

Guía de Práctica Clínica Nacional

sobre Prevención, Diagnóstico
y Tratamiento de la Hipertensión
Arterial (HTA) | **Actualizada 2024**



Ministerio
de Salud
República Argentina

AUTORIDADES

Presidente de la Nación

Javier Milei

Ministro de Salud de la Nación

Mario Iván Lugones

Secretario de Gestión Sanitaria

Alejandro Alberto Vilches

Subsecretario de Planificación y Programación Sanitaria

Saúl Flores

Directora Nacional de Abordaje Integral de Enfermedades no Transmisibles

Manuela Bulló

Elaboración de la Guía

Equipo elaborador

El equipo elaborador fue conformado por un grupo interdisciplinario de profesionales de la Dirección Nacional de Abordaje Integral de Enfermedades No Transmisibles (DNAIENT) que incluyó tres perfiles: atención primaria, cardiología, metodología de la investigación, con la coordinación metodológica de profesionales de la Dirección Nacional de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria (DNCSSyRS).

Coordinación general

María Alejandra Alcuaz. Médica, Universidad de Buenos Aires (UBA). Especialista en Medicina Familiar, Ministerio de Salud de la Nación (MSN). Especialista en Gestión en Salud, Universidad Nacional de Lanús (UNLa). DNAIENT.

Coordinación Metodológica

Giselle Balaciano. Licenciada en Nutrición. Magister en Efectividad Clínica (UBA). Coordinación de Estandarización de Procesos Asistenciales. DNCSSyRS.

Agustín Bengolea. Médico (UBA). Especialista en Clínica Médica. Coordinación de Estandarización de Procesos Asistenciales. DNCSSyRS.

Débora Lev. Médica (UBA). Especialista en Pediatría. Coordinación de Estandarización de Procesos Asistenciales. DNCSSyRS.

Verónica Sanguine. Médica (UBA). Especialista en Tocoginecología. Maestranda en Efectividad Clínica (UBA). Coordinación de Estandarización de Procesos Asistenciales. DNCSSyRS.

Cardiología

Santiago Torroba. Médico (UNLP). Especialista en Cardiología. Staff de cardiología (Hospital El Cruce). Programa Nacional de Prevención de las Enfermedades Cardiovasculares, DNAIENT.

Natalia Vensentini. Médica (UBA). Cardióloga Universitaria (UBA-SAC). Postgrado en Estadística para Ciencias de la Salud (UBA). Programa Nacional de Prevención de las Enfermedades Cardiovasculares, DNAIENT.

Metodología de la investigación

Sebastián García Zamora. Médico (UBA). Especialista en Cardiología (UBA) y Clínica Médica Universidad Nacional de Rosario (UNR). Magister en Efectividad Clínica con Orientación en Investigación Clínica y Epidemiológica (UBA).

Mariana Latorraca. Médica (UBA). Especialista en Medicina Familiar. Maestría en Salud Pública (UNR). Maestranda en Investigación Clínica (HIBA). DNAIENT.

Atención primaria

María Florencia Bertarini. Médica, Universidad Nacional de La Plata (UNLP). Especialista en Medicina Familiar. **María Alejandra Alcuaz. Mariana Latorraca.**

Redacción

María Alejandra Alcuaz, María Florencia Bertarini, Mariana Latorraca, Mabel Moral y Santiago Torroba.

Panel Interdisciplinario de Consenso (Actualización 2024)

Se convocó a representantes de la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC), Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial (SAHA), Sociedad Neurológica Argentina (SNA), Federación Argentina de Cardiología (FAC), Federación Argentina de Enfermería (FAE), Federación Argentina de Medicina Familiar y General (FAMFyG), Federación Argentina de Medicina General (FAMG), Sociedad Argentina de Medicina (SAM), Sociedad Argentina de Medicina Familiar y Rural (SAM-FUR), Sociedad Argentina de Medicina Interna General (SAMIG), Dirección general de docencia, investigación y desarrollo profesional (DGDlyDP) del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires y otros líderes de opinión.

