, Centros A)]

En Hospital Público general, las consultas en guardia por HTA representan el 27% de todas las urgencias-emergencias [127 Nivel B, Clase IIa, Centros C)].

El 1% de los hipertensos en alguna oportunidad padece de una emergencia hipertensiva.[518 Nivel B, Clase IIa, Centros A)]

El 57% de los internados en Unidad de cuidados intensivos requiere en algún momento medicación antihipertensiva. [143 Nivel B, Clase IIb, Centros A)]

Complica frecuentemente los postoperatorios (4-35%), especialmente de cirugía cardiovascular. [518 Nivel B, Clase IIa, Centros A)]

Terminología

Crisis: Del griego "Krisis", cambio favorable o adverso que aparece en una enfermedad o brusca aparición de ésta. Momento decisivo y de consecuencias importantes en una enfermedad grave.

Urgencia: del latín urgentia, que urge, necesidad apremiante de hacer algo.

Emergencia: del latín emergens, ocurrencia, que surge, que nace de otra cosa.

Definiciones y clasificación: Existe mucha ambigüedad y confusión en los términos que utilizamos, definiciones y como clasificamos la HTA severa que concurre a la guardia.

- En 1983 Ledingham G [524 (Nivel C, Clase IIb, Centros A)] en su artículo de manejo de las **crisis hipertensivas**, se refirió solamente a las elevaciones de PA severas que comprometen la vida del paciente (HTA acelerada-maligna, encefalopatía, ACV, disección de aorta, etc.)
- Con el correr del tiempo el concepto de "crisis hipertensiva" fue modificándose y abarcando situaciones clínicas de no tanta severidad. En años recientes se denomina "**crisis hipertensiva**" a toda PA elevada en un servicio de emergencia o paciente internado. Se le dá un significado similar al de HTA severa aislada o no controlada [522 (Nivel C, Clase IIb, Centros A)]. Si nos atenemos a terminología estricta, podemos observar que el significado de la palabra "crisis" difiere en forma manifiesta de la gravedad real de lo que hoy en día se le dá a este cuadro.
- En diferentes libros de texto de hipertensión, en el capítulo "crisis hipertensivas" las clasifica en urgencias, emergencias e HTA severa no controlada. [520, 521 Nivel C, Clase IIb, Centros A)]
- En general los diferentes autores dan un listado de las enfermedades que se consideran emergencia y cuales se consideran urgencia. [127 Nivel C, Clase IIa, Centros A)]En los diferentes textos no hay acuerdo y dependiendo del autor ubica a determinada enfermedad como urgencia o emergencia.[]
- Hay autores que definen urgencia hipertensiva a todo paciente con PAD > 120 mmHg no complicada [523, 127 . (Nivel C, Clase IIb, Centros A)]. Creemos que este es un concepto equivocado.
- Otros dicen, emergencia = HTA con compromiso agudo de órgano blanco y urgencia = HTA severa sin compromiso de órgano blanco. [522 Nivel C, Clase IIb, Centros A)]Pero se agrupa dentro de las urgencias a por ejemplo la HTA maligna-acelerada o a la glomerulonefritis aguda o preeclampsia no severa. Todas con compromiso manifiesto de órgano blanco.
- La confusión es muy grande. Las emergencias debieran llamarse crisis y tratarse en forma urgente. Sin embargo los libros nos recomiendan que a las emergencias las tratemos urgentemente y a las urgencias, no urge, tratémosla mas lentamente. [522 (Nivel C, Clase IIb, Centros A)]

- La HTA severa aislada o no controlada llamadas erróneamente crisis hipertensivas [522 (Nivel C, Clase IIb, Centros A)], no deberíamos llamarlas así, no existe "crisis", no hay emergencia y no hay que tratarlas urgentemente.
- Respecto de las enfermedades que son habitualmente clasificadas como "urgencia", podemos decir que hay otras enfermedades (clasificadas como emergencias) en las que el tratamiento "urge" mas por lo que es injusta esta denominación.
- En realidad lo que actualmente llamamos **emergencia o urgencia**, nuestra **actitud debería ser la de iniciar el tratamiento en forma urgente**, con la diferencia que la rapidez, la forma (EV o VO) y las necesidades de monitoreo y el lugar donde bajaremos la PA varía entre una y otra. Por ese motivo se sugiere llamarlas **urgencias I** (antes urgencias) y **urgencias II** (antes emergencias)

Se propone otra forma de clasificar a los hipertensos que concurren a los servicios de guardia. No se hace un listado taxativo de las enfermedades que se consideran urgencia o emergencia, si un listado con las enfermedades graves que pueden ser clasificadas como urgencias I o II.

a. Urgencia hipertensiva I, antes Urgencia hipertensiva:

- i. HTA muy severa con daño NO TAN severo o de instalación tan rápida de órganos blanco, que NO requiere bajar rápidamente la PA, sino dentro de las próximas 24-48 Hs.
- ii. En general requiere internación en sala común.
- iii. Puede instaurarse tratamiento vía oral.

b. Urgencia hipertensiva II, antes Emergencia hipertensiva:

- i. HTA que se asocia con una variedad de situaciones clínicas graves, que ponen en riesgo la vida del paciente, en las que el daño de órgano blanco agudo o en evolución, determina la mayor rapidez con que debemos instaurar el tratamiento.
- ii. Por lo general requieren internación en unidad de cuidados intensivos y tratamiento antihipertensivo es inmediato, casi siempre endovenoso para evitar, prevenir o disminuir el daño inminente o en evolución.
- iii. La PA puede o no estar muy elevada. En algunas oportunidades, la emergencia está dada por la severidad o por la rapidez de la elevación de la PA. En otras, por la naturaleza de la enfermedad de base.
- iv. Requiere internación en UTI, monitoreo continuo de PA intrarterial si se dispone e iniciar tratamiento EV rápidamente.

c. HTA severa aislada o no controlada (mal llamada crisis hipertensiva) [522 (Nivel C, Clase IIb, Centros A)]:

- i. Cifras muy elevadas de PA, sin evidencias de disfunción de ningún órgano blanco.
- ii. Correspondería al grado 3 de las guías Europeas de HTA [1 (Nivel C, Clase IIb, Centros A)]
- iii. En la mayoría de los casos es secundaria a un inadecuado manejo de la HTA esencial crónica: fallas en el seguimiento, tratamiento insuficiente, no realizar dieta (47%) ni ejercicio físico (72%), fallas de adherencia o persistencia del tratamiento por causas económicas o voluntarias (29% mala adherencia o persistencia) [519 Estudio REHACE Nivel A, Clase IIa, Centros A)].
- iv. En general, no es necesario internación, pero debemos asegurarnos disminuir la PA a < 180/110 mmHg o un 20% de la PAM basal antes del alta del servicio de guardia y el seguimiento ambulatorio del paciente.

d. Grupo de riesgo indeterminado: [519, 528 Estudio REHACE y Consejo Argentino de HTA Nivel A, Clase IIa, Centros A)].

- i. Pacientes con dudoso compromiso de órgano blanco
- ii. Evento cardiovascular previo
- iii. Mucha sintomatología
- iv. Muchos factores de riesgo
- v. Se trata de pacientes con cuadro clínico no definido, necesitamos mas tiempo para evaluarlos. Pueden evolucionar desfavorablemente. Por ejemplo, pte con PA elevada + dolor precordial. Si tiene ECG con cambios isquémicos, no tenemos duda es una urgencia tipo II y se interna en Unidad coronaria. Si no tiene cambios o troponina T es negativa, debemos observarlo en la guardia y realizar otros estudios para descartar cardiopatía isquémica. Lo clasificamos como pte de riesgo intermedio.

e. Elevación transitoria de PA secundaria a desencadenante: [[518](#), [144](#) Nivel C, Clase IIa, Centros A)]

- i. En estos casos, la PA se encuentra elevada secundaria a diversas situaciones clínicas, por ejemplo retención aguda de orina, dolor, fiebre, hipoglucemia, hipoxia o crisis de pánico. [[144](#) Nivel C, Clase IIa, Centros A)].
- ii. El manejo de la PA se encuentra en un segundo plano respecto de la enfermedad de base.
- iii. Luego de un interrogatorio y examen físico en los que hemos descartado que se trate de una urgencia hipertensiva I o II, debemos resolver o aliviar la causa precipitante.
- iv. Un ejemplo de esta situación puede ser la HTA en postoperatorio inmediato, que eventualmente puede ser 2ª a dolor e hipoxia y se resuelve preferiblemente corrigiendo estos. [[144](#) Nivel C, Clase IIa, Centros A)]

La clasificación "emergencia-urgencia, etc" creemos que es inadecuada porque está basada en el resultado y no en la presentación inicial. Por ejemplo → un hipertenso con dolor precordial, es una angina inestable? [[527](#) Nivel C, Clase IIa, Centros A)]

La distinción entre urgencia hipertensiva I y II, depende del juicio clínico del médico actuante sobre si requiere internación en cuidados intensivos o puede manejarse en una sala común y no tanto de la enfermedad que el paciente padezca en ese momento ya que la misma enfermedad puede cursar algunas veces con mayor o menor gravedad. [[127](#) Nivel C, Clase IIa, Centros A)]. Por ejemplo un paciente hipertenso con insuficiencia cardiaca descompensada, puede considerarse como una urgencia hipertensiva, lo internamos en piso y le indicamos tratamiento antihipertensivo oral. El mismo paciente con la misma PA pero en edema agudo de pulmón, es considerado una emergencia y requiere internación en Unidad de cuidados intensivos y tratamiento endovenoso, etc.

En conclusión podemos decir que un paciente se encuentra ante una Urgencia hipertensiva II, cuando el cuadro clínico es grave y a juicio del médico tratante requiere disminución inmediata de la PA con tratamiento endovenoso, en unidad de cuidados intensivos, realizando monitoreo continuo de PA intrarterial (si se dispone). No siempre es necesario normalizar la PA, siendo prudente NO bajar mas de un 20% la PAM (presión arterial media, PAD+ 1/3 PAS) en las próximas 4-6 Hs. Por el contrario un paciente se encuentra ante una urgencia hipertensiva I, cuando hay compromiso no tan severo de órgano blanco, le permite al médico manejarlo en el piso de internación común y no es necesario bajar tan rápidamente la PA, por ejemplo 20% de PAM en 24-48 Hs.

El Consejo Argentino de HTA en 2001 publicó en la Revista Argentina de Cardiología [[528](#) Consejo Argentino de HTA (Nivel A, Clase IIa, Centros A)], "Normas para el Diagnostico y el Tratamiento de la Hipertension Arterial Severa en Servicios de Emergencias". Propone como clasificación, además de las Emergencias hipertensivas, a las **Emergencias clinicas asociadas con HTA** : *situaciones clínicas que ponen en riesgo inminente la vida del paciente en las cuales la presencia de HTA constituye un*

fenómeno asociado con participación variable en la genesis y en la progresión del cuadro . No existe evidencia clara sobre la necesidad y el beneficio del tratamiento antihipertensivo .

Incluye las siguientes entidades :

1. Accidentes cerebrovasculares .
2. Insuficiencia renal aguda .
3. Crisis hipertiroideas asociadas con HTA.

Creemos que la participación de la HTA en la génesis y progresión de la enfermedad es discutible y desde el punto de vista de la práctica es preferible clasificar estos cuadros desde la perspectiva de la conducta terapéutica que tomaremos (requiere UTI?, Tr endovenoso?, monitoreo intrarterial de PA?) y no desde la fisiopatología. Luego cada enfermedad y paciente tiene un tratamiento en particular. Es cierto que la PA de los pacientes con ACV debe manejarse con mucha precaución, pero nuestra conducta debe ser considerarla como emergencia, internar en UTI, monitorear clínicamente y PA en forma permanente, etc. independientemente de si la HTA jugó un rol muy importante en la génesis y progresión de esta.

Evaluación de los hipertensos en la guardia:

1. Un adecuado **control de la PA** es el primer requisito e indispensable. (ver control de PA pag 9)

2. Interrogatorio:

- a. Edad
- b. Tiempo de evolución de la enfermedad
- c. Valorar aproximadamente la severidad de la misma
- d. Medicación que recibe.
- e. ¿Cumple con el tratamiento medicamentoso?
- f. ¿Cumple tratamiento higiénico dietético?
- g. ¿Concurrió otras veces a la guardia por problemas hipertensivos?
- h. ¿Padece de otros factores de riesgo cardiovascular? Dislipidemia, tabaquismo, diabetes
- i. ¿Tuvo IAM, ACV, IRC u otra complicación de HTA?
- j. ¿Padece alguna otra enfermedad?
- k. ¿Toma medicación que eleva la PA? Descongestivos nasales y oculares, antigripales, derivados de ergotamina, corticoides, AINE, inhibidores de monoaminooxidasa, anorexígenos. etc.
- l. ¿Consume alcohol o drogas (cocaína, anfetaminas)
- m. ¿Qué síntomas tiene en este momento?, ¿Cuándo comenzó, como, donde, etc.?

3. Examen Físico:

a. Compromiso de órgano blanco

- i. SNC → nivel de Conciencia, foco motor o sensitivo, signos meníngeos
- ii. Cardiovascular → signos de insuficiencia cardiaca (Yugulares ingurgitadas, taquicardia, R3, R4, rales crepitantes o broncospasmo, edema de MI, etc.), arritmia, signos de disección de aorta (soplo de insuficiencia aórtica, diferente PA en brazos y piernas. Signos de isquemia miocárdica.
- iii. Retina: examen de fondo de ojos.
- iv. Renal: lo evaluamos con laboratorio (urea, creatinina, orina completa)
- v. Abdomen → Hepatomegalia, aneurisma de aorta abdominal, soplos vasculares.

b. Fondo de ojo: Es imprescindible realizar este examen, preferiblemente sin midriáticos. La presencia de hemorragias, exudados o edema de papila confirma el diagnóstico de HTA maligna-acelerada.

4. **ECG:** Para detección de Isquemia, arritmias e hipertrofia de VI.
5. **Laboratorio:** Hemograma, glucemia, creatinina, ionograma plasmático, orina completa. Resto del laboratorio depende del cuadro clínico.
6. **Rx de tórax:** Insuficiencia cardiaca, sospecha de disección de aorta, etc.

7. Otros estudios pueden solicitarse dependiendo de la enfermedad de base.
8. Sin urgencia, tener en cuenta que la HTA 2ª es mucho mas frecuente en los hipertensos severos y debe estudiarse. [525, 526, 144 (Nivel B, Clase IIa, Centros A)]
9. **Importante:** Un número no despreciable de pacientes, **concorre solamente a los servicios de guardia y no tienen médico que realice un seguimiento longitudinal** de su enfermedad. En la consulta a la guardia el médico debe enfatizar la importancia de los controles periódicos realizados por los médicos en consultorio. [527 (Nivel C, Clase IIb, Centros A)]

No siempre los signos y síntomas pueden discriminar entre las distintas categorías. Solo el diagnóstico que resulta del interrogatorio, examen físico, laboratorio, estudios complementarios y el juicio clínico ayuda en el diagnóstico de estos pacientes.

Tabla 10. Signos y síntomas que acompañan a las distintas categorías. [127 Nivel B, Clase IIb, Centros C)]

Signos y Síntomas	HTA severa	Urgencias I	Urgencias II	P Valor
Cefalea	17%	22%	3%	<.001
Epistaxis	13%	17%	0%	<.001
Dolor precordial	13%	9%	27%	<.005
Disnea	12%	9%	22%	<.02
Mareos	10%	10%	10%	NS
Agitación Psicomotor	7%	10%	0%	<.004
Déficit Neurológico	7%	3%	21%	<.001
Vértigo	7%	7%	3%	NS
Parestesias	7%	6%	8%	NS
Vómitos	3%	2%	3%	NS
Arritmias	1%	6%	0%	<.04
Otros	6%	2%	3%	NS

La significancia estadística fue determinada por test de Chi2 al comparar Urgencias I y II

La magnitud de la PA no es tan importante en si misma, sino es la rapidez con que esta se eleva [522, 144 (Nivel C, Clase IIb, Centros A)] y la enfermedad de base, la que orientan a pensar que se trata de urgencia I o II, grupo indeterminado, HTA severa no controlada o elevación transitoria de la PA.