De esta manera, se conformó un panel interdisciplinario de consenso con trece miembros provenientes de diversas profesiones, especialidades, sociedades científicas, instituciones y regiones del país (por orden alfabético):

Cristina Haydee Barrios. Representante de FAE. Licenciada en Enfermería (UNR). Especialista en Docencia en Entornos Virtuales Universidad Nacional de Quilmes (UNQ). Directora del Curso de Electrocardiografía Básica de la Universidad Favaloro (UF). Docente de grado y posgrado de Enfermería.

Leonardo Castresana. Representante de SAMIG. Médico, Universidad del Salvador (USAL). Especialista en Clínica Médica (MSN). Magíster en Economía y Gestión en Salud, Universidad ISALUD.

Pedro Ernesto Colla Machado. Representante de SNA. Médico Universidad Católica de Córdoba (UCC). Especialista universitario en neurología (UBA). Especialista en enfermedades cerebrovasculares, Fellowship en Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA) 2014-2016. Miembro titular de la SNA y secretario del grupo de trabajo de Enfermedad Cerebrovascular.

Solange Leda Houssay. Representante de SAD. Médica (UBA). Especialista Universitaria en Nutrición (UBA). Subdirectora de la Carrera de Médico Especialista en Nutrición (UBA). Médica de Planta Unidad Nutrición y Diabetes del Hospital José María Ramos Mejía (GCBA). Miembro Titular SAD. Coordinadora del Comité de hipertensión arterial y factores de riesgo cardiovasculares (SAD).

Ricardo Iglesias. Médico cardiólogo. Ex presidente de SAC. Ex presidente de la Fundación Cardiológica Argentina. Fellow del American College of Cardiology.

Karin Kopitowski. Representante FAMFYG (presidenta). Médica. Especialista en Medicina Familiar. Jefa de Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria del HIBA. Subdirectora Departamento de Investigación Universidad Hospital Italiano de Buenos Aires (UHIBA). Coordinadora de Choosing Wisely Argentina.

Marcos Marin. Representante de SAHA. Médico (UBA). Especialista en Cardiología (SAC/MSN) Coordinador de la sección Hipertensión Arterial del Hospital Italiano de San Justo. Ex presidente de la SAHA

Hugo Fernán Milione. Representante de SAM. Médico Especialista en Medicina Interna. Recertificado en Clínica Médica. Profesor de Medicina en la Universidad Nacional de la Matanza (UNLaM) y UBA. Coordinador de la Carrera de Medicina de la UNLaM.

Olga Beatriz Liliana Paez. Representante de SAC. Médica especialista en Cardiología e Hipertensión Arterial. Ex directora del Consejo de HTA (SAC). Directora general del Consenso Argentino de HTA (SAC 2013). Directora asociada del Consenso argentino de HTA (SAC/FAC/ SAHA 2018). Presidenta del Comité Científico del Congreso Argentino HTA del 2023 (SAHA).

Marcelo Pechieu. Representante de SAMFUR (vicepresidente). Médico especialista en Medicina Familiar. Asesor de la Subsecretaría de Atención Primaria Ambulatoria y Comunitaria del Ministerio de Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires (GCBA).

Carlos Francisco Ronco. Representante de DGDlyDP. Médico Universidad Nacional de Córdoba (UNC). Residente de Medicina General y Familiar. Centro de Salud y Acción Comunitaria CeSAC 24 “Eva Perón”, GCBAs. Especialista en epidemiología (UNC).

María Beatriz del Valle Taboada. Representante de FAMG. Médica Universidad Nacional de Tucumán (UNT). Doctora en Medicina (UNT). Médica Rural. Especialista en Medicina General y Familiar, Medicina Social y Comunitaria. Docente en la Universidad Nacional de Santiago del Estero (UNSE) y en la UNT. Posdoctorado en Salud Colectiva (Red SACSIC).