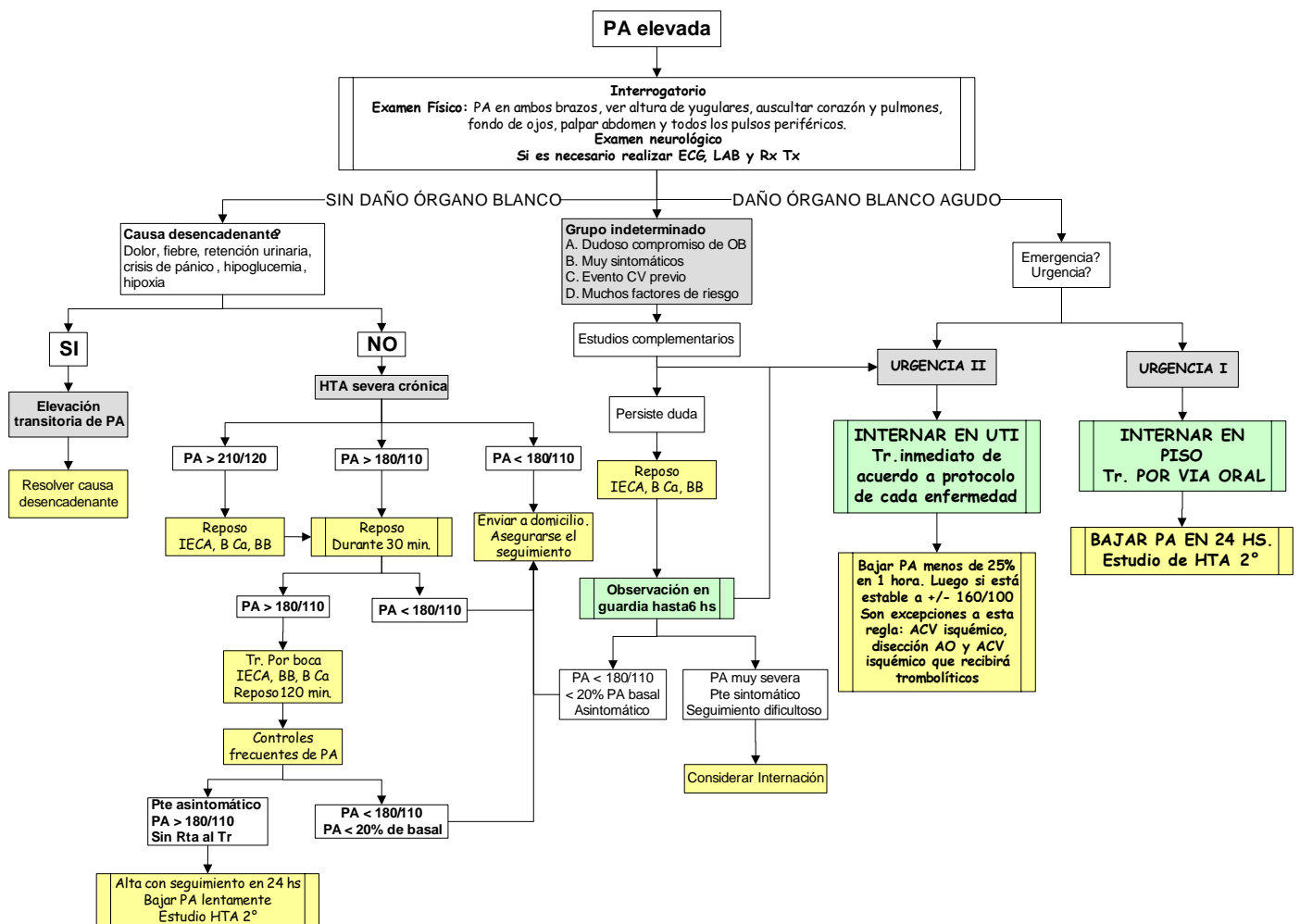
Por ejemplo un paciente de edad media, hipertenso crónico sin tratamiento, asintomático, con PA muy elevada 200/120 mmHg. y sin evidencias de daño progresivo de órganos blanco, puede no requerir internación y manejarse con medicación oral y seguimiento ambulatorio. Por el contrario otro paciente, también de edad media con PA no tan elevada, por ejemplo 160/100 mmHg. con diagnóstico de disección de aorta torácica, constituye una verdadera urgencia hipertensiva II, requiere internación en terapia y tratamiento antihipertensivo endovenoso inmediato. No todas las emergencias hipertensivas requieren una disminución brusca de la PA. La meta de PA que debemos alcanzar depende de la enfermedad de base y la respuesta inicial al tratamiento. Por ejemplo, las disecciones de aorta requieren una disminución rápida de PA y los objetivos de PA son muy bajos, lo opuesto ocurre con el ACV isquémico en los que debemos ser muy cautelosos con la rapidez con que bajamos la PA. Por todo lo anterior es muy importante seguir el siguiente consejo:

NO TRATAR A LA COLUMNA DE MERCURIO SINO AL PACIENTE HIPERTENSO. [128 Nivel C, Clase I, Centros A)]

Tabla 9. Listado de enfermedades graves que pueden comportarse como urgencias I o II.

Encefalopatía Hipertensiva	HTA acelerada y maligna
Hemorragia intracerebral	HTA del gran quemado
Hemorragia subaracnoidea	Glomerulonefritis aguda
Diseción aguda de aorta	Crisis de esclerodermia
Edema agudo de pulmón	Vasculitis sistémica aguda con HTA severa
Infarto agudo de miocardio	HTA severa en pacientes que requieren cirugía urgente
Angina inestable	HTA postoperatoria
Eclampsia	Epistaxis severa
Crisis de feocromocitoma	HTA de rebote por suspensión de antihipertensivos
Sobredosis de cocaína	Sobredosis de drogas simpaticomiméticas
Trauma de cráneo	HTA inducida por metoclopramida
HTA perioperatorio inmediato de By pass coronario	Interacción entre alfa agonista y un B Bloqueante
Sangrado postoperatorio en líneas de sutura vascular	HTA asociada a lesión de médula espinal
	ACV isquémico con HTA severa
	Preeclampsia o HTA severa del embarazo

ALGORITMO DE MANEJO DE HTA EN GUARDIA



Tratamiento:

Los avances en el tratamiento antihipertensivo han permitido la posibilidad de bajar la PA en casi todas las circunstancias, sin embargo el riesgo de bajar abruptamente la PA en general supera el potencial beneficio. [145 Nivel B, Clase I, Centros A)]

Está contraindicado el uso de cápsulas de nifedipina de acción corta por vía sublingual u oral, porque la rapidez y la magnitud de disminución de la PA son impredecibles (muchas veces muy efectiva y muy rápida) pudiendo desencadenar eventos isquémicos. [142 Nivel B, Clase IIa, Centros A)]

HTA severa aislada:

- Desde el punto de vista medico-legal, podemos decir que NO está demostrado que sea necesario disminuir la PA inmediatamente en casos de HTA severas no complicadas [527 (Nivel C, Clase IIb, Centros A)]. Inclusive el JNC VII recomienda que el inicio del tratamiento puede comenzar dentro de una semana. [2 (Nivel C, Clase IIb, Centros A)]
- Se considera seguro bajar la PA hasta un 20% de la PAM o 20/10 mmHg. PAS/PAD o < 180/110 mmHg. [519 (Nivel A, Clase IIa, Centros A)].
- No es conveniente bajar mas de un 30% PAM [519 (Nivel A, Clase IIa, Centros A)]
- La primera medida que debemos tomar es el reposo físico. En el estudio REHASE [519 (Nivel A, Clase IIa, Centros A)] el 32% de los pacientes fue catalogado como respondedor luego de 30 minutos de reposo físico.
- Si la PA se encuentra muy elevada podemos iniciar además de reposo físico tratamiento farmacológico vía oral.
- Podemos utilizar un BB (atenolol o carvedilol), B Ca (amlodipina, nifedipina GITS) o IECA (Enalapril, lisinopril, ramipril)
- La respuesta terapeutica se evalúa a la hora. Si se logra el objetivo, se dá el alta al paciente, pero antes le hacemos firmar un consentimiento informado, donde se le explica que es imprescindible un control ambulatorio en consultorios externos. [528 Consejo Argentino de HTA (Nivel C, Clase IIb, Centros A)]
- Si no se logran los objetivos de PA, el reposo se prolonga por una hora mas, hasta dos horas.
- Si el paciente persiste hipertenso (no se logró objetivo), pero se encuentra asintomático, podemos externarlo con expresa recomendación de seguimiento al día siguiente y la firma del consentimiento informado.

Grupo indeterminado:

- En estos pacientes debemos realizar estudios para descartar Urgencias hipertensivas I o II.
- Los tratamos con reposo y medicamentos, similares a los del grupo HTA severa aislada
- El período de seguimiento es mayor.

Urgencias II:

Tener en cuenta que los protocolos de tratamiento son diferentes en las diferentes enfermedades. Por ejemplo, debemos ser cuidadosos con la disminución de PA en ACV isquémico y ser muy agresivos con el tratamiento de la disección aórtica aguda., etc.

Tratamiento endovenoso

- a. Nitroprusiato de Sodio o Nitroglicerina EV
- b. Verapamilo EV
- c. Atenolol EV
- d. Labetalol EV
- e. Enalaprilat EV
- f. Diltiazem EV

Urgencias I: Tratamiento vía oral

- a. Atenolol VO
- b. Enalapril, Lisinopril, Ramipril, etc.
- c. Carvedilol VO
- d. Nifedipina GITS, amlodipina
- e. Diuréticos de asa, Tiazidas

Las drogas utilizadas en las emergencias idealmente deben tener un inmediato comienzo y terminación de acción y deben ser universalmente efectivas. [145 Nivel C, Clase I, Centros A)].

Nota: Las drogas mencionadas difieren ligeramente de las recomendadas por la bibliografía, se eligieron de acuerdo a la habitual disponibilidad de estos medicamentos en las terapias de nuestro país en general.

Encefalopatía Hipertensiva:

Cuadro clínico caracterizado por déficit neurológico reversible secundario a elevación de PA muy severa o abrupta. Habitualmente se manifiesta con cefalea intensa, somnolencia o estupor, trastornos visuales, convulsiones y ocasionalmente déficit neurológicos multifocales en cuyo caso se deben descartar otras enfermedades (ACV isquémico o hemorrágico, hemorragia subaracnoidea, etc.).[149-151 Nivel B, Clase IIa, Centros A)].

Existen dos teorías respecto de la fisiopatología de esta enfermedad. Una adscribe la encefalopatía a isquemia secundaria a adelgazamiento de la luz del vaso y vasoespasmo. [152 Nivel C, Clase IIa, Centros A)]. La otra (en general más aceptada) postula, una falla de la autorregulación que ocurre con muy alta PA que desemboca en hiperperfusión y edema localizado. [153 Nivel B, Clase IIa, Centros A)]. Los hipertensos severos de larga data, tienen la curva de PA-flujo cerebral desviada hacia la derecha, es por ese motivo que toleran muy bien cifras de PA muy elevadas, sin padecer cuadro clínico de encefalopatía. Por el contrario pueden tener con más facilidad isquemia cerebral ante reducciones abruptas o agresivas de PA. Lo opuesto ocurre con las hipertensiones severas de reciente comienzo (preeclampsia, glomerulonefritis aguda, etc.), en las que no se ha producido aun hipertrofia de los vasos cerebrales. En estas situaciones puede desarrollar cuadro clínico de encefalopatía hipertensiva con PAM no tan severamente elevada y el tratamiento antihipertensivo agresivo en general no provoca isquemia cerebral.

ENCEFALOPATIA HIPERTENSIVA

1. Interrogatorio. Es un hipertenso crónico? Suspendió el tratamiento?
2. Control de PA.
3. Examen físico y neurológico
4. Laboratorio, ECG, Rx tx.

Cumple criterios diagnóstico?

SI

NO

1. Internar en UTI
2. Colocar via venosa
3. En lo posible medir PA intrarterial
4. Bajar rápidamente (1 hora) PA un 20%, a no menos de 160/100 mmHg.
5. NPS es la droga de elección

Mejora cuadro neurológico y la PA?

SI

NO

1. Iniciar Tr. VO.
2. Investigar causa (HTA 2ª).
3. Asegurarse el seguimiento y Tr. Antihipertensivo continuo luego del alta hospitalaria

TOMOGRAFIA COMPUTADA

1. HTA muy severa o muy abrupta instalación
2. Cuadro neurológico (cefalea, somnolencia, estupor, trastornos visuales, convulsiones, déficit focal.
3. Fondo de ojo -> edema de papila

Fisiopatología: Falla en mecanismo de autorregulación de flujo cerebral con la consiguiente hiperperfusión y edema SNC. Los hipertensos crónicos tienen desviada la curva de flujo cerebral hacia la derecha.

Descartar otras causas: ACV isquémico o hemorrágico, hemorragia subaracnoidea, epilepsia, tumores SNC, disección de aorta torácica.

Tener en cuenta la fisiopatología al iniciar el tratamiento
Los hipertensos severos crónicos, requieren reducciones más lentas y menos intensas de PA para evitar deterioro en flujo cerebral.

Nota: Puede utilizarse enalaprilato que tiene la ventaja de un efecto neutro sobre la circulación cerebral a diferencia del NPS que aumenta el flujo cerebral, pero tiene la desventaja de que es más difícil la titulación de la droga y el efecto sobre la PA no es fácil revertirlo en casos de un descenso de la misma exagerado.

Hipertensión Maligna-Acelerada:

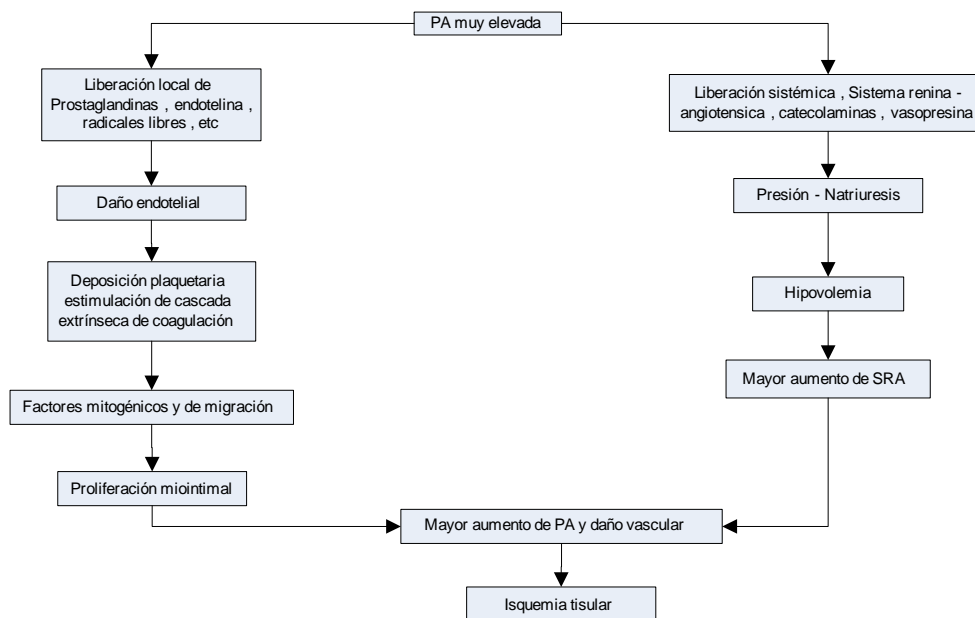
Constituye un síndrome con **PA muy elevada** (PAD > 120 mmHg. usualmente pero no siempre) y **fondo de ojo patológico** (hemorragias, exudados y edema de papila).

En la mayoría de los casos surge de la evolución acelerada de hipertensos inadecuadamente tratados o que abandonan el tratamiento, pero también puede ser consecuencia de diferentes tipos de HTA 2º especialmente a HTA renovascular (25-30% de los casos), enf. parenquimatosa renal, hiperaldosteronismo o feocromocitoma. Se asocia fuertemente con el hábito de fumar y tomar café [148 Nivel B, Clase IIb, Centros A]. En ocasiones el SD. De HTA M-A es la primera manifestación de la enfermedad hipertensiva.

Se llama **HTA maligna** cuando se asocia a edema de papila (retinopatía G 4 de Keith-Wagener) y **acelerada** cuando en el fondo de ojo se observan hemorragias y exudados blandos o duros (retinopatía G 3), espasmos arteriales, edema de retina y/o trasudados periarteriales. Las diferencias que se observan en el fondo de ojo no implican diferente fisiopatología, pronóstico ni tratamiento por lo que se consideran actualmente una única entidad. [146 Nivel C, Clase I, Centros A]

Estudios de anatomía patológica en humanos y en animales de experimentación, se observan lesiones en los vasos arteriales (necrosis fibrinoide y arteriosclerosis hiperplásica).