Sergio Gerardo Vissani. Representante de FAC. Médico Cardiólogo (UNC). Magister en HTA de la Universidad Católica de Córdoba (UCC), Prosecretario FAC, Vicepresidente segundo SAHA. Jefe del servicio de Cardiología Hospital Ramón Carrillo, San Luis.

Tanto los integrantes del panel como las asociaciones dieron su aval al documento.

Colaboraron en alguna etapa del proceso de elaboración:

Dalia Lewitan. Médica, (UBA). Especialista en Nutrición con Orientación en Obesidad, (UF) . Maestranda en Gestión de la Seguridad Alimentaria, Universidad Isalud. Diplomatura en Salud Floreal Ferrara, Universidad de los trabajadores – Instituto de Altos Estudios Sociales (IDAES) y Universidad de San Martín (UNSAM). Diplomatura en Salud Pública, Universidad De Ciencias Empresariales y Sociales (UCES). DNAIENT.

Mabel Moral. Médica (UBA). Especialista en Medicina Familiar. Maestría en Salud Pública (UNR). Especialista en Epidemiología (UNC). DNAIENT.

Revisores externos

María Magdalena Buero. Médica (UBA). Especialista Medicina General y Familiar. Referente Medico de Proyectos Humanitarios.

Nicolás F. Renna. Médico Cardiólogo. Doctor en Medicina (UBA). Presidente de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial. Investigador CONICET.

TABLA DE CONTENIDOS

Abreviaturas y definiciones	8
Abreviaturas generales.....	8
Abreviatura de fármacos	10
Definiciones	10
Acerca de esta Guía	12
Fundamentación	12
Alcances de la guía	13
Metodología.....	14
Tabla general de Recomendaciones.	15
Prevención.....	15
Diagnóstico y puntos de corte	18
Puntos de corte para el diagnóstico.....	20
Hipertensión de guardapolvo blanco e hipertensión oculta.....	21
Metas de tratamiento HTA	21
Tratamiento no farmacológico	23
Tratamiento farmacológico	25
Tratamiento farmacológico en mujeres en edad fértil	27
Diabetes mellitus.....	28
Enfermedad renal crónica (ERC).....	29
Enfermedad cardiaca establecida	29
Adherencia al tratamiento	30
Daño de órgano blanco.....	34
Urgencia hipertensiva.....	37
Marco GRADE EtD: de la evidencia a la recomendación.....	39
Estrategias para facilitar la aplicación de las recomendaciones	41
Estilo de vida saludable para prevenir y controlar la HTA	41
Rastreo, puntos de corte y metas de tratamiento.....	44
Tratamiento farmacológico	48
Adherencia al tratamiento	50
ANEXOS METODOLÓGICOS	55
Anexo 1. Valoración de los potenciales conflictos de intereses	55
Anexo 2. Preguntas clínicas, búsqueda y análisis de la evidencia.....	57
Preguntas clínicas	57
Estrategias de búsqueda	58
Análisis de evidencia	58

Anexo 3. Tablas de resúmenes de hallazgos (“Summary of Findings” o SoF)	60
Anexo 4. Evidencia que sustenta las recomendaciones	108
Prevención (2019)	108
Diagnóstico (2019)	113
Puntos de corte para el diagnóstico y metas de tratamiento (2019)	119
Tratamiento no farmacológico (2019)	123
Tratamiento farmacológico	126
Adherencia al tratamiento (2019)	150
Daño de órgano blanco (2019).....	156
Urgencia hipertensiva (2019).....	166
Anexo 5. Elaboración de las Recomendaciones.....	168
Valoración de los criterios GRADE y formulación de recomendaciones.....	169
Consenso de recomendaciones.....	169
Anexo 6. Revisión externa.....	170
Anexo 7. Preferencias de pacientes.....	171
Anexo 8. Elaboración de la GPC 2019.....	176
Anexo 9. Estrategias de implementación de la presente GPC	180
Anexos prácticos	181
Anexo práctico 1: Vía Clínica Argentina - Algoritmo para el manejo de la hipertensión arterial en el primer nivel de atención.....	181
Anexo Práctico 2. Alimentación saludable reducida en sodio para prevenir y tratar la HTA.....	182
Anexo Práctico 3. Actividad física en prevención y tratamiento de la HTA	186
Referencias.....	193

ABREVIATURAS Y DEFINICIONES

Abreviaturas generales

ACV: accidente cerebrovascular.

AF: actividad física.

AGREE: *Appraisal of Guidelines Research Evaluation*.

AI: aurícula izquierda

AINE: antiinflamatorio no esteroideo.

AIT: accidente isquémico transitorio.

APS: atención primaria de la salud.

APVP: años potenciales de vida perdidos.

AVISA: años de vida saludable.

CV: cardiovascular/ cardiovásculares.

CrP: creatinina plasmática.

DAI: dilatación auricular izquierda.

DEIS: Dirección de Estadísticas e Información en Salud.

DOB: daño de órgano blanco.

EA: efectos adversos.

ECG: electrocardiograma.

ECNT: enfermedades crónicas no transmisibles.

ECV: enfermedad cardiovascular.

ECVM: evento cardiovascular mayor (principalmente muerte de causa cardiovascular, infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular).

EIMC: espesor de la íntima media carotídeo.

ENFR: encuesta nacional de factores de riesgo.

ERC: enfermedad renal crónica.

FA: fibrilación auricular.

FC: frecuencia cardíaca.

FDA: *Food and Drug Administration*. Agencia regulatoria de alimentos y drogas de EE.UU.

Fey: fracción de eyección.

FR: factor/es de riesgo.

FO: fondo de ojo.

FRCV: factor/es de riesgo cardiovascular.

GAPA: guías alimentarias para la población argentina.

g: gramo.

GPC: guía de práctica clínica.

HCE: historia clínica electrónica.

HTA: hipertensión arterial.

HVI: hipertrofia ventricular izquierda.

IAM: infarto agudo de miocardio.

ICC: insuficiencia cardíaca.

IFGe: índice de filtrado glomerular estimado.

IMC: índice de masa corporal (peso/talla²).

lpm: latidos por minuto.

MAPA: monitoreo ambulatorio de la presión arterial.

MDPA: monitoreo domiciliario de la presión arterial.

mg: miligramo.

ml: mililitro.

mmHg: milímetros de mercurio.

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*. Organismo del Departamento de Salud en el Reino Unido.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OPS: Organización Panamericana de la Salud.

PA: presión arterial.

PAS: presión arterial sistólica.

PAD: presión arterial diastólica.

PC: pregunta clínica.

PNA: primer nivel de atención.

PPVI: pared posterior del ventrículo izquierdo

R: recomendación/es.

RCV: riesgo cardiovascular.

RCVG: riesgo cardiovascular global.

SIV: septum interventricular.

TDC: toma de decisiones compartida.

TG: triglicéridos.

TPAC: toma de presión arterial en consultorio.

U/UI: unidades/unidades internacionales.

VI: ventrículo izquierdo

Abreviatura de fármacos

AC-ND: antagonistas cárnicos no dihidropiridínicos.

AC-D: antagonistas cárnicos dihidropiridínicos.

ARAII: antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

BB: betabloqueantes.

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

ISRAA: inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona.

STZ: símil tiazida.

TZ: tiazidas.

TZ-STZ: tiazida/símil tiazida.

Definiciones

Actividad física (AF): cualquier movimiento corporal producido por la musculatura esquelética que resulta en gasto energético. Abarca el ejercicio (planeado, estructurado y repetido) y también las actividades que entrañan el movimiento corporal, que se realizan como parte de los momentos de juego, de trabajo, de formas de transporte activas, de las tareas domésticas y de las actividades recreativas. El deporte, junto a elementos lúdicos, introduce reglas de juego con límites espacio-temporales.

Adherencia: grado en el que el comportamiento de una persona se corresponde con las recomendaciones acordadas con el equipo de salud.