La fisiopatología de las lesiones antes descritas parece ser consecuencia directa de la severa elevación de la PA, sin embargo parecería que intervienen otros factores humorales que explicarían la razón de la superposición de los valores de PA de algunos pacientes hipertensos con HTA benigna severa y la HTA maligna. [155 Nivel C, Clase IIa, Centros A].



Esquema de la iniciación y progresión de la HTA M-A obtenido de Kaplan N.

Frecuentemente se complica con deterioro de la función renal, cardíaca, cerebral (encefalopatía hipertensiva y/o hemorragia cerebral), anemia microangiopática, etc.

Sin tratamiento la mortalidad era de 80 a 90% al año. [147 Nivel B, Clase IIa, Centros A].

La HTA M-A constituye una urgencia médica, excepto cuando se asocia con encefalopatía, insuficiencia cardíaca, renal o coronaria severa en las se la considera una emergencia, en cuyo caso requiere internación en terapia, monitoreo de PA intrarterial y manejo con drogas endovenosas. [148 Nivel C, Clase I, Centros A]

Con tratamiento adecuado la mortalidad a 5 años ha disminuido a menos de 30%. [154 Nivel B, Clase IIa, Centros A].

HTA MALIGNA-ACELERADA

1. Historia clínica completa
2. Control de PA
3. Fondo de ojos
4. Examen físico y neurológico
5. Laboratorio ECG, Rx tx.

Cumple criterios diagnóstico?

NO

SI

1. Internar
2. Colocar via venosa

HTA maligna complicada?
Ver complicaciones

SI (se considera emergencia HTA)

NO (se considera urgencia HTA)

1. Internar en UTI
2. Colocar via venosa y monitoreo de PA intrarterial
3. Iniciar tratamiento EV con NPS preferiblemente, Bajar la PA un 20% y no menos de 160/100 en 24 Hs

1. Internar en piso
2. Iniciar tratamiento VO,
3. Bajar la PA un 20% y no menos de 160/100 en 24 Hs
4. Investigar causas de HTA 2º
5. Al alta asegurarse seguimiento y continuidad del Tr anti HTA
6. Realizar seguimiento función renal

Si se logra el objetivo de PA y un adecuado control de la complicación

1. HTA muy severa. PAD en general > 120 mmHg.
2. Fondo de ojo: exudados, hemorragias, edema de papila.
3. Cuadro neurológico (cefalea, somnolencia, estupor, trastornos visuales, convulsiones, déficit focal).
4. Función renal: IRA, uremia.
5. Náuseas y vómitos

Fisiopatología: HTA muy severa -> producción local de tromboxano, endotelina y radicales libres que producen lesión endotelial, proliferación miointima e isquemia tisular. Por otro lado hay una estimulación del SRA por presión-natriuresis -> hipovolemia -> + SRA.

Complicaciones:

1. Cardíacas: Insuficiencia, coronariopatía
2. Renales: IRA
3. Neurológicas: Encefalopatía, ACV hemorrágico
4. Gastrointestinales: Pancreatitis ag, infarto intestinal

Nota: Reducir bruscamente la PA puede provocar isquemia cerebral, cardíaca, ceguera y deterioro más severo de función renal.

Manejo de la PA en guardia

15. Tratamiento de factores de riesgo asociados:

Tratamiento hipolipemiante:

- a. En dos estudios evaluaron específicamente el tratamiento hipolipemiante en hipertensos (ALLHAT [74 (Nivel A, Clase I, Centros A)] y ASCOT [129 (Nivel A, Clase I, Centros A)]), los resultados respecto de prevención de eventos CV son similares en magnitud entre los normotensos y los hipertensos.
- b. El tratamiento hipolipemiante redujo ACV 15% en prevención primaria y 30% prevención secundaria.[130]
- c. En estudio ALLHAT (pravastatina 40 mg) hubo una disminución no significativa del 9% en enf. Coronaria fatal y no fatal y en ACV fatal y no fatal.
- d. En estudio ASCOT en cambio hubo una significativa reducción de eventos con el uso de atorvastatina 10 mg (36% de disminución de eventos coronarios y 27% ACV) a pesar de colesterolemias normales bajas.
- e. Prevención secundaria: basados en estudio HPS [131 (Nivel A, Clase I, Centros A)], los pacientes coronarios, enf. Vascular periférica, ACV isquémico o diabetes menores de 80 años y con colesterol plasmático mayor a 135 mg/% deben ser tratados con estatinas. **El objetivo de tratamiento es un colesterol total menor a 155 mg/% y un LDL col menor a 70 mg/%.**
- f. Prevención primaria: En pacientes con un riesgo cardiovascular global mayor de 20% a 10 años, menores de 80 años y con colesterol plasmático mayor a 135 mg/% deben ser tratados con estatinas. Los objetivos terapéuticos iguales a los de prevención 2°.
- g. El tratamiento recomendado para los pacientes con HDL bajo y triglicéridos elevados son los fibratos, sin embargo estos medicamentos no tienen una base tan sólida respecto de disminución eventos cardiovasculares como la tienen las estatinas.

Tratamiento antiplaquetario:

- a. Aspirina en bajas dosis demostró ser efectiva en pacientes con eventos previos o con alto riesgo cardiovascular [132].
- b. El estudio HOT [27 (Nivel A, Clase I, Centros A)] mostró una reducción de eventos cardiovasculares de 15% y de eventos coronarios de 36% pero no en ACV y un riesgo relativo aumentado de hemorragia mayor de 65% (pocos eventos). Los pacientes que más se beneficiaron con aspirina fueron aquellos con creatinina mayor a 1,30 mg/%, alto riesgo cardiovascular, mayores de 50 años y altos niveles de PA. Para evitar sangrado la aspirina debe indicarse luego de lograr normotensión.

Tratamiento de la DBT:

- a. El control estricto de la glucemia a un valor de Hemoglobina glicosilada de menos de 7% NO ofrece mejor control de macroangiopatía que el control usual a HbA1 de 9%, pero si protege de complicaciones de microangiopatía (retinopatía, nefropatía y neuropatía)
- b. El objetivo del tratamiento es obtener valores de glucemia en ayunas menores de 110 mg/% y HbA1 menor a 6,5%.

Indicaciones sugeridas de derivación al especialista:

El manejo y tratamiento de la HTA puede realizarlo un médico clínico o generalista (médico de familia), las siguientes son indicaciones para derivar al médico especialista.

1. Se necesita tratamiento urgente
 - i. HTA acelerada (HTA severa con retinopatía con hemorragias, exudados y/o papiledema).
 - ii. HTA muy severa > 220-120 mmHg.
 - iii. Complicada con insuficiencia cardiaca o accidente isquémico transitorio
2. Sospecha de HTA 2°
 - i. Hipokalemia (Hiperaldosteronismo 1° o HTA renovascular).
 - ii. Creatinina elevada.
 - iii. Proteinuria o hematuria.
 - iv. Comienzo reciente o empeoramiento de la HTA.
 - v. Resistencia al tratamiento.
 - vi. HTA en jóvenes < 30 años.
3. Problemas terapéuticos
 - i. Intolerancia a muchos medicamentos
 - ii. Contraindicaciones a muchas drogas
 - iii. No adherencia o no complacencia al tratamiento
4. Situaciones especiales
 - i. Variabilidad de PA muy alta
 - ii. Posible HTA de guardapolvo
 - iii. HTA en el embarazo.

Seguimiento:

La frecuencia de visitas depende del nivel de riesgo CV total y del grado de HTA del paciente. Una vez que se lograron los objetivos del tratamiento de la HTA y de los factores de riesgo asociados la frecuencia de visitas puede reducirse considerablemente.

Debido a que se trata de una enfermedad crónica, el tratamiento en general es de por vida, la suspensión del tratamiento por parte de los pacientes tarde o temprano se seguirá de un retorno a los valores de PA basales. Sin embargo, después de un prolongado y adecuado control de la PA se puede intentar lentamente y en forma progresiva una disminución de las dosis o suspensión de algunos medicamentos especialmente en aquellos pacientes que cumplen estrictamente las medidas higiénico dietéticas (step down). Si esto se intenta debe ser seguido de supervisión frecuente de los niveles de PA.

BIBLIOGRAFIA

1. Committee, G., *2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension*. Journal of Hypertension, 2003(21): p. 1011-1053.
2. National High Blood Pressure Education Program. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, D., Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension 2003;42:1206.
3. BHS-IV, *British Hypertension society guidelines for hypertension management 2004: summary*. BMJ, 2004(328): p. 634-640.
4. Collins R, P.R., MacMahon S, Herbert P, Fisback NH, Eberlein KA, et al, *Blood pressure, Stroke and coronary heart disease. Part 2. Short term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context*. The Lancet, 1990. **335**: p. 827-839.
5. Collaboration, S.P.S., *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): p. 1903-1913.
6. MacMahon S, P.R., Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al., *Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias*. Lancet, 1990(335): p. 765-774.
7. MF, O.R., *From theory into practice. Arterial hemodynamics in clinical hypertension*. J Hypertens, 2002(20): p. 1901-1915.
8. Primates P, B.M., Poulter NR, *Improved hypertension management and control. Results from the Health Survey for England 1998*. Hypertension, 2001(38): p. 827-832.
9. Millar JA, L.A., Burke A, *Pulse pressure as a risk factor for cardiovascular events in the MRC Mild Hypertension Trial*. J Hypertens, 1999(17): p. 1065-1072.
10. Franklin S, L.M., Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, Levy D, *Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study*. Circulation, 2001(103): p. 1245-1249.
11. Meigs JB, D.A.R.S., Wilson PW, Cupples LA, Nathan DM, Singer DE, *Risk variable clustering in the insulin resistance syndrome. The Framingham Offspring Study*. Diabetes, 1997(46): p. 1594-1600.
12. Zanchetti, A., *The hypertensive patient with multiple risk factors: is treatment really so difficult?* Am J Hypertens, 1997(10): p. 223S-229S.
13. Mancia G, P.G., Di Rienzo M, Zanchetti A., *Blood pressure variability*. Zanchetti A, Mancia G (editors): Handbook of hypertension: pathophysiology of hypertension. Amsterdam: Elsevier Science; 1997; p. 117-169.
14. O'Brien E, A.R., Beilin L, Imai Y, Mancia G, Mengden T, et al, *on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement*. J Hypertens, 2003(21): p. 821-848.
15. Mancia G, S.R., Bravi C, De Vito G, Valagussa F, Cesana G, et al, *Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA Study*. J Hypertens, 1995(13): p. 1377-1390.
16. Zarnke KB, F.B., Mahon JL, Feldman RD, *A randomized study comparing a patient-directed hypertension management strategy with usual office-based care*. Am J Hypertens, 1997(10): p. 58-67.
17. Mancia G, Z.A., Agabiti-Rosei E, Benemio G, De Cesaris R, Fogari R, et al, *Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment induced regression of left ventricular hypertrophy*. Circulation, 1997(95): p. 1464-1470.
18. Ohkubo T, I.Y., Tsuji I, Nagai K, Kato J, Kikuchi N, et al, *Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan*. J Hypertens, 1998(16): p. 971-975.
19. Parati G, P.G., Casadei V, Mancia G, *Lack of alerting reactions and pressor responses to intermittent cuff inflations during non-invasive blood pressure monitoring*. Hypertension, 1985(7): p. 597-601.
20. Pickering TG, C.A., Mallion JM, Mancia G, Verdecchia P, *Task Force V. White-coat hypertension*. Blood Press Monit 1999, (4): p. 333-341.
21. Neal B, M.S., Chapman N, *Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: Results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration*. Lancet, 2000. **356**: p. 1955-64.
22. Ogden LG, H.J., Lydick E, Whelton PK, *Long-term absolute benefit of lowering blood pressure in hypertensive patients according to the JNC VI risk stratification*. Hypertension, 2000(35): p. 539-43.
23. Burt VL, W.P., Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, et al, *Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991*. Hypertension, 1995(25): p. 305-313.
24. PROGRESS, C.S.G., *Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack*. Lancet, 2001(358): p. 1033-1041.
25. HOPE, *The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients*. N Engl J Med, 2000(342): p. 145-153.
26. Schrier RW, E.R., Esler A, Mehler P, *ABCD-normotensive. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and stroke*. Kidney Int, 2002(61): p. 1086-1097.
27. Hansson L, Z.A., Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al, *Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial*. Lancet, 1998(351): p. 1755-1762.
28. UKPDS, *UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in Type 2 diabetes.UKPDS38*. BMJ, 1998(317): p. 703-713.
29. Estacio RO, J.B., Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW, *The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin independent diabetes and hypertension*. , 1998(338): p. 645-652.

30. ALLHAT, *Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)*. JAMA, 2000(283): p. 1967-1975.
31. Adler AL, S.I., Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al, *Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study*. BMJ, 2000(321): p. 412-429.
32. Doll R, P.R., Wheatley K, Gray R, Sutherland I., *Mortality in relation to smoking: 40 years' observational study on male British doctors*. BMJ, 1994(309): p. 901-911.
33. Omvik, P., *How smoking affects blood pressure*. Blood Press Monit 1999, 1996(5): p. 71-77.
34. Stamler, J., *Epidemiologic findings on body mass and blood pressure in adults*. Ann Epidemiol, 1991(1): p. 347-362.
35. Puddey IB, B.L., Rakie V., *Alcohol, hypertension and the cardiovascular system: a critical appraisal*. Addiction Biol, 1997(2): p. 159-170.
36. Wannamethee SG, S.A., *Patterns of alcohol intake and risk of stroke in middle-aged British men*. Stroke, 1996(27): p. 1033-1039.
37. Puddey IB, B.L., Vandongen R., *Regular alcohol use raises blood pressure in treated hypertensive subjects. A randomised controlled trial*. Lancet, 1987(1): p. 647-651.
38. Arakawa, K., *Antihypertensive mechanism of exercise*. J Hypertens, 1993(11): p. 223-229.
39. Law, M., *Epidemiological evidence on salt and blood pressure*. Am JHypertens, 1997(10 (suppl)): p. 42S-45S.
40. Cutler JA, F.D., Alexander PS., *Randomised controlled trials of sodium reduction: an overview*. Am J Clin Nutr, 1997(65 (suppl 2)): p. 643S-651S.
41. Sacks FM, S.L., Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al., *Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet*. DASH Sodium Collaborative Research Group. N Engl J Med, 2001(344): p. 3-10.
42. Fagard RH, S.J., Thijs L., *Results of intervention trials of antihypertensive treatment versus placebo, no or less intensive treatment*. In: Mancia G, Chalmers J, Julius S, Saruta T, Weber M, Ferrari A, Wilkinson I (editors): Manual of hypertension. London: Churchill Livingstone, 2002: p. 21-33.
43. Thijs L, F.R., Lijnen P, Staessen J, Van Hoof R, Amery A., *A metaanalysis of outcome trials in elderly hypertensives*. J Hypertens, 1992(10): p. 1103-1109.
44. Collaboration, B.P.L.T.T., *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*. Lancet, 2000(356): p. 1955-1964.
45. Staessen JA, W.J., Thijs L., *Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a qualitative overview updated until 1 March 2003*. J Hypertens, 2003(21): p. 1055-1076.
46. ALLHAT, *The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)*. JAMA, 2002(288): p. 2981-2997.
47. Gueyffier F, B.F., Boissel JP, Pocock S, Coope J, Cutler J, et al., *The effect of antihypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men. Results from a meta-analysis of individual patient data in randomised controlled trials*. Ann Intern Med, 1997(126): p. 761-767.
48. Lithell H, H.L., Skogg I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. for the SCOPE Study Group, *The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). Principal results of a randomised double-blind intervention trial*. J Hypertens, 2003(21): p. 875-886.
49. Dahlöf B, D.R., 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): p. 995-1003.
50. Brenner BM, C.M., De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al, *Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy*. N Engl J Med, 2001(345): p. 861-869.
51. Lewis EJ, H.L., Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al, *Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes*. N Engl J Med, 2001(345): p. 851-860.
52. Parving H-H, L.H., Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen Arner P, *The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes*. N Engl J Med, 2001(345): p. 870-878.
53. Levy D, S.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): p. 1786-1793.
54. Perlini S, M.M., Cuspidi C, Sampieri L, Trimarco B, Aurigemma GP, et al, *Midwall mechanics are improved after regression of hypertensive left ventricular hypertrophy and normalization of chamber geometry*. Circulation, 2001(103): p. 678-683.
55. Wright JT, B.G., Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, et al. for the, *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): p. 2421-2431.
56. Agodoa LY, A.L., Bakris GL, Beck G, Bourgoignie J, Briggs JP, et al, for the *African American Study of Kidney Disease and Hypertension AASK) Study Group. Effect of Ramipril vs Amlodipine on Renal Outcomes in Hypertensive Nephrosclerosis. A Randomized Controlled Trial*. JAMA, 2001(285): p. 2719-2728.
57. Hansson L, L.L., 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): p. 611-616.
58. Bryan Williams, N.R.P., Morris J Brown, Mark Davis, Gordon T McInnes, John F Potter, Peter S Sever, Simon McG Thom; the BHS guidelines working party, for the and B.H. Society, *British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary*. BMJ, 2004(328): p. 634-640.
59. Psaty BM, S.N., Siscovick DS, et al, *Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis*. JAMA, 1997(277): p. 739-45.

60. ACC/AHA Hunt SA, B.D., Chin MH, et al, *ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: Executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure)*. J Am Coll Cardiol, 2001(38): p. 2101-13.
61. D, M.-H.T., *Frontiers in congestive heart failure: Effect of Metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF)*. Congest Heart Fail, 1999(5): p. 184-5.
62. COPERNICUS. Packer M, C.A., Fowler MB, et al, *Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure*. N Engl J Med, 2001(344): p. 1651-8.
63. Committees, C.I.a., *A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS)*. Circulation, 1994(90): p. 1765-73.
64. SOLVD, T.I., *Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure*. N Engl J Med, 1991(325): p. 293-302.
65. AIRE, *The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure*. Lancet, 1993(342).
66. TRACE Kober L, T.-P.C., Carlsen JE, et al, *A clinical trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group*. N Engl J Med, 1995(333): p. 1670-6.
67. VALHEFT Cohn JN, T.G., *A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure*. N Engl J Med, 2001(345): p. 1667-75.
68. RALES Pitt B, Z.F., Remme WJ, et al., *The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators*. N Engl J Med, 1999(341): p. 709-17.
69. Braunwald E, A.E., Beasley JW, et al, *ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction—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 Unstable Angina)*. J Am Coll Cardiol, 2002(40): p. 1366-74.
70. BHAT, *β-Blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results*. JAMA, 1982(247): p. 1707-14.
71. SAVE Hager WD, D.B., Riba A, et al, *Absence of a deleterious effect of calcium channel blockers in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: The SAVE Study Experience. SAVE Investigators. Survival and Ventricular Enlargement*. Am Heart J, 1998(135): p. 406-13.
72. CAPRICORN, *Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: The CAPRICORN randomised trial*. Lancet, 2001(357): p. 1385-90.
73. EPHEBUS Pitt B, R.W., Zannad F, et al, *Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction*. , 2003(348): p. 1309-21.
74. ALLHAT, *The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. 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): p. 2998-3007.
75. ANBP2 Wing LMH, R.C., Ryan P, et al, *A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly*. N Engl J Med, 2003(348): p. 583-92.
76. CONVINCE Black HR, E.W., Grandits G, et al, *Principal results of the Controlled ONset Verapamil INvestigation of Cardiovascular Endpoints (CONVINCE) trial*. JAMA, 2003(289): p. 2073-82.
77. Guideline, N.K.F., *K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative*. Am J Kidney Dis, 2002(39(suppl 2)): p. S1-S246.
78. NFK-ADA, *American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes*. Diabetes Care, 2003(26(suppl 1)): p. S80-S82.
79. Lewis EJ, H.L., Bain RP, Rohde RD, *The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group*. N Engl J Med, 1993(329): p. 1456-62.
80. REIN, *The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy*. Lancet, 1997(349): p. 1857-63.
81. Collins R, M.S., *Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risk of stroke and of coronary heart disease*. Br Med Bull, 1994(50): p. 272-298.
82. Staessen JA, G.J., Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel J-P, et al, *Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials*. Lancet, 2000(355): p. 865-872.
83. Gueyffier F, B.C., Boissel JP, Schron E, Ekblom T, Fagard R, et al, *Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup analysis of randomised controlled trials*. Lancet, 1999(353): p. 793-796.
84. SHEP, *SHEP Collaborative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP)*. JAMA, 1991(265): p. 3255-3264.
85. Staessen JA, F.R., Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, et al, *for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension*. Lancet, 1997(350): p. 757-764.
86. Hansson L, L.L., Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Scherstén B, et al, *Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study*. Lancet, 1999(354): p. 1751-1756.

87. Somes GW, P.M., Shorr RI, Cushman WC, Applegate WB., *The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension.* Arch Int Med, 1999(159): p. 2004-2009.
88. Haffner, S., *The prediabetic problem: development of non-insulindependent diabetes mellitus and related abnormalities.* J Diabet Complic, 1997(11): p. 69-76.
89. Tarnow L, R.P., Gall MA, Nielsen FS, Parving HH, *Prevalence of arterial hypertension in diabetic patients before and after the JNC-V.* Diabetes Care, 1994(17): p. 1247-1251.
90. Epstein M, S.J., *Diabetes mellitus and hypertension.* Hypertension. 1992(19): p. 403-418.
91. Dinneen SF, G.H., *The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin- dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature.* Arch Intern Med, 1997(157): p. 1413-1418.
92. Dillon, J., *The quantitative relationship between treated blood pressure and progression of diabetic renal disease.* Am J Kidney Dis, 1993(22): p. 798-802.
93. Lindholm LH, I.H., Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, et al., *Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol.* Lancet, 2002(359): p. 1004-1010.
94. PATS, C.G., *Post-stroke antihypertensive treatment study.* Clin Med J, 1995(108): p. 710-717.
95. Flack JM, N.J., Grimm R Jr, Shih J, Cutler J, Ensrud K, MacMahon S, *Blood pressure and mortality among men with prior myocardial infarction. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group.* Circulation, 1995(92): p. 2437-2445.
96. Doughty RN, R.A., Sharpe N, MacMahon S, *Effects of betablocker therapy on mortality in patients with heart failure. A systematic overview of randomized controlled trials.* Eur Heart J, 1997(18): p. 560-565.
97. Lonn EM, Y.S., Jha P, Montague TJ, Teo KK, Benedict CR, Pitt B., *Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection.* Circulation, 1994(90): p. 2056-2069.
98. Pitt B, Z.F., Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al, *for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure.* N Engl J Med, 1999(341): p. 709-717.
99. Zanchetti A, R.L., *Antihypertensive treatment in patients with type-2 diabetes mellitus: what guidance from recent controlled randomized trials?* J Hypertens, 2002(20): p. 2099-2110.
100. Nakao N, Y.A., Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T., *Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin- converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial.* Lancet, 2003(361): p. 117-124.
101. Levine RJ, E.M., Hauth JC, Curet LB, Catalano PM, Morris CD, et al., *Should the definition of preeclampsia include a rise in diastolic blood pressure of >15 mmHg to a level .90 mmHg in association with proteinuria?* Am J Obstet Gynecol, 2000(183): p. 787-792.
102. Gravidanza, G.d.S.I.i., *Nifedipine versus expectant management in mild to moderate hypertension in pregnancy.* Br J Obstet Gynaecol, 1998(105): p. 718-722.
103. Dekker G, S.B., *Primary, secondary, and tertiary prevention of preeclampsia.* Lancet, 2001(357): p. 209-215.
104. von Dadelszen P, O.M., Bull SB, Logan AG, Koren G, Magee LA., *Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis.* Lancet, 2000(355): p. 87-92.
105. Magee LA, O.M., von Dadelszen P, *Fortnightly review: management of hypertension in pregnancy.* BMJ, 1999(318): p. 1332-1336.
106. Magpie, T., *The Magpie Trial Collaborative Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial.* Lancet, 2002(359): p. 1877-1890.
107. Manson JE, H.J., Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, et al, *Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease.* N Engl J Med, 2003(349): p. 523-534.
108. Chasan-Taber L, W.W., Manson JE, Spiegelman D, Hunter DJ, Curhan G, et al, *Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States.* Circulation, 1996(94): p. 483-489.
109. Masaki KH, S.I., Burchfiel CM, Sharp DS, Chiu D, Foley D, et al, *Orthostatic hypotension predicts mortality in elderly men: the Honolulu Heart Program.* Circulation, 1998(98): p. 2290-2295.
110. Swan GE, D.C., Miller BL, Reed T, Wolf PA, Jack LM, et al, *Association of midlife blood pressure to late-life cognitive decline and brain morphology.* Neurology, 1998(51): p. 986-993.
111. Longstreth WT Jr, M.T., Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, et al, *Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group.* Stroke, 1996(27): p. 1274-1282.
112. Program, N.H.B.P.E., *Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents: A working group report from the National High Blood Pressure Education Program. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents.* Pediatrics, 1996(98): p. 649-658.
113. Bacon CG, M.M., Kawachi I, Giovannucci E, Glasser DB, Rimm EB, *Sexual function in men older than 50 years of age: results from the Health Professionals Follow-Up Study.* Ann Intern Med, 2003(139): p. 161-168.
114. TOMHS Grimm RH Jr, G.G., Prineas RJ, McDonald RH, Lewis CE, Flack JM, et al, *Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS).* Hypertension, 1997(29): p. 8-14.
115. Della Chiesa A, P.D., Meier B, Hess OM, *Sexual activity in hypertensive men.* J Hum Hypertens, 2003(17): p. 515-521.
116. Kloner RA, B.M., Prisant LM, Collins M, *Effect of sildenafil in patients with erectile dysfunction taking antihypertensive therapy. Sildenafil Study Group.* Am J Hypertens, 2001(14): p. 70-73.
117. ACC/AHA PERIOPERATORIO Eagle KA, B.P., Calkins H, Chaitman BR, Ewy GA, Fleischmann KE, et al, *ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery).* Circulation, 2002(105): p. 1257-1267.
118. Mangano DT, L.E., Wallace A, Tateo I, *Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group.* N Engl J Med, 1996(335): p. 1713-1720.

119. Vidt DG. In: Izzo JL Jr, B.H., Goodfriend TL (eds), *Treatment of hypertensive emergencies and urgencies*. Hypertension Primer: The Essentials of High Blood Pressure: Basic Science, Population Science, and Clinical Management. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2003: p. 452-459.
120. Bader JD, B.A., Shugars DA, *A systematic review of cardiovascular effects of epinephrine on hypertensive dental patients*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2002(93): p. 647-653.
121. Peppard PE, Y.T., Palta M, Skatrud J, *Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension*. N Engl J Med, 2000(342): p. 1378-1384.
122. Leung RS, B.T., *Sleep apnea and cardiovascular disease*. Am J Respir Crit Care Med, 2001(164): p. 2147-2165.
123. Textor, *Renal failure related to angiotensin-converting enzyme inhibitors*. Semin Nephrol, 1997(17): p. 67-76.
124. Group, N.H.B.P.E.P.W., *1995 update of the working group reports on chronic renal failure and renovascular hypertension*. Arch Intern Med, 1996(156): p. 1938-1947.
125. Bonelli FS, M.M., Textor SC, Kos PB, Stanson AW, Johnson CM, et al, *Renal artery angioplasty: technical results and clinical outcome in 320 patients*. Mayo Clin Proc, 1995(70): p. 1041-1052.
126. Vidt, D., *Emergency room management of hypertensive urgencies and emergencies*. J Clin Hypertens (Greenwich), 2001(3): p. 158-164.
127. Zampaglione B, P.C., Marchisio M, Cavallo-Perin P, *Hypertensive urgencies and emergencies: prevalence and clinical presentation*. Hypertension, 1996(27): p. 144-147.
128. Gallagher, E.J.J.M., *Hypertensive urgencies: Treating the mercury?* Annals of Emergency Medicine, 2003(41(4)): p. 530-531.
129. Sever PS, D.f.B., Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. for the ASCOT investigators, *The prevention of coronary events and stroke with atorvastatin in hypertensive subjects with average or below average cholesterol levels. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: Lipid Lowering Arm (ASCOT:LLA)*. Lancet, 2003(361): p. 1149-1158.
130. Crouse JR, B.R., Furberg CD, *HMG-CoA reductase inhibitor therapy and stroke risk reduction: an analysis of clinical trials data*. Atherosclerosis, 1998(138): p. 11-24.
131. HPS, *Heart Protection Study Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: randomised placebo-controlled trial*. Lancet, 2002(360): p. 7-22.
132. Collaboration., A.T., *Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients*. BMJ, 2002(324): p. 71-86.
133. Patricia M Kearney, M.W., Kristi Reynolds, Paul Muntner, Paul K Whelton, Iang He, *Global burden of hypertension: analysis of worldwide data*. Lancet, 2005. **365**: p. 217-23.
134. Ezzati M, L.A., Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ., *Selected major risk factors and global and regional burden of disease*. Lancet, 2002. **360**: p. 1347-60.
135. S MacMahon, B.N., A Rodgers, *Hypertension—time to move on*. Lancet, 2005. **365**: p. 1108-09
136. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 2001;285:2486-2497.
137. Alexander CM et al. *Diabetes* 2003;52:1210-1214.
138. Rose G., *Sick individuals and sick populations*. Int J Epidemiol 2001;30:427-32
139. Bo Carlberg, Ola Samuelson, Lars Hjalmar Lindholm, *Atenolol in Hypertension: is it a wise choice?*. Lancet 2004; 364:1684-89.
140. Gress TW, et al. *ARIC study*. N Engl J Med. 2000;342:905-912.
141. The Europa investigators. *Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease : randomized, double blind, placebo controlled , multicentre trial*. Lancet 2003;362:782-88.
142. Grossman, Ehud MD; Messerli, H. Franz MD; Grodzicki, Tomasz MD; Kowey, Peter MD. *Should a Moratorium Be Placed on Sublingual Nifedipine Capsules Given for Hypertensive Emergencies and Pseudoemergencies?*. JAMA 1996 Volume 276(16); 1328-1331 .
143. Leeman M. *Use of antihypertensive drugs in an intensive care unit*. Am J Hypertension 1977;10:144.
144. Kaplan NM. *Management of hypertensive emergencies*. The Lancet.1994;344:1335.
145. Mann S, Atlas S. *Hypertensive emergencies*. Laragh & Brenner. Hypertension second edition. Raven Press.
146. Ahmed MEK, Walker JM, Beevers GD, Beevers M. *Lack of difference between malignant and accelerated hypertension*. Br Med J. 1986; 292:235.
147. Dustan HP, Schneckloth RE, Corcoran AC, Page IH. *The effectiveness of long-term treatment of malignant Hypertension*. Circulation 1958;18:644.
148. Kincaid-Smith P, Mc Michael J, Murphy EA. *The clinical course and pathology of hypertension with papilledema*. Q J Med, 1958;27:117.
149. Heaton EB, *Hypertensive encephalopathy and the neurologic manifestation of malignant hypertension*. Neurology,1982;32:127.
150. Chester EM, *Hypertensive encephalopathy: a clinicopathologic study of 20 cases*. Neurology. 1978;28:928
151. Kontos HA, *Mechanism of arteriolar abnormalities after acute hypertension*. Am J Physiol 1981;240:H511.
152. Patel R, Ansari A. *Prognosis and predisposing factors for essential malignant hypertension in predominantly black patients*. Am J Card. 1990;66:868.
153. Johansson B, Strandgaard S, Lassen NA. *On the pathogenesis of hypertensive encephalopathy. The hypertensive "breakthrough" of autoregulation of cerebral blood flow with forced vasodilatation, flow increase and blood - brain barrier damage*. Cir Res 1974. 34 and sup 35:I-167-I-171.
154. Lip GYH, Beevers M. *Complications and survival of 315 patients with malignant-phase hypertension*. J hypertens 1995 a:13:915.
155. Kincaid-Smith P. *Malignant hypertension*. J Hypertens. 1991;9:893.
156. Kaplan N. *Clinical Hypertension*. 1998. seventh edition. Williams and Wilkins.
157. Geronimus AT, Bound J, Waidmann TA. *Excess mortality among Blacks and Whites in the United States*. N Eng J Med, 1996; 335: 1552.
158. Laragh JH, Brenner BM. *Hypertension, Pathophysiology, Diagnosis and Management*. Second Edition 1995. Raven press.
159. Anderson S, Brenner B. *Progressive renal disease: a disorder of adaptation*. Q J Med. 1989.;70:185.
160. Tolins JP, Raij L. *Antihypertensive therapy and progression of chronic renal disease. Are there renoprotective drugs?*. Semin Nephrol 1991;11:538.
161. Remuzzi G, Reggenenti P. *Understanding the nature of renal disease progression*. Kidney Int. 1997;51:2