Comorbilidad: enfermedad o condición asociada que puede modificar el tratamiento y/o influir en el pronóstico del paciente.

Consumo de alcohol de riesgo: nivel o patrón de consumo de alcohol que puede causar daños en la salud si el hábito del consumo persiste; es descrito por la OMS (Organización Mundial de la Salud) como consumo medio regular de 20 a 40 g de alcohol diarios en mujeres, y de 40 a 60 g diarios en hombres.

Consumo excesivo ocasional o episódico (binge drinking): consumo, por parte de un adulto, de por lo menos 60 g de alcohol en una sola ocasión; puede ser particularmente perjudicial para la salud.

Dependencia del alcohol: conjunto de fenómenos conductuales, cognitivos y fisiológicos en los cuales el uso del alcohol se transforma en prioritario para el individuo, en contraposición con otras actividades y obligaciones que en algún momento tuvieron mayor valor para él.

Ejercicio: AF planeada, estructurada y repetida que se realiza para mejorar o mantener uno o más aspectos de la aptitud física.

Ejercicio aeróbico: tipo de ejercicio para el cual el organismo utiliza principalmente oxígeno para su metabolismo energético. Comprende ejercicios en los cuales se pone a trabajar más del 70% de la masa muscular. Constituyen el centro de la recomendación de la AF y a ellos se refieren principalmente los beneficios de realizarla.

Ejercicio de fortalecimiento: su fin es mejorar la condición física (generar fuerza y resistencia). Para ello se utiliza una carga o contra resistencia (tensión más elevada que a la que se está acostumbrado) y se trabaja en base a series de repeticiones.

Entrevista motivacional: método de asesoramiento dirigido y centrado en el paciente, que se utiliza para incrementar la motivación y facilitar el cambio.

Enfermedad Renal Crónica: afectación de la función renal de larga duración (más de 3 meses) evidenciado por daño renal (albuminuria) y/o caída de la filtración glomerular. Es generalmente asintomática y requiere de una pesquisa específica basada en niveles de creatinina plasmática e indicadores urinarios.

Enfermedad Crónica no Transmisible (ECNT): se denomina así a las enfermedades no infecciosas de larga duración cuya evolución es generalmente lenta. Se hace referencia principalmente con este término a las enfermedades vasculares (cardíacas, cerebrales, renales), a la diabetes, cáncer y a la enfermedad respiratoria crónica. Las mismas comparten como factores de riesgo la alimentación inadecuada, la AF insuficiente, la exposición al tabaco y el consumo excesivo de alcohol.

Fuerza de una recomendación (R): significa hasta qué punto se puede confiar y poner en práctica una recomendación y si esta conllevará más beneficios que riesgos. RECOMENDACIÓN FUERTE (RECOMIENDA): el beneficio es claramente superior a los riesgos y costos; se aplica a la mayoría de las personas; la mayor parte de las personas querrían recibir la intervención; puede ser adoptada como política en la mayoría de las situaciones. RECOMENDACIÓN CONDICIONAL (SUGIERE): se balancean con menor margen los riesgos y beneficios o la evidencia no lo muestra con consistencia; la mejor acción puede variar según circunstancias o valores de la población destinataria; implica ayudar a las personas a tomar una decisión consistente con sus valores; la mayoría querrían recibir la intervención, pero muchas podrían no aceptarla; al instituir políticas plantear la discusión con la participación de todos los interesados.

Índice de Masa Corporal (IMC): medida antropométrica que permite, a través de una fórmula matemática, establecer el grado de corpulencia de una persona. Se calcula de la siguiente manera: peso en kilogramos dividido por la altura en metros, elevada al cuadrado. $IMC = \text{Peso (kg)} / \text{talla}^2 (\text{cm})$.

Obesidad: problema de salud epidémico, metabólico, crónico, heterogéneo y estigmatizado, caracterizado por un aumento de la grasa corporal cuya distribución y magnitud condicionan la salud del individuo. Se cuantifica objetivamente a partir del $IMC >= 30$.