162. Foley RN, Parfrey PS, Harnet ID. Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 1996;49:1379.
163. Iseki K, Miyasoto F, Tokuyama K. Low diastolic blood pressure, hypoalbuminemia and risk of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1997;51:1212.
164. Elisaf M, Pappas H. Ambulatory blood pressure monitoring in hemodialysis patients. *J Human Hypertens.* 1996;10 (su 3):S43.
165. Yamamoto T, Shimizu M, Morioka M. Role of angiotensin II in the pathogenesis of hyperdipsia in chronic renal failure. *JAMA* 1986;256:604.
166. Breyer JA, Jakobson HB. Ischemic nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1993;2:216.
167. Jakobson JA, Berg KJ. Angiography with non ionic X ray contrast media in severe chronic renal failure: renal function and contrast retention. *Nephron.*1996;73:549.
168. Klahr S. Chronic renal failure: management. *Lancet.*1991;338:423.
169. Bakris GJ, Smith A. Effects of sodium ingestion on albumin excretion in patients with diabetic nephropathy treated with long acting calcium channel blockers. *Ann of Int Med.* 1996;125:201.
170. Toto RD, Mitchell HC, Smith RD. "Strict" blood pressure control and progression of renal disease in hypertensive nephrosclerosis. *Kidney Int.* 1995;48:851.
171. Brater DC. Use of diuretics in chronic renal insufficiency and nephrotic syndrome. *Semin Nephrology.*1988;8:333.
172. Perneger TV, Brancati FL, Whelton PK. End-stage renal disease attributable to diabetes mellitus. *Ann Int Med* 1994;121:912
173. Borch-Johansen K, Kreiner S. Proteinuria: value as a predictor of cardiovascular mortality in insulin dependent diabetes mellitus. *Br Med J.* 1987;294:1651.
174. Perez GO, Lespier L, Knowles R. Potassium homeostasis in chronic diabetes mellitus. *Arch Int Med.* 1977;137:1018.
175. Fuller JH. Renal effect of lisinopril in insulin dependent diabetes mellitus (IDDM) without hypertension. *EUCLID study.*
176. Bright R. *Guy's Hospital Rep* 1836;1:338 and 380.
177. Goldblatt H, Linch J *J Exp Med.* 1934;59:347
178. Luke RG, Kennedy AC, Briggs JD. *Br Med J.* 1968;3:764.
179. Williams SM, Oler J, *Arch of Int Med.* 1986;105:1
180. Sinclair AM. *Arch of Int Med.* 1987;147:1289
181. Bijlstra PJ, Postma CT. Clinical and biochemical criteria in the detection of renal artery stenosis. *J Hypertens* 1996;14:1033.
182. Horvath JS. The detection of renovascular hypertension: a study of 490 patients by renal angiography. *Q J Med* 1982;51:139.
183. Davis BA, Crook JE. Prevalence of renovascular hypertension in patients with grade III-IV hypertensive retinopathy. *N Engl J Med* 1979;301:1273.
184. Huges JS, Dove HG, Gifford RW, Feinstein AR. Duration of blood pressure elevation in accurately predicting surgical cure of renovascular hypertension. *Am Heart J* 1981;101:408.
185. Brookstein JJ, Maxwell MH, Abrahms HL. Cooperative study of radiologic aspects of renovascular hypertension, bilateral renovascular disease. *JAMA* 1977;237:1706.
186. Pickering TG. The role of laboratory testing in the diagnosis of renovascular hypertension. *Clin Chem* 1991;37:1831.
187. Black HR, Nally JV. Introduction. The role of captopril scintigraphy in the diagnosis and management of renovascular hypertension: consensus conference. *Am J Hypertens* 1991;4:661S.
188. Muller FB, Sealey JE, Case DB. The captopril test for identifying renovascular disease in hypertensive patients. *Am J Med.* 1986;80:633.
189. Hunt JC, Sheps SG, Harrison EG. Renal and renovascular hypertension: a reasoned approach to diagnosis and management. *Arch Int Med* 1974;98:133.
190. Dean RH, Kieffer RW, Smith BW. Renovascular hypertension: anatomic and renal functional changes during drug therapy.
191. Hartman RP, Kawashima A, King BF. Evaluation of renal causes of hypertension. *Radiol Clin NA* 2003;41:909.
192. Korsakas S, Mohaupt MP, Dinkel HP. Delay in dialysis in end stage renal failure: prospective study on percutaneous renal artery interventions. *Kidney Int* 2004;65:251.
193. Textor SC. Ischemic nephropathy: where are we now?. *J Am Soc Nephrol.* 2004a;20:437.
194. Rihal CS, Textor SC, Breen Jf. Incidental renal artery stenosis among a cohort of hypertensive patients undergoing coronary angiography. *Mayo Clin Proc* 2002;77:309.
195. Simon G. What is the critical renal artery stenosis?. *Am J Hypertens* 2000;13:1189.
196. Leertouwer TC, Pattynama PMT, Incidental renal artery stenosis in peripheral vascular disease. *Kidney Int* 2001;59:1480.
197. Mc Laughlin K, Jardine AG, Moss JG. Renal artery stenosis. *BMJ* 2000;320:1124.
198. Vasbinder GBC, Nelemans PJ, Kessels AGH. Diagnostic tests for renal artery stenosis in patients suspected of having renovascular hypertension. *Ann Int Med* 2001;135:401.
199. Hasbak P, Jensen LT, Ibsen H. Hypertension and renovascular disease: follow-up 100 renal vein samplings. *J Human Hypertens* 2002;16:275.
200. Soluez G, Terasse E, Qanadli SD. Prediction of clinical response after renal angioplasty: respective value of renal Doppler sonography and scintigraphy. *AJR* 2003;181:1029.
201. Morcos SK. Prevention of contrast media nephrotoxicity- the story so far. *Clin Radiol* 2004;59:381.
202. Merten GJ, Burges P, Gray LV. Prevention of contrast induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:2328.
203. Reidy JF. New diagnostic techniques for imaging the renal arteries. *Curr Opinion in Nephrol and Hypertens* 2002;11:635.
204. Kennedy DJ, Colyer WR, Brewster PS. Renal insufficiency as a predictor of adverse events and mortality after renal artery stent placement. *Am J Kidney Dis* 2003;42:926
205. Hollenbreg NK. Medical therapy for renovascular hypertension. *Am J Hypertens* 1988;1:338S.
206. Nordmann AJ, Woo K, Parkes R, Logan AG. Balloon angioplasty or medical therapy for hypertensive patients with atherosclerotic renal artery stenosis?. *Am J med* 2003;114:44.

207. Plouin PF, Chatellier G, Darne B. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. Multicentric medicaments vs angioplasie (EMMA) study group. *Hypertension* 1998;31:822.
208. van Jarsveld BC, Deinum J. Evaluation and treatment of renal artery stenosis: impact on blood pressure and renal function. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;10:399.
209. Webster J, Marshall F, Abdalla M. Randomized comparison of percutaneous angioplasty vs continued medical therapy for hypertensive patients with atheromatous renal artery stenosis. *J Human Hypertens* 1998;12:329.
210. Aurell M, Jensen G. Treatment of renovascular hypertension. *Nephron* 1997;75:373.
211. Canzanella VJ. Medical management of renovascular hypertension. *Secondary hypertension*. Humana Press 2004.
212. Ritz E. Renal dysfunction as a novel risk factor: microalbuminuria and cardiovascular risk. *Kidney Int* 2005;67:S25.
213. Coresh J, Astor BC, Greene T. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult U.S. population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1-12
214. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwertz AC. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: AHA Scientific Statement. *Circulation* 2003;108:2154.
215. Fox Cs, Larson MG, Leip EP. Predictors of new-onset kidney disease in community-based population. *JAMA* 2004;291:844.
216. Ruggenenti P, Perna P, Lesti M. Pretreatment blood pressure reliable predicts progression of chronic nephropathies. *Kidney Int* 2000;58:2093.
217. Segura J, Campo C, Gil P. Development of chronic kidney disease and cardiovascular prognosis in essential hypertensive patients. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1616.
218. Jafar TH, Stark PC, Schmidt CH. Progression of chronic kidney disease; the role of blood pressure control, proteinuria and angiotensin converting enzyme inhibition: a patient level meta-analysis. *Ann Int Med* 2003;139:244.
219. Sarnak MJ, Greene T, Wang X. The effect of lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Int Med* 2005;142:342.
220. Mentari E, Rahaman M. Blood pressure and progression of kidney disease: importance of systolic, diastolic and diurnal variation. *Curr Hypertens Rep* 2004;6:400.
221. Locatelli F, del Vecchio L, Pozzoni O. Is it the agent or the blood pressure level that matters for renal and vascular protection in chronic nephropathies? *Kidney Int* 2005;67:S15.
222. Bakris GL, Williams L, Dworkin L. Preserving renal function in adults with hypertension and Diabetes: a consensus approach. *Am J Kidney disease* 2000;36:646.
223. Andersen NH, Morgensen CE. Dual blockade of renin angiotensin system in diabetic and non diabetic kidney disease. *Curr Hypertens Rep* 2004;6:369.
224. Campbell R, Sangalli F, Perticucci E. Effects of combined ACE inhibitor and angiotensin II antagonist treatment in human chronic nephropathies. *Kidney Int* 2003;63:1094.
225. Laverman GD, Andersen S, Rossin P. Renoprotection with and without blood pressure reduction. *Kidney Int* 2005;67(sup 94):S54.
226. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Antagonists of aldosterone and proteinuria in patients with CKD: an uncontrolled pilot study. *Am J Kidney Dis* 2005.
227. Bakris GL, Weir Mr, Sestic M. Differential effects of calcium antagonists subclasses on markers of nephropathy progression. *Kidney Int* 2004;65:1991.
228. Schieppatti A, Remuzzi G. The future of nephroprotection: frustration and promises. *Kidney Int* 2003;64:1947.
229. Hovind T, Tarnow L, Rossing P. Predictors for the development of microalbuminuria and microalbuminuria in patients with type I diabetes: Inception cohort study. *BMJ* 2004;328:1105.
230. Nelson RG, Bennett PH, Beck GJ. Development and progression of renal disease in Pima Indians with non-insulin diabetes mellitus. *Diabetes* 1996;45:1636.
231. 1996;334:1636.
232. Adler S. Diabetic nephropathy: linking histology, cell biology and genetics. *Kidney Int* 2004;66:2095.
233. Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB. Proteinuria reduction and progression of renal failure in patients with type II diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005;45:281.
234. EDIC study. *JAMA*;2003;290:2159.
235. Stripoli GFM, Craig M, Deeks JJ. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetics nephropathy: a systematic review. *BMJ* 2004;329:828.
236. Amar J, Venier I, Rossignol E. Nocturnal blood pressure and 24-hour pulse pressure are potent indicators of mortality in haemodialysis patients. *Kidney Int* 2000;57:2485.
237. Khosla UM, Johnson RJ. Hypertension in the haemodialysis patient and the "lag phenomenon": insight into Pathophysiology and clinical management. *Am J Kidney Disease*. 2004;43:739.
238. Efrati s, Zaidenstein R, Dishy V. Ace inhibitors and survival of hemodialysis patients. *Am J Kidney dis* 2002;40:1023.
239. Barzon L, Sonino N, Fallo F. Prevalence of natural history of adrenal incidentalomas. *Euro J Endocrinol* 2003;149:273.
240. Hamrahian AH, Iochimescu AG, Remer EM. Clinical utility of non contrast CT attenuation value (HU) to differentiate adrenal adenomas/hyperplasias from nonadenomas. *Cleveland Clinic Experience*. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:871.
241. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Ann Int Med* 2003;138:424.
242. Crucitti F, Bellantone R, Ferrante A. The Italian registry for adrenal cortical carcinoma: analysis of multinstitutional series of 129 patients. *Surgery* 1996;119:161.
243. Bernini G, Moretti A, Iocconi P. Anthropometric, Haemodynamics, humoral and hormonal evaluation in patients with incidental adrenocortical adenomas before and after surgery. *Eur J Endocrinol*, 2003;148:213.
244. Lie JT, Olney BA, Spittel TA. Perioperative hypertensive crisis and hemorrhagic diathesis: fatal complications of unsuspected pheochromocytoma. *Am Heart J* 1980;100:716.
245. Sheps SG, Jiang NS, Klee GG, van Hererden JA. Recents dedelopments in the diagnosis and treatment of pheochromocytoma. *Mayo Clinics Proc* 1990;65:88.
246. Whalen RK, Althausen AF, Daniels GH. Extradrenal pheochromocytoma. *J urol* 1992;147:110.

247. Zelinka T, Strauch B, Pecan L. Diurnal blood pressure variation in pheochromocytoma, primary aldosteronism and Cushing syndrome. *J Hum Hyperten* 2004;18:107.
248. Mann SJ. Severe paroxysmal hypertension (Pseudopheochromocytoma). *Arch of Int Med* 1999;159:670.
249. Brown H, Goldberg PA, Selter JG. Hemorrhagic pheochromocytoma associated with systemic corticosteroid therapy and presenting as myocardial infarction with severe hypertension. *J Clin Endocrin Metab.* 2005;90:563.
250. Rao F, Keiser HR, O' Connor DT. Malignant pheochromocytoma. *Hypertension* 2000;36:1045.
251. Eisenhofer G. Editorial: Biochemical diagnosis of pheochromocytoma- Is it time to switch to plasma metanephrines?. *J Clin Endocrin Metab.* 2003;88:550.
252. Godfray JA, Rickman OB, Williams AW. Pheochromocytoma in a patient with end-stage renal disease: case report and literature review. *Mayo Clin Proc.* 2001;76:953.
253. Kudva YC, Sawka AM; Young WF. The laboratory diagnosis of pheochromocytoma: The Mayo Clinic Experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4533.
254. Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. *Endocr Rev* 2003;24:539.
255. Bravo EL, Tarazi RC, Fouad FM. Clonidine supresión test. A useful aid in the diagnosis of pheochromocytoma. *N Eng J Med* 1981;305:623.
256. Walther MM. Management of pheochromocytoma. *Ann Int Med* 2001;134:323
257. Amar L, Servais A, Gimenez-Roqueplo AP. Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. *J Clin Endocrin Metab* 2005;90:2110.
258. Girerd X, Villeneuve F, Lemaire A. A clinical prediction rule for primary aldosteronism in drug-resistant hypertensive patients referred to an hypertensive clinic. *Hypertens* 2003;21 (supl 4):S145.
259. Mulatero P, Stowaser M, Loh KC. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrin Metab* 2004;89:1045.
260. Stowaser M, Gordon RD, Gunasekera TD. High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, after "non selective" screening of hypertensive patients. *J Hypertens* 2003;21:2149.
261. Oliveri O, Ciacciarelli A, Signorelli D. Aldosterone to renin ratio in a primary care setting: the Bussolengo study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4221.
262. Suzuki Y, Nakada T, Izumi T. Primary aldosteronism due to aldosterone producing adenoma without hipertensi3n. *J Urol* 1999;161:1272.
263. Freis JB, Beepers DG, Brown JJ. Clinical, biochemical, and pathological features of low renin primary hyperaldosteronism. *Am Heart J* 1978b;95:375.
264. Vasan Rs, Evan JC, Larson MG. Serum aldosterone and the incidente of hipertensi3n in non hypertensive persons. *New Engl J Med* 2004;351:33.
265. Arriza H, Weinberberg C, Cerelli G. Cloning of human mineralocorticoid receptor complementary DNA: structure and functional kinship with glucocorticoid receptor. *Science* 1987;237:268.
266. Walker Br. Defective enzyme-mediated receptor protection: novel mechanism in the Pathophysiology of hypertension. *Cli Sci* 1993;85:257.
267. Kato J, Etoh T, Kitamura K. Atrial and brain natriuretic peptides as markers of cardiac load and volume expansion in primary aldosteronism. *Am J Hypertens* 2005;18:354.
268. Wenting GJ, Man in' t Veld. Derloox FHM, Schalecamp MADH. Recurrence of hypertension in primary aldosteronism after discontinuation of spironolactone. Time course of changes in cardiac output and body fluid volume. *Clin Exp Hypertension* 1982;4:1727.
269. Montori VM, Schwartz GL, Chapman AB. Validity of aldosterona-renin ratio used to screen for the diagnosis of primary aldosteronism. *Mayo Clin Proc* 2001;76:877.
270. Oelkers W, Dietrich S, Bahr V. Primary hiperaldosteronism without suppressed renin due to secondary hypertensive renal damage. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3266.
271. Eide IK; Torgensen PA, Drolsum A. Low renin status in therapy resistant hypertension: a clue to efficient treatment. *J Hypertens* 2004;22:2217.
272. WIederker MR, Moe OW. Factitious hyperkalemia. *Am J Kidney Disease* 2000;36:1049.
273. Gordon RD. The challenge of more robust and reproducible methodology in screening for primary aldosteronism. *J Hypertens* 2004;22:251.
274. Tiu SC, Choi CH, Shek CC. The use aldosterona-renine ratio as a diagnostic test for primary aldosteronism and its tests characteristics under different conditions of blood smpling. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:72.
275. Tanabe A, Naruse M, Takagi S. Variability in the renine/aldosterona profile under random and standardized sampling conditions in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Meta* 2003;88:2489..
276. Seiler L, Rump LC, Schulte-Monting J. Diagnosis of primary aldosteronism: value of different screening parameters and influence of antihypertensive medication. *Eur J Endocrinol* 2004;150:329.
277. Young WF. Minireview: primary aldosteronism-changing concepts in diagnosis and treatment. *Endocrinology* 2003;144:2208
278. Espiner EA, Ross DG, Yandle TG. Predicting surgical remedial primaria aldosteronism: role of adrenal scanning, posture testing, and adrenal vein sampling. *J Cli Endocrinol Metab.* 2003;88:3637.
279. Rossi GP, Sacchetto A, Chiesura Corona M. Identification of the etiology of primary aldosteronism with adrenal vein sampling in patients with equivocal computed tomography and magnetic resonance findings. *J Cli Endocrinol Metab* 2001;86:1083.
280. Sawka AM, Young WF, Thompson GB. Primary aldosteronism: factors associated with normalization in blood pressure after surgery. *Ann Int Med* 2001;135:258.
281. Lim PO, Youn WF, Mac Donald TM. A review of the medical treatment of primary aldosteronism. *J Hypertens* 2001;19:353.
282. Arnaldi G, Angelli A, Atkinson AB. Diagnosis and complications in Cushing' s syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5593.
283. Sato A, Funder JW, Okubo M. Glucocorticoid induced hypertension in the elderly. Relation to serum calcium and family history of essential hypertension. *Am J Hypertens* 1995;8:823.

284. Quinkler M, Stewart PM. Hypertension and cortisol-cortisona shuttle. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2384.
285. Mangos GJ, Walker BR, Kelly JJ. Cortisol inhibits cholinergic vasodilatation in the human forearm. *Am J Hypertens* 2000;13:1155.
286. Invitti C, Giraldi FP, de Martin M. Diagnosis and management of Cushing's syndrome: results of an Italian multicentre study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:440.
287. Palermo M, Cossu M, Shackleton CHL. Cure of apparent mineralocorticoid excess by kidney transplantation. *New Engl J Med* 1998;329:1782.
288. Miskulin J, Shulkin G, Doherty GM, Sisson R, Burney ER, Gauger PG. Is preoperative I 123 MIBG routinely necessary before initial adrenalectomy for pheochromocytoma?. *J Invasive Cardiol*, 2003;15:699.
289. Benn DE, et al. Clinical presentation and penetrance of Pheochromocytoma/Paraganglioma Syndromes. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(3):827.
290. Sanchez Recalde A, Costero O, Oliver J, Iborra C, Ruiz E, Sobrino J. Pheochromocytoma-related cardiomyopathy inverted Takotsubo contractile pattern. *Circulation* 2006;113:e738.
291. Kantarovich V, Pacak K, *Annals of Int Med* 2005;142:1026.
292. Beard CM, Sheps SG, Kurland LT, Carney JA. 1983 Occurrence of pheochromocytoma in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. *Mayo Clin Proc* 1983;58:802.
293. Mc Neil AR, Block BH, Koelmayer TD, Burke MP, Hiltom JM. *Aust N Z J Med* 2000;30:648.
294. Sutton MG, Sheps SG, Lie JT. Prevalence of clinically unsuspected pheochromocytoma. Review of 50 years autopsies series. *Mayo Clinic Proc* 1981;56:354.
295. Plouin PF, Degoulet P, Tugay A. Screening for pheochromocytoma: in which hypertensive patient?. A semiological study of 2585 patients, including 11 with pheochromocytoma. *Nouv Press Med* 1981;10:869.
296. Bernini G, Franzoni F, Galetta F, Moreti A, et al. Carotid vascular remodeling in patients with pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(5):1754.
297. Deal L, Piesman M. Pheochromocytoma with cardiogenic shock and hypocalcemia. *Annals Of Int Med.* 2004;140:850.
298. Perraudin V, Delarue C, Lefebvre H, Do Rego J et al. Evidence for a role of vasopressin in control of aldosterone secretion in primary aldosteronism: in vitro and in vivo studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(4):1566.
299. Plouin P, Amar L, Chatellier G. COMETE-Conn study group. Trends in the prevalence of primary aldosteronism, aldosterone-producing adenomas, and surgically correctable aldosterone-dependent hypertension. *Nephrol Dial Transp* 2004;19:774.
300. Krakoff L. Screening for primary aldosteronism: progress and frustration. *J of Hypertension* 2006;24:635.
301. Ghose RP, Hall PM, Bravo EL. Medical management of aldosterone producing adenomas. *Ann Int Med* 1999;131:105.
302. Gianchetti G, Ronconi V, Lucarelli G, Boscaro M, Mantero F. Analysis of screening and confirmatory tests in the diagnosis of primary aldosteronism: need for a standardized protocol. *J of Hypertension* 2006;24:737.
303. Ferrari P, Shaw S, Nicod J, Saner E, Nussberger J. Active renin versus plasma renin activity to define aldosterone-to-renin ratio for primary aldosteronism. *J of Hypertension* 2004;22:327.
304. McArevey D, Murray GD, Lever AF, Robertson J. Similarity of idiopathic aldosteronism and essential hypertension. *Hypertension* 1983;8:116.
305. Fallo F, Veglio F, Bertello C, Sonino N, Della Mea P, Mulatero P, et al. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(2):454.
306. Brown NJ. Eplerrenone: Cardiovascular protection. *Circulation* 2003;107:2512.
307. Milliez P, Girerd X, Plouin P, Blacher J, Safar M, Mourad JJ. *J Am Col Cardiology* 2005;45:1243.
308. Francis G, Wilson Tang W. Should we consider aldosterone as the primary screening target for preventing cardiovascular events?. *J Am Col Cardiology* 2005;45:1249.
309. Garovic V, Textor S. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Circulation* 2005;112:1362.
310. Hansen KG, Edwards MS, Craven ET, Cher GS, Jackson SA, Appel RG, Burke GL, Dean RH. Prevalence of renovascular disease in the elderly: a population based study. *J Vasc Sur* 2002;36:443.
311. Ibrahim HM, Rosemberg MB, Hostter TH. Role of renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of renal disease: a critical review. *Semin Nephrol* 1997;17:431.
312. Kennedy DE, Colyer W, Brewsler PS, Cooper CJ, et al. Renal insufficiency as a predictor of adverse events and mortality after renal artery stent placement. *Am J Kidney Dis* 2003;14:926.
313. MacDowall P, Kaira PA, O'Dohogue DJ, Mamtora H, Brown K. Risk of morbidity from renovascular disease in elderly patients with congestive cardiac failure. *Lancet* 1998;352:13.
314. Vasbinder G, Nelemans P, Kessels A, Kroon A, Maki J, Leiner T, Beek F, et al. Accuracy of computed tomographic angiography and magnetic resonance angiography for diagnosing renal artery stenosis. *An Int Med* 2004;141:674.
315. Ramsay LE, Walter PC. Blood pressure response to percutaneous transluminal angioplasty for renovascular hypertension: an overview of published series. *BMJ* 1990;300:569.
316. Connolly HM, Huston J III, Brown RD Jr. Intracranial aneurism in patients with coarctation of aorta: a prospective magnetic resonance angiographic study in 100 patients. *Mayo Clin Proc* 2003;77:1491.
317. Daniels SR. Repair of coarctation of aorta and hypertension: does age matters? *Lancet* 2001;358:89.
318. MacDonald S, Thomas SM, Cleveland TJ, Gaines PA. Angioplasty or stenting in adult coarctation of the aorta?. A retrospective single analysis over a decade. *Cardiovasc Interv Radiol* 2003;26:357.
319. Pearl JM, Manning PB, Franklin C. Risk of recoarctation should not be a deciding factor in the timing of coarctation repair. *Am J Cardiol* 2004;93:803.
320. Vriend JW, van Monfrans GA, Romkes HH. Relation between exercise-induced hypertension and sustained hypertension in adult patients after successful repair of aortic coarctation. *J hypertens* 2004;22:501.
321. Morton P Printz. Angiotensinogen. Chapter 4. page 14. *Hypertension primer*, second edition. 1999. Joseph Izzo, Henry Black.
322. William H Beierwaltes. Renin synthesis and release. Chapter 5. page 16. *Hypertension primer*, second edition. 1999. Joseph Izzo, Henry Black.

323. Randal A Skilled, Ervin G. Erdős. Angiotensin I converting enzyme. Chapter 6. page 19. Hypertension primer, second edition. 1999. Joseph Izzo, Henry Black.
324. Ian Phillips, Tissue Renin-angiotensin systems. Chapter 8. page 23. Hypertension primer, second edition. 1999. Joseph Izzo, Henry Black.
325. Theodore Goodfriend. Angiotensins:actions and receptors. Chapter 3. page 11. Hypertension primer, second edition. 1999. Joseph Izzo, Henry Black.
326. Celso E Gomez-Sanchez. Aldosterone and other mineralocorticoids. Synthesis and regulation. Chapter 10. page 26. Hypertension primer, second edition. 1999. Joseph Izzo, Henry Black.
327. Ferrario Carlos M. Angiotensin formation and degradation. Chapter 7. page 21. Hypertension primer, second edition. 1999. Joseph Izzo, Henry Black.
328. Baguet JP, Hammer L, Levy P. Night time and diastolic hypertension are common and underestimated conditions in newly diagnosed apneic patients. *J Hypertens* 2005;22:521.
329. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA* 2004;291:2013.
330. Tishler PV, Larkin EK, Schluster MD, Redline S. Incidence of sleep-disordered breathing in an urban adult population: the relative importance of risk factors in the development of sleep-disordered breathing. *JAMA* 2003;28:2230.
331. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2005;352:1206.
332. Caples SM, Gami AS, Somers VK. Obstructive sleep apnea. *Annals of Int Med* 2005;142:187.
333. 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.
334. Hu FB, Willet WC, Colditz GA. Prospective study of snoring and risk of hypertension in woman. *Am J Epidemiol* 1999;150:806.
335. Mohsenin V. Sleep related disordered breathing and risk of stroke. *Stroke* 2001;32:1271.
336. Patel SR, White DP, Malhotra A. Continuous positive airway pressure therapy for treating sleepiness in a diverse population with obstructive sleep apnea. *Arch Int Med* 2003;163:565.
337. Kraiczi H, Hedner J, Peker Y, Grote L. Comparison of atenolol, amlodipine, enalapril, hydrochlorothiazide and losartan for antihypertensive treatment of patients with obstructive sleep apnea.. *AM J Respir Crit Care Med* 2000;161:1423.
338. Brooks D, Horner RI, Kozar LE, Render-Teixeira CI, Philipson LA. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension: evidence from a canine model. *J Clin Invest* 1997;99:106.
339. Goodfriend T, Calhoun D. Resistant hypertension, sleep apnea, and Aldosterone: Theory and Therapy. *Hypertension* 2004;43:518.
340. Resrode KM, Manson JE Hennekens CH. Obesity and cardiovascular risk. *Curr Opin Cardiol* 1996;11:490.
341. Masuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Familial obesity, sympathetic activation and blood pressure level. 2001;10:199.
342. Hall JE. The kidney, hypertension and obesity. *Hypertension* 2003.;41:625.
343. Ip MS, Lam B, Chan LY. Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. *Am J Resp Crit Care Med* 2000;162:2166.
344. Campos Rodriguez F, et al. Effect of continuous positive airway pressure on ambulatory blood pressure in patients with sleep apnea and hypertension. *Chest* 2006;129:1459.
345. Iellamo F, Montano N. Continuous positive airway pressure treatment: good for obstructive sleep apnea syndrome, may be not for hypertension?. *Chest* 2006;129:1403.
346. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Long term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046.
347. Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and blood pressure regulation. *Curr Hypert report*. 2003;5:503.
348. Smoller JW, Pollac MH, Wasertheil-Smoller S. Prevalence and correlates of panic attacks in postmenopausal women: results from an ancillary study of the Women's Health Initiative. *Arch Int Med* 2003;163:2041.
349. Kaplan NM. Anxiety-induced Hyperventilation: a common cause of symptoms in patients with hypertension. *Arch Int Med* 1997;157:945.
350. Davies SJ, Jackson PR, Ramsay LE, Drug intolerance due to non-specific adverse effects related to psychiatric morbidity in hypertensive patients. *Arch Intern Med* 2003;163:592.
351. Mann SJ. Severe paroxysmal hypertension(pseudo pheochromocytoma) *Arch Intern Med* 1999;159:670.
352. Fuller BF. Depression and hypertension in two psychiatric outpatient populations. *Psychosomatics*;1988;29:417.
353. KRISHNAN kr, mACdONALD wm, Doraiswamy PM, Tupler LA. Et al. Neuroanatomical substrates of depression in the elderly. *Eu Arch Psychiatry Cli Neurosci*. 1993;243:41.
354. Wells KB, Rogers W, Burnam MA, Camp P, Course of depression in patients with hypertension, myocardial infarction, or insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Psychiatry* 1993;150:632.
355. D'Atri DA, Fitzgerald EF, Kals SV, Osfield AM. Crowding in prison: the relationship between changes in housing mode and blood pressure. *Psychosom Med* 1981;43:95.
356. Timio M. Blood pressure trend and psychosocial factors: the case of the nuns in a secluded order. *Acta Physiol Scand Suppl*. 1997;640:137.
357. Pickering TG, Devereaux DG, James GD, Gerin W, et al. Environmental influences on blood pressure and the role of job strain. *J hypertens Suppl* 1996;14:S179.
358. Vlachopoulos C, Hirata K, O'Rourke NF. Effect of caffeine on aortic elastic properties and wave reflection. *J Hypertens* 2003;21:563.
359. Rakic V, Burke V, Beilin LJ. Effects of coffee on ambulatory blood pressure in older men and woman. *Hypertension* 1999;33:869.
360. Klag mG, Wang NY, Meoni LA. Coffee intake and risk of hypertension: the Johns Hopkins precursors study. *Arch Int Med* 2002;162:657.
361. Salazar Martinez E, Willett WC, Ascherio A. Coffee consumption and risk of diabetes mellitus. *Ann Int Med* 2004;140:1.
362. Frishman WH, Del Vecchio A; Sanal S, Ismail A. Cardiovascular manifestations of substance abuse: part 2: alcohol, amphetamines, heroin, cannabis, and caffeine. *Heart Dis*. 2003;5:253.
363. Mahmud A, Feely J. Effect of smoking on arterial stiffness and pulse pressure amplification. *Am J. Hypertens*. 2003;41:183.
364. Orth R, Ritz E. The renal risk of smoking: an update. *Curr opinion Nephrol Hypertens*. 2002;11:483.