Sobrepeso: problema de salud caracterizado por un aumento de la grasa corporal, que se cuantifica objetivamente con un IMC entre 25 y 29,9.

ACERCA DE ESTA GUÍA

Fundamentación

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte en todo el mundo y la Argentina no es la excepción [1]. Según un informe realizado en base a las estadísticas vitales de la Dirección de Estadísticas e Información en Salud (DEIS), durante el año 2016 la tasa de muerte prematura por enfermedad cardiovascular, ajustada por sexo y edad, fue de 137 por 100.000 habitantes [2]. Uno de los factores de riesgo modificables que explica gran parte de esta carga de enfermedad es la hipertensión arterial (HTA) [3]. Sin embargo, su prevención, diagnóstico y tratamiento adecuado distan de ser ideales debido a una multiplicidad de factores complejos.

La 4º Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (ENFR) desarrollada en 2018 muestra que la prevalencia de HTA por autorreporte se mantuvo sin cambios respecto a ediciones previas en torno al 35% [4]. Sin embargo, esta edición de la encuesta incluyó además mediciones objetivas de PA, lo que permitió construir un nuevo indicador combinando el autorreporte, la toma de medicación y el registro elevado de la presión arterial (PA). Los resultados mostraron una prevalencia de “HTA combinada” (reconocen tener HTA y toman antihipertensivos o presentan valores elevados de PA) del 46,6%, lo cual pone de manifiesto el frecuente subdiagnóstico.

En términos absolutos, tomando en cuenta la población de nuestro país según las proyecciones para el 2020 del último censo y los resultados de la 4º ENFR, existen aproximadamente 16 millones de personas con HTA, de las cuales el 80% son menores de 65 años, lo que constituye un número importante de personas en edad activa [4]. En términos de muertes atribuibles, la HTA constituye el principal factor de riesgo (FR) siendo responsable del 19% de todas las defunciones a nivel mundial [5]. En el año 2022, la DEIS informó un total de 397115 fallecimientos, de los cuales 110062 (27%) corresponden a enfermedades del sistema circulatorio, ubicándose como la primera causa de muerte en nuestro país. De estas 110062 muertes el 36,75% se produjeron en menores de 75 años lo que pone de manifiesto el elevado impacto que las políticas tendientes al control de los FR y fundamentalmente de la HTA, tendrían en poblaciones más jóvenes [6].

Una investigación llevada a cabo en nuestro país relacionó los datos de mortalidad en Argentina con la prevalencia de los principales factores de riesgo cardiovascular (RCV) [3]. Se estimaron la carga de años potenciales de vida perdidos (APVP) y años de vida saludable (AVISA) perdidos, así como también los costos de hospitalización por enfermedad cardiovascular (ECV). Más de 600.000 AVISA y casi 400.000 APVP se perdieron por enfermedad coronaria y accidentes cerebrovasculares. El 71,1% de los AVISA perdidos, 73,9% de APVP y 76,0% de los costos asociados son atribuibles a factores de riesgo modificables y por lo tanto evitables. La HTA fue el FR de mayor impacto, tanto en hombres como en mujeres, constituyendo casi un 40% del costo total de los APVP y de los AVISA perdidos.

Diferentes estudios realizados en Argentina dan cuenta que un tercio de las personas con HTA desconoce su condición; de las que sí están diagnosticadas, un tercio no recibe tratamiento farmacológico; y de las que se encuentran bajo tratamiento farmacológico solo la mitad logra controlar sus cifras de PA [4,7–9]. Además, se estima que la mayoría de las personas con HTA necesitarán terapia combinada con 2 o más fármacos para controlar sus cifras de PA [10].

Con el objetivo de reducir el subdiagnóstico, mejorar la tasa de control y reducir la morbimortalidad asociada a la HTA, el Ministerio de Salud de la Nación, en alianza con la Iniciativa Global HEARTS de la Organización Mundial de la Salud/Organización Panamericana de la Salud (OMS/OPS), implementa el Plan Nacional de Prevención y Control de la HTA [11]. En este marco y con el fin de simplificar el tratamiento, evitar la inercia clínica y reducir la variabilidad inapropiada de la práctica, se desarrolló una vía clínica que consolida 28 recomendaciones provenientes de la guía de práctica clínica (GPC) nacional de prevención, diagnóstico y tratamiento de HTA 2019, la GPC nacional de prevención cardiovascular y la GPC de tratamiento del tabaquismo, más 4 recomendaciones de la GPC de tratamiento de la HTA de la OMS 2020.

El motivo de la presente actualización se asocia a que algunos usuarios de las guías señalan una inconsistencia entre el tratamiento farmacológico de inicio propuesto por la GPC nacional de HTA 2019 y el propuesto por la vía clínica, que dificulta su implementación. La primera recomienda monoterapia a dosis media y la segunda terapia combinada de dos fármacos a dosis bajas. Si bien la GPC 2019 incluyó evidencia acerca de la mayor eficacia en reducción de la PA de la terapia combinada como tratamiento de inicio, sin aumento proporcional de los efectos adversos (EA), el equipo elaborador consideró, en su

momento, que sería poco factible de implementar y el panel acordó en recomendar inicio de tratamiento farmacológico con monoterapia a dosis media.

Con el fin de resolver esta inconsistencia y facilitar la implementación del Plan Nacional, se decidió llevar a cabo esta actualización parcial 2024.

ALCANCES DE LA GUÍA

Propósito y Objetivo General de esta actualización

Esta actualización parcial tiene como objetivo formular recomendaciones sobre tratamiento de inicio de la HTA y generar consistencia entre los documentos técnicos mencionados, con el fin de facilitar la toma de decisiones del equipo de salud, evitar la inercia terapéutica y reducir la variabilidad inapropiada de la práctica clínica. El equipo elaborador analizó el resto de las preguntas clínicas respondidas en 2019 y no consideró necesario actualizarlas.

Principales temas abordados:

Esta guía actualiza las recomendaciones de tratamiento farmacológico y mantiene las de prevención, diagnóstico y tratamiento no farmacológico de la GPC nacional 2019, así como el manejo de la urgencia hipertensiva, los estudios seguimiento para la detección de daño de órgano blanco y las intervenciones efectivas para mejorar la adherencia al tratamiento y el control de la HTA.

Población beneficiaria

La guía se dirige a personas de 18 años o más de edad, con o sin diagnóstico de HTA, en el marco de la atención ambulatoria asistida principalmente en el Primer nivel de atención (PNA), independientemente del subsistema de salud al que ésta pertenezca. Se incluyen recomendaciones para el manejo de la HTA en población general, mujeres en edad fértil, personas con diabetes, personas con enfermedad renal crónica (ERC) estadios G1, G2, G3a y G3b y personas con enfermedad cardíaca establecida sin deterioro de la función ventricular.

Usuarios de la guía

Integrantes del equipo de salud que desempeñan tareas propias del PNA, (médicos, enfermeros, nutricionistas, psicólogos, promotores de salud/agentes sanitarios, profesores/licenciados en educación física y otros); estudiantes de grado de todas las carreras vinculadas a la salud; proveedores, administradores y financiadores de servicios de salud y funcionarios de la salud pública.

La guía NO CUBRE los siguientes aspectos clínicos o poblaciones:

- Hipertensión en el embarazo.
- Hipertensión arterial secundaria.
- Mecánica vascular.
- Fármacos antihipertensivos en fases experimentales.
- Personas con HTA y ERC en estadios G4 y G5.
- Personas con HTA y enfermedad cardíaca establecida que presentan deterioro de la función ventricular.

Metodología

La GPC se actualizó mediante la metodología GRADE acorde a los estándares propuestos por el Programa Nacional de Garantía de Calidad de la Atención Médica [12–15].

Una vez establecidos los alcances y objetivos se formuló la pregunta clínica (PC) utilizando el esquema paciente/problema, intervención, comparación, desenlace/resultado (*outcome*) (PICO). El equipo elaborador no consideró necesario actualizar la evidencia del resto de las intervenciones evaluadas en la GPC 2019.