365. Rehm J, Room R, Graham K. The relationship of average volume of alcohol consumption and pattern of drinking to burden of disease: an overview. *Addiction* 2003;98:1209.
366. Aguilera MT, de la Sierra A, Coca A, et al. Effects of alcohol abstinence on blood pressure: assessment by 24 hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 1999;33:653.
367. Davies MJ, Baer DJ, Judd JT. Effects of moderate alcohol intake on fasting insulin and glucose concentrations and insulin sensitivity in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:2559.
368. Catena C, Novello M, Dotto L. Serum lipoprotein (a) concentration and alcohol consumption in hypertension: possible relevance for cardiovascular damage. *J Hypertens* 2003;21:281.
369. Volpato S, Pahor M, Ferrucci L. Relationship of alcohol intake with inflammatory markers and plasminogen activator inhibitor-1 in well-functioning older adults: the Health, Aging, and Body Composition study. *Circulation* 2004;109:607.
370. Mukamal KJ, Conigrave KM, Mittleman NA. Roles of drinking pattern and type of alcohol consumed in coronary heart disease in men. *JAMA* 2003a;289:109.
371. Mukamal KJ, Kuller LH, Fitzpatrick AL. Prospective study of alcohol consumption and risk of dementia in older adults. *JAMA* 2003b;289:1405.
372. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL. Wine drinking and risk of cardiovascular complications after recent myocardial infarction. *Circulation* 2002;106:1465.
373. Walsh CR, Larson MG, Evans JC. Alcohol consumption and the risk of heart failure in the Framingham heart study. *Ann Int Med* 2002;136:181.
374. Iso H, Baba S, Mannami T. Alcohol consumption and the risk of stroke among middle-aged men. The JPHC study cohort 1. *Stroke* 2004;35:1124.
375. Jackson VA, Sesso HD, Buring GE, Gaziano JM. Alcohol consumption and mortality in men with preexisting cerebrovascular disease. *Arch Int Med* 2003;163:1189.
376. Rapuri PB, Gallagher JC, Balhorn KE, Ryschon KL. Alcohol intake and bone metabolism in elderly women. *Am J Clin Nutr* 2000;72:1206.
377. Cushman WC, et al for the PATHS group. The prevention and treatment of hypertension study (PATHS): effects of an alcohol treatment program on blood pressure. *Arch Int Med*. 1998;152:1197.
378. Klaski AL, Friedman GD, Siegel AB, Gerard MJ. Alcohol consumption and blood pressure: Kaiser Permanente Multiphasic Health Examination Data. *N Eng J Med* 1977;296:1194
379. Puddey IB, Beilin LJ, Vandongen R. Regular alcohol use raises blood pressure in treated hypertensive subjects: a randomized controlled trial. *Lancet*. 1987;2:653.
380. Thompson, David PhD; Edelsberg, John MD, MPH; Colditz, Graham A. MD, DrPH; Bird, Amy P.; Oster, Gerry PhD Lifetime Health and Economic Consequences of Obesity. *Arch Internal Med* Volume 159(18), 11 October 1999, pp 2177-2183.
381. Pratt J, Cummings S, Vineberg D, Graeme-Cook F, Kaplan L. A 49 old woman with severe obesity, diabetes and hypertension. *NEJM* 2004;351:696.
382. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation and treatment of high cholesterol in adults (Adult treatment panel III). *Circulation* 2002;106:3143.
383. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356.
384. Pontiroli A, Folli F, Doldi S, et al. Laparoscopic gastric banding prevents type II diabetes and Hypertension and induces their remission in morbid obesity: a 4 year controlled study. *Diabetes Care* 2005;28:2703.
385. Bjorntorp P. Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care* 1991;14:1132.
386. Peeters A, Barendregt J, Willekens F. Obesity in adulthood and its consequences in life expectancy: a life table analysis. *Ann Int Med* 2003;138:24.
387. Huang Z, Willet WC, Manson JE. Body weight, weight change, and risk of hypertension in women. *Ann Int Med* 1998;128:81.
388. Makdad AH, Ford ES, Bowman BA. Prevalence of obesity, diabetes and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003;289:76.
389. Taler SJ, Driscoll N, Tibor M. Obesity raises blood pressure in normal subjects via high cardiac output and impaired vasodilatation. *Am J Hypertens* 2004b;17:25A.
390. Landsberg L. Insulin mediated sympathetic stimulation: role in the pathogenesis of obesity-related hypertension (or, how insulin affects blood pressure, and why). *J Hypertens* 2001;19:523.
391. Ehrhart-Bornstein M, Lamounier-Zepter V, Schraven A, et al Human adipocytes secrete mineralocorticoid-releasing factors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:14211.
392. Correia ML, Haynes WG. Obesity-related hypertension: is there a role for selective leptin resistance? *Curr Hypert Rep* 2004;6:230.
393. Sowers JR, Frolich ED. Insulin and insulin resistance: impact on blood pressure and cardiovascular disease. *Med Clin North Am* 2004;88:63.
394. Nielsen S, Guo Z, Johnson CM, et al. Splanchnic lipolysis in human obesity. *J Clin Invest* 2004a;113:1582.
395. Perticone F, Caravolo R, Candigliota M. Obesity and body fat distribution induce endothelial dysfunction by oxidative stress: protective effect of vitamin C. *Diabetes* 2001;50:159.
396. Cardillo C, Campia U, Iantorno M, Panza JA. Enhanced vascular activity of endogenous endothelin 1 in obese hypertensive patients. *Hypertension* 2004;43:36.
397. de Jongh RT, Serne EH, Ijzerman RG. Impaired microvascular function in obesity: implications for obesity-associated microangiopathy, hypertension and insulin resistance. *Circulation* 2004;109:2529.
398. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *The Lancet* 2005;365:1415.
399. Lakka HM, Laksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709.
400. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, et al. Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation*. 2000; 102: 179-84.
401. World Health Organization, Western Pacific Region. The Asian Pacific Perspective. Redefining obesity and its Treatment. WHO/IASO/IOTF, 2000.

402. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; **157**: 821-27.
403. Malik S, Wong ND, Franklin SS, et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation* 2004; **110**: 1245-50.
404. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004; **350**: 2362-74.
405. Grundy SM, Hansen B, Smith SC Jr, Cleeman JI, Kahn RA. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation* 2004; **109**: 551-56.
406. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med* 2004; **164**: 1066-76.
407. Grundy SM, Vega GL, McGovern ME, et al. Efficacy, safety, and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes: results of the assessment of diabetes control and evaluation of the efficacy of niaspan trial. *Arch Intern Med* 2002; **162**: 1568-76.
408. Julius S, Majahalme S, Palatini P. Antihypertensive treatment of patients with diabetes and hypertension. *Am J Hypertens* 2001; **4**: 310S-316S.
409. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, et al. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. *Diabetes* 2002; **51**: 2796-803.
410. Colwell JA. Antiplatelet agents for the prevention of cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004; **4**: 87-106.
411. Nesto R. C-reactive protein, its role in inflammation, Type 2 diabetes and cardiovascular disease, and the effects of insulinsensitizing treatment with thiazolidinediones. *Diabet Med* 2004; **21**: 810-17.
412. Fighting obesity and associated risk factors by antagonising cannabinoid type 1 receptors. *The Lancet*, Volume 365, Issue 9468, 16 April 2005-22 April 2005, Pages 1363-1364.
413. Kunos G, Batkai S. Novel physiologic functions of endocannabinoids as revealed through the use of mutant mice. *Neurochem Res* 2001; **26**: 1015-21.
414. Ravinet Trillou C, Arnone M, Delgorge C, et al. Anti-obesity effect of SR141716, a CB1 receptor antagonist, in diet-induced obese mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; **284**: R345-53.
415. Task Force Report: Task Force Report on the Management of Chest Pain. *Eur. Heart J* 2002; **23**: 1153-1176. *Circulation* 2000; **102** (Suppl I) I-3-I-5
416. *Guías para el Manejo de los Síndromes Coronarios Agudos*. Rev. Fed. Arg. Cardiol. 2002; **31** (Suppl 1):5
417. Ambulatory Blood-Pressure Monitoring. Thomas G. Pickering, M.D., D.Phil., Daichi Shimbo, M.D., and Donald Haas, M.D., M.P.H. *N Engl J Med* 2006; **354**: 2368-74.
418. Prognostic Value of Ambulatory and Home Blood Pressures Compared With Office Blood Pressure in the General Population Follow-Up Results From the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) Study. Roberto Sega, MD; Rita Facchetti, PhD; Michele Bombelli, MD; Giancarlo Cesana, MD; Giovanni Corrao, PhD; Guido Grassi, MD; Giuseppe Mancia, MD. *Circulation*. 2005; **111**: 1777-1783.
419. Superiority of Ambulatory Over Clinic Blood Pressure Measurement in Predicting Mortality The Dublin Outcome Study. Eamon Dolan, Alice Stanton, Lut Thijs, Kareem Hinedi, Neil Atkins, Sean McClory, Elly Den Hond, Patricia McCormack, Jan A. Staessen, Eoin O'Brien. *Hypertension*. 2005; **46**: 156-161.
420. Morning Surge in Blood Pressure as a Predictor of Silent and Clinical Cerebrovascular Disease in Elderly Hypertensives A Prospective Study. Kazuomi Kario, MD; Thomas G. Pickering, MD; Yuji Umeda, MD; Satoshi Hoshide, MD; Yoko Hoshide, MD; Masato Morinari, MD; Mitsunobu Murata, MD; Toshio Kuroda, MD; Joseph E. Schwartz, PhD; Kazuyuki Shimada, MD. *Circulation*. 2003; **107**: 1401-1406.
421. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G. *J Hypertens* 1993; **11**: 1133-7-24.
422. Response to Antihypertensive Therapy in Older Patients With Sustained and Nonsustained Systolic Hypertension. Vanhanen and John Webster Leonetti, Eoin O'Brien, Paolo Palatini, Gianfranco Parati, José L. Rodicio, Hannu Bulpitt, Denis Clement, Peter W. de Leeuw, Jurij Dobovisek, Matti Jääskivi, Gastone Robert H. Fagard, Jan A. Staessen, Lutgarde Thijs, Jerzy Gasowski, Christopher J. *Circulation* 2000; **102**: 1139-1144.
423. Cardiovascular Outcome in Treated Hypertensive Patients with Responder, Masked, False Resistant, and True Resistant Hypertension. Sante D. Pierdomenico, Domenico Lapenna, Anna Bucci, Roberta Di Tommaso, Rocco Di Mascio, Bianca M. Manente, Maria P. Caldarella, Matteo Neri, Franco Cuccurullo, and Andrea Mezzetti. *Am J Hypertens* 2005; **18**: 1422-1428.
424. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement Eoin O'Brien, Roland Asmar, Lawrie Beilin, Yutaka Imai, Jean-Michel Mallion, Giuseppe Mancia, Thomas Mengden, Martin Myers, Paul Padfield, Paolo Palatini, Gianfranco Parati, Thomas Pickering, Josep Redon, Jan Staessen, George Stergiou and Paolo Verdecchia, on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. *Journal of Hypertension* 2003, **21**: 821-848
425. The British Hypertension Society Protocol for the evaluation of blood pressure measuring devices. O'Brien E, Petrie J, Littler WA, de Swiet M, Padfield PL, Altman D, et al. *J Hypertens* 1993; **11** (suppl 2): S43-S63.
426. Working Group on Blood Pressure Monitoring of the European Society of Hypertension International Protocol for validation of blood pressure measuring devices in adults. Eoin O'Brien, Thomas Pickering, Roland Asmar, Martin Myers, Gianfranco Parati, Jan Staessen, Thomas Mengden, Yutaka Imai, Bernard Waeber and Paolo Palatini, and with the statistical assistance of Neil Atkins and William Gerink, on behalf of the Working Group on Blood Pressure Monitoring of the European Society of Hypertension. *Blood Pressure Monitoring* 2002, **7**: 3-17
427. Supine and exercise systolic blood pressure predict cardiovascular death in middle-aged men. Sverre E. Kjeldsen, Reidar Mundala, Leiv Sandvik, Gunnar Erikssen, Erik Thaulow and Jan Erikssen. *Journal of Hypertension* 2001, **19**: 1343-1348.

428. Standardisation of observers in blood pressure measurement. Rose G. *Lancet* 1965; 1:673-674.
429. How accurate are sphygmomanometers?. Mion D, Pierin AMG. *J Hum Hypertens* 1998; 12:245-248.
430. Self-Perpetuating Effects of Birth Size on Blood Pressure Levels in Elderly People. Hillkka Yliharsilä, Johan G. Eriksson, Tom Forsén, Eero Kajantie, Clive Osmond, and David J.P. Barker. *Hypertension* 2003 41: 446-450.
431. Predictors of New-Onset Diastolic and Systolic Hypertension: The Framingham Heart Study. Franklin S, Pio J, Wong N y col. *Circulation* 2005 111: 1121 - 1127
432. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *The Lancet, Volume 358, 29 September 2001, Pages 1033-1041.*
433. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle aged woman and men: The Framingham Heart Study. Vasan RS, Beiser A, et al. *JAMA* 2002;287:1003-1010.
434. Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. Peter Gæde, M.D., Pernille Vedel, M.D., Ph.D., Nicolai Larsen, M.D., Ph.D., Gunnar V.H. Jensen, M.D., Ph.D., Hans-Henrik Parving, M.D., D.M.Sc., and Oluf Pedersen, M.D., D.M.Sc. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.
435. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Stevo Julius, Sverre E Kjeldsen, Michael Weber, Hans R Brunner, Steffan Ekman, Lennart Hansson, Tsushung Hua, John Laragh, Gordon T McInnes, Lada Mitchell *et al. The Lancet, Volume 363, Issue 9426, 19 June 2004, Pages 2022-2031.*
436. Major congenital malformations after first trimester exposure to ACE inhibitors. Cooper WO, Hernandez-Diaz S., Arbogast P. G., Dudley J. A., Dyer S., Gideon P. S., Hall K., Ray W. A. *N Engl J Med* 2006; 354: 2443 - 2451.
437. <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=CG034fullguideline>
438. Khan N. Re examining the efficacy of B blockers for the treatment of hypertension: a meta análisis. *CMAJ* 2006; 174: 1737 - 1742.
439. Messerli FH. Are β -blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? *JAMA* 1998; 279: 1903-1907.
440. New Definition of Microalbuminuria in Hypertensive Subjects: Association With Incident Coronary Heart Disease and Death. Klaus Peder Klausen, Henrik Scharling, Gorm Jensen and Jan Skov Jensen *Hypertension*;2005;46:33-37.
441. Effect of Antihypertensive Agents on Cardiovascular Events in Patients With Coronary Disease and Normal Blood Pressure: The CAMELOT Study: A Randomized Controlled Trial. Steven E. Nissen; E. Murat Tuzcu; Peter Libby; Paul D. Thompson; Magdi Ghali; Dahlia Garza; Lance Berman; Harry Shi; Ethel Buebendorf; Eric J. Topol; for the CAMELOT Investigators *JAMA*. 2004;292:2217-2225.
442. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. Gilles R Dagenais, Janice Pogue, Kim Fox, Marteen L Simoons, Salim Yusuf. *Lancet*. 2006 Aug 12;368(9535):581-8.
443. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. Carl Erik Mogensen, Steen Neldam, Ilkka Tikkanen, Shmuel Oren, Reuven Viskoper, Richard W Watts, Mark E Cooper for the CALM study group. *BMJ* 2000; 321:1440.
444. Long-Term Dual Blockade With Candesartan and Lisinopril in Hypertensive Patients With Diabetes: The CALM II study. Niels H. Andersen, Per. L Poulsen, Søren T. Knudsen, Steen H. Poulsen, Hans Eiskjær, Klavs W. Hansen, Kjeld Helleberg, and Carl E. Mogensen. *Diabetes Care* 2005 28: 273-277.
445. Regression of Electrocardiographic Left Ventricular Hypertrophy and Decreased Incidence of New-Onset Atrial Fibrillation in Patients With Hypertension . Peter M. Okin, MD; Kristian Wachtell, MD; Richard B. Devereux, MD; Katherine E. Harris, DrPH; Sverker Jern, MD, PhD; Sverre E. Kjeldsen, MD, PhD; Stevo Julius, MD, ScD; Lars H. Lindholm, MD, PhD; Markku S. Nieminen, MD, PhD; Jonathan M. Edelman, MD; Darcy A. Hille, MS, EMBA; Björn Dahlöf, MD, PhD .*JAMA*. 2006;296:1242-1248
446. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents *Pediatrics* 2004; 114: 555-576.
447. Renovascular Hypertension and Ischemic Nephropathy. Vesna D. Garovic, MD; Stephen C. Textor, MD *Circulation*. 2005;112:1362-1374.
448. American College of Obstetricians and Gynecologists, technical bulletin No. 219. Hypertension in Pregnancy. *Int J Gynecol Obstet*. 1996;53:175-183.
449. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183:51-521.
450. Pathophysiology and Medical Management of Systemic Hypertension in Pregnancy. William H. Frishman, MD,* Stacy J. Schlocker, MD,† Ketti Awad, MD,§ and Nergesh Tejani, MD‡. *Cardiology in Review* · 2005. Volume 13, Number 6, 274.
451. A prospective study of several potential biologic markers for early prediction of the development of preeclampsia. Masse J, Forest JC, Moutquin JM, et al. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;169:501-508.
452. Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors: a systematic review. Coomarsamy A, Honest H, Papaioannou S, et al. *Obstet Gynecol*. 2003;101:1319 -1332.
453. Effect of antioxidants on the occurrence of preeclampsia in women at increased risk: a randomised trial. Chappell LC, Seed PT, Briley AL, et al. *Lancet*. 1999;354:810-816.
454. Vitamin C and E supplementation in women at risk of preeclampsia is associated with changes in indices of oxidative stress and placental function. Chappell LC, Seed PT, Kelly FJ, et al. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187:777-784.
455. Reproducibility of the tolerance-hyperbaric test for diagnosing hypertension in pregnancy. Ramon C. Hermida, Diana E. Ayala, Jose´ R. Fernandez, Artemio Mojon and Manuel Iglesias. *Journal of Hypertension* 2004, 22:565-572.
456. Oxidative Stress and Preeclampsia. Rationale for Antioxidant Clinical Trials.. Maarten T.M. Raijmakers, Ralf Dechend, Lucilla Poston. *Hypertension*. 2004;44:374-380.
457. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. Lars Sjöström, Aila Rissanen, Teis Andersen, Mark Boldrin, Alain Golay, Hans P F Koppeschaar, Michel Krempf, for the European Multicentre Orlistat Study Group*. *THE LANCET* 1998; Vol 352:167.

458. Orlistat improves blood pressure control in obese subjects with treated but inadequately controlled hypertension. George Bakris, David Calhoun, Brent Eganc, Christopher Hellmann, Michael Dolkerd and Iris Kingmad on behalf of the orlistat and resistant hypertension investigators. *Journal of Hypertension* 2002, 20:2257-2267.
459. XENical in the prevention of diabetes in Obese subjects (XENDOS) Study. Jarl Torgerson et. Al. *Diabetes Care* 2004;27:155.
460. Differential Effects of β -Blockers on Albuminuria in Patients With Type 2 Diabetes. George L. Bakris, Vivian Fonseca, Richard E. Katholi, Janet B. McGill, Franz Messerli, Robert A. Phillips, Philip Raskin, Jackson T. Wright, Jr, Brian Waterhouse, Mary Ann Lukas, Karen M. Anderson, David S.H. Bell for the GEMINI Investigators. *Hypertension* 2005 46: 1309-1315
461. 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) The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. *The Lancet* 2003, 362 Pages 782-788.
462. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *The Lancet, Volume 368, Issue 9541, 23 September 2006. 1096-1105*
463. Effect of Ramipril on the Incidence of Diabetes. The DREAM Trial Investigators. *N Engl J Med* 2006; 355:1551-1562
464. Awareness, treatment and control of hypertension: the 'rule of halves' in an era of risk-based treatment of hypertension. T Scheltens, ML Bots, ME Numans, DE Grobbee and AW Hoes. *Journal of Human Hypertension* (2007) 21, 99-106
465. Heart Disease and Stroke Statistics—2007 Update: A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Steinberger, Thomas Thom, Sylvia Wasserthiel-Smoller, Yuling Hong and for the Christopher J. O'Donnell, Veronique Roger, John Rumsfeld, Paul Sorlie, Julia Donald Lloyd-Jones, Mary McDermott, James Meigs, Claudia Moy, Graham Nichol, Greenlund, Nancy Haase, Michael Ho, Virginia Howard, Bret Kissela, Steven Kittner, Wayne Rosamond, Katherine Flegal, Gary Friday, Karen Furie, Alan Go, Kurt. *Circulation* 2007;115:69-171
466. Facts and fiction of poor compliance as a cause of inadequate blood pressure control: a systematic review. Wetzels GEC, Nelemans P, Schouten JS, Prins MH. *J Hypertens* 2004;22:1849-1855.
467. Medication Adherence and Persistence as the Cornerstone of Effective Antihypertensive Therapy. Michel Burnier *AJH* 2006; 19:1190-1196
468. Persistence with hypertension treatment among community-dwelling BC seniors. Morgan SG, Yan L: *Can J Clin Pharmacol* 2004;12:e267-e273.
469. Clinical Events in High-Risk Hypertensive Patients Randomly Assigned to Calcium Channel Blocker Versus Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor in the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Frans H.H. Leenen, Chuhe E. Nwachuku, Henry R. Black, William C. Cushman, Barry R. Davis, ara M. Simpson, Michael H. Alderman, Steven A. Atlas, Jan N. Basile, Aloysius B. Cuyjet, Richard Dart, James V. Felicetta, Richard H. Grimm, L. Julian Haywood, Syed Z.A. Jafri, Michael A. Proschan, Udho Thadani, Paul K. Whelton, Jackson T. Wright; for the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) Collaborative Research Group. *Hypertension*. 2006;48:374-384.)
470. Amlodipine Better Than Lisinopril? How One Randomized Clinical Trial Ended Fallacies From Observational Studies. Franz H. Messerli, Jan A. Staessen. *Hypertension* 2006;48:359-361;
471. Long-term safety of high-dose angiotensin receptor blocker therapy in hypertensive patients with chronic kidney disease. Adam J. Weinberga, Dion H. Zappeb, Rajeev Ramaduguc and Marc S. Weinbergb. *Journal of Hypertension* 2006, 24 (suppl 1):S95-S99
472. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113:1213-1225
473. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. Hazel A. Bradley, Charles Shey Wiysonge, Jimmy A. Volmink, Bongani M. Mayosi and Lionel H. Opie. *Journal of Hypertension* 2006, 24:2131-2141
474. 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.
475. 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. Björn Dahlöf, Peter S Sever, Neil R Poulter, Hans Wedel, D Gareth Beevers, Mark Caulfield, Rory Collins, Sverre E Kjeldsen, Arni Kristinnsson, Gordon T McInnes, Jesper Mehlsen, Markku Nieminen, Eoin O'Brien, Jan Östergren, for the ASCOT investigators *Lancet* 2005; 366: 895-906
476. Hypertension in the elderly: a compelling contraindication for β -blockers?. S Bangalore and FH Messerli. *Journal of Human Hypertension* (2007) 21, 259-260.
477. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). Lars H. Lindholm, Mats Persson, Petar Alaupovic, Bo Carlberg, Anders Svensson and Ola Samuelsson *Journal of Hypertension* 2003, 21:1563-1574
478. Changes in Antihypertensive Prescribing During US Outpatient Visits for Uncomplicated Hypertension Between 1993 and 2004. Jun Ma, Ky-Van Lee and Randall S. Stafford. *Hypertension* 2006;48:846-852;
479. The effect of metoprolol and carvedilol on cause-specific mortality in chronic heart failure patients. The Carvedilol or Metoprolol European Trial. Torp-Pedersen C. *Am Heart J* 2005; 149:370-376.
480. Antioxidant activity of carvedilol in cardiovascular disease. Paresh Dandona, Husam Ghanima and David P. Brooks. *Journal of Hypertension* 2007, 25:731-741
481. Optimizing hypertension management in clinical practice. A Heagerty. *Journal of Human Hypertension* (2006) 20, 841-849
482. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. Hisatomi Arima, John Chalmers, Mark Woodward, Craig Anderson, Anthony Rodgers, Stephen Davis, Stephen MacMahon, Bruce Neal for the PROGRESS Collaborative Group. *Journal of Hypertension* 2006, 24:1201-1208
483. Blood Pressure Lowering for Primary and Secondary Prevention of Stroke. Haifeng Zhang, Lutgarde Thijs, Jan A. Staessen. *Hypertension* 2006;48:187-195;
484. Hypertension, Diuretics, and Uric Acid. ARIEL J. REYES. *AJH* 2006;19:1093-1094

485. Low-Dose Quadruple Antihypertensive Combination: More Efficacious Than Individual Agents-A Preliminary Report. Azra Mahmud and John Feely. *Hypertension* 2007;49:272-275.
486. Aldosterone antagonist therapy in resistant hypertension. Faiez Zannad. *Journal of Hypertension* 2007, 25:747-750
487. Spironolactone in type 2 diabetic nephropathy: effects on proteinuria, blood pressure and renal function. Anton H. van den Meiracker, Rini G.A. Baggen, Sacha Pauli, Anouk Lindemans, Arnold G. Vulto, Don Poldermans and Frans Boomsma. *J Hypertens* 2006;24:2285-2292
488. Use of antagonists of aldosterone in patients with chronic kidney disease: potential advantages and risks. Vito M. Campese and Jeanie Park. *Journal of Hypertension* 2006, 24:2157-2159
489. Green R, Kwok S, Durrington PN. Preventing cardiovascular diseases in hypertension: effects of lowering blood pressure and cholesterol. *Q J Med* 2002; 95:821-826.
490. Prevention of cardiovascular disease in clinical practice: The Joint British Societies' (JBS 2) guidelines. S Jessani, T Watson, FP Cappuccio and GYH Lip. *Journal of Human Hypertension* (2006) 20, 641-645.
491. Where is hypertension research going?. Alberto Zanchetti. *Journal of Hypertension* 2007, 25:1-3
492. Risk assessment and treatment benefit in intensively treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. Zanchetti A, Hansson L, Me´nard J, Leonetti G, Rahn KH, Warnold I, Wedel. H. *J Hypertens* 2001; 19:819-826.
493. The effect of treatment on mortality in 'mild' hypertension. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *N Engl J Med* 1982;307:976-980.
494. Beta-receptor blockers in primary prevention for cardiovascular disease: forgotten benefits?. PM Nilsson and G Berglund. *Journal of Human Hypertension* (2006) 20, 719-721.
495. Identification and management of the hypertensive patient with elevated heart rate: statement of a European Society of Hypertension Consensus Meeting. Paolo Palatini, Athanase Benetos, Guido Grassi, Stevo Julius, Sverre E. Kjeldsen, Giuseppe Mancia, Krzysztof Narkiewicz, Gianfranco Parati, Achille C. Pessina, Luis M. Ruilope and Alberto Zanchetti. *Journal of Hypertension* 2006, 24:603-610
496. Ambulatory or Home Blood Pressure Monitoring for Treatment Adjustment?. George S. Stergiou. *AJH* 2006; 19:475-476
497. Isolated diastolic hypertension. Pickering TG; *J Clin Hypertens* 2003;5:411- 413.
498. Targeting Systolic Blood Pressure: The Key to Controlling Combined Systolic/Diastolic Hypertension. BERNARD WAEBER. *AJH* 2006; 19:985-986
499. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population based estimates. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D.. *Am J Cardiol* 1998; 82:2N-9N.
500. Prevention of new-onset atrial fibrillation and its predictors with angiotensin II-receptor blockers in the treatment of hypertension and heart failure. Tonje A. Aksnes, Arnljot Flaa, Arne Strand and Sverre E. Kjeldsen. *J Hypertens* 2007;25:15-23.
501. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). Maggioni AP, Latini R, Carson PE, Singh SN, Barlera S, Glazer R, et al. *Am Heart J* 2005; 149:548-557.
502. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, Olsen MH, Hornestam B, Dahlöf B, et al. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:712-719.
503. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CB, Maggioni AP, et al. *Am Heart J* 2006; 152:86-92.
504. Reduced incidence of new onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE-trial. Schmieder R, Kjeldsen SE, Julius S, McInnes GT, Zanchetti A, Hua T. *J Hypertens* 2006; 24 (Suppl):S3.
505. Evolution of hypertensive disease: a revolution in guidelines. Bryan Williams. *The Lancet*, 2006; Volume 368, 9529, Pages 6-8
506. Antihypertensive treatment, adiponectin and cardiovascular risk. VJ Karthikeyan and GYH Lip. *Journal of Human Hypertension* (2007) 21, 8-11
507. Feasibility of Treating Prehypertension with an Angiotensin-Receptor Blocker. Julius S., Nesbitt S. D., Egan B. M., Weber M. A., Michelson E. L., Kaciroti N., Black H. R., Grimm R. H. Jr., Messerli F. H., Oparil S., Schork M. A., the Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) Study Investigators. *N Engl J Med* 2006; 354:1685-1697
508. Clinical Trials for Hypertension: Expectations Fulfilled and Unfulfilled. Norman M. Kaplan. *Hypertension* 2007;49:257-259
509. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis.. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani, AD, MacAllister RJ. *Lancet*. 2005;366:2026-2033.
510. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. SHEP Collaborative Research Group. Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, Cosgrove NM, Pressel SL, Davis BR; *Am J Cardiol*. 2005;95:29-35.
511. Have ALLHAT, ANBP2, ASCOT-BPLA, and So Forth Improved Our Knowledge About Better Hypertension Care?. Peter T. Sawicki, Natalie McGauran. *Hypertension* 2006;48:1-7;
512. Effect of Education on Blood Pressure Control in Elderly Persons. A Randomized Controlled Trial. Silvana Figar, Carlos Galarza, Erica Petrlik, Lucila Hornstein, Gabriela Rodríguez Loria, Gabriel Waisman, Marcelo Rada, Enrique Roberto Soriano, and Fernán González Bernaldo de Quirós. *AJH* 2006; 19:737-743
513. Self-management interventions for chronic illness. Stanton Newman, Liz Steed, Kathleen Mulligan. *Lancet* 2004; 364: 1523-37
514. C-Reactive Protein and Other Markers of Inflammation in the Prediction of Cardiovascular Disease in Women. Ridker P. M., Hennekens C. H., Buring J. E., Rifai N.. *N Engl J Med* 2000; 342:836-843, Mar 23, 2000.
515. Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease. Application to Clinical and Public Health Practice. A Statement for Healthcare Professionals From the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. Thomas A. Pearson, MD, PhD (Co-Chair); George A. Mensah, MD (Co-Chair); R. Wayne Alexander, MD, PhD; Jeffrey L. Anderson, MD; Richard O. Cannon III, MD; Michael Criqui, MD; Yazid Y. Fadl, MD; Stephen P. Fortmann, MD; Yuling Hong, MD, PhD; Gary L. Myers, PhD; Nader

- Rifai, PhD; Sidney C. Smith, Jr, MD; Kathryn Taubert, PhD; Russell P. Tracy, PhD; Frank Vinicor, MD. *Circulation*. 2003;107:499-511.)
516. Poor Predictive Value of High-Sensitivity C-Reactive Protein Indicates Need for Reassessment. *Clinical Chemistry* 50, No. 10, 2004. Stanley S. Levinson, James J. Miller, Ronald J. Elin
517. Clinical Usefulness of Very High and Very Low Levels of C-Reactive Protein Across the Full Range of Framingham Risk Scores. Paul M Ridker, MD, MPH; Nancy Cook, ScD. *Circulation*. 2004;109:1955-1959.
518. Hypertension in the intensive care unit. Michel Slama and Santhi Samy Modeliar. *Curr Opin Cardiol* 2006;21:279-287.
519. Estudio REHASE (Relevamiento de Hipertensión Arterial Severa en Servicios de Emergencia): características de la población y respuesta a una estrategia de manejo. PABLO RODRÍGUEZ, MARTÍN O'FLAHERTY, PEDRO FORCADA, DANIEL GRASSI, MÓNICA DÍAZ, DANIEL FERRANTE, MARCELO PELLIZZARI, MARIO BENDERSKY, DOMINGO TURRI, CAROL KOTLIAR, en representación del Grupo de Investigadores del Programa REHASE; organizado por el Consejo Argentino de Hipertensión Arterial (SAC); auspiciado por el Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación. *REV ARGENT CARDIOL* 2006;74:102-108.
520. Hypertensive Emergencies. Etiology and Management. *Meryem Tuncel and Venkata C. S. Ram. Am J Cardiovasc Drugs* 2003; 3 (1): 21-31
521. Tratamiento de la hipertensión arterial severa en servicios de emergencia: Una forma diferente de hablar de crisis hipertensiva. DR. PABLO DARÍO RODRÍGUEZ. *BOLETIN DEL CONSEJO ARGENTINO DE H.T.A. - Nº3 - AÑO 2002*
522. The Diagnosis and Management of Hypertensive Crises. Joseph Varon, MD, FCCP; and Paul E. Marik, MD, FCCP. *CHEST* 2000; 118:214-227)
523. MANAGEMENT OF PATIENTS WITH HYPERTENSIVE URGENCIES and EMERGENCIES. A SYSTEMATIC REVIEW OF THE LITERATURE. Cherney D, Straus S. *J Gen Intern Med* 2002;17:937-45.
524. Management of Hypertensive Crises. JOHN G.G. LEDINGHAM, D.M., F.R.C.P. *Hypertension* 5 (supp III): III-114-III-119, 1983)
525. Primary Hyperaldosteronism Associated With Hypertensive Emergencies. Paul T. Labinson, William B. White, Beatriz E. Tendler, and George A. Mansoor. *AJH* 2006; 19:623-627
526. Is Primary Aldosteronism a Benign Disorder? Old Evidence Reconfirmed. Myron H. Weinberger. *AJH* 2006; 19:628
527. Severely Increased Blood Pressure in the Emergency Department. Philip H. Shayne, MD, Stephen R. Pitts, MD, MPH. *Ann Emerg Med*. 2003;41:513-529.]
528. Normas para el Diagnostico y el Tratamiento de la Hipertension Arterial Severa en Servicios de Emergencias. CONSEJO ARGENTINO DE HIPERTENSION ARTERIAL. "DR. EDUARDO BRAUN MENENDEZ" *REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGIA*, JULIO-AGOSTO 2001, VOL . 69, Nú 4