El panel de consenso se conformó con representación de diversas profesiones, especialidades, sociedades científicas y regiones del país, quienes firmaron una declaración para la valoración de potenciales conflictos de intereses.

La búsqueda de evidencia se realizó en forma independiente por dos revisores. Se buscaron Revisiones Sistemáticas (RS-MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) hasta octubre de 2023.

Se elaboró un resumen de evidencia y se construyó una tabla de resumen de hallazgos (tablas SoF - *Summary of findings*).

En base a la evidencia aportada por el equipo elaborador, el panel valoró la intervención a evaluar según cuatro criterios: balance entre los beneficios y los riesgos, aceptabilidad, costos y factibilidad de implementación que permitió construir el marco de Traspaso de la Evidencia a la recomendación (del inglés “Evidence to Decision” -EtD-). A partir de este marco de traspaso se formuló 1 nueva recomendación de tratamiento farmacológico de inicio y se ajustó la redacción de 8 recomendaciones preeexistentes. El proceso se completó con la revisión externa, de dos líderes de opinión con experticia temática y/o metodológica. Para más detalles del proceso de elaboración, ver anexos metodológicos. Allí también se incluye una síntesis del desarrollo de la edición 2019 de esta GPC.

Figura 1. Proceso de elaboración de la Guía



TABLA GENERAL DE RECOMENDACIONES.

RECOMENDACIÓN FUERTE/RECOMIENDA: el beneficio es claramente superior a los riesgos y costos; se aplica a la mayoría de las personas. La mayoría querrían recibir la intervención y puede ser adoptada como política en la mayoría de las situaciones.

RECOMENDACIÓN CONDICIONAL/SUGIERE: se balancean con menor margen los riesgos y beneficios o la evidencia no lo muestra con consistencia; o la mejor acción puede variar según circunstancias o valores de la persona o la sociedad; implica ayudar a las personas a tomar una decisión consistente con sus valores; la mayor parte querría recibir la intervención, pero muchas podrían no aceptarla; para adoptarla al instituir políticas se deberá plantear la discusión con la participación de todos los sectores involucrados.

Prevención

El desarrollo de Hipertensión Arterial (HTA) está estrechamente ligado a los estilos de vida actuales. La alimentación inadecuada con alto contenido de sodio, grasa y calorías, la inactividad física y el uso nocivo de alcohol aumentan el riesgo de desarrollar HTA y otros factores de riesgo cardiovasculares (FRCV). Dentro de ellos es importante destacar la obesidad que actualmente constituye, por su crecimiento exponencial, un FR de desarrollar HTA de gran magnitud y responsable del aumento de su prevalencia a edades más tempranas. A su vez, factores como el aislamiento social, estrés laboral, crisis vitales, ansiedad y/o depresión, podrían contribuir al desarrollo de HTA.

La adopción de estilos de vida saludable basados en una alimentación saludable reducida en sodio, la práctica regular de AF, la prevención del consumo de tabaco y del uso nocivo de alcohol, la preventión y el tratamiento de la obesidad e intervenciones tendientes a controlar el estrés, contribuyen a prevenir el desarrollo de la HTA y las enfermedades cardiovasculares. Para el abordaje de la obesidad consultar la GPC Nacional de Abordaje Integral de la Obesidad en Personas Adultas 2023 [16].

RECOMENDACIÓN FUERTE/RECOMIENDA/TIPO 1: el beneficio es claramente superior a los riesgos y costos; se aplica a la mayoría de los pacientes; la mayoría de las personas querrían recibir la intervención y puede ser adoptada como política en la mayoría de las situaciones.

RECOMENDACIÓN CONDICIONAL/SUGIERE/TIPO 2: se balancean con menor margen los riesgos y beneficios (ej. fármacos), o la evidencia no lo muestra con consistencia (ej. intervención); la mejor acción puede variar según circunstancias o valores del paciente o la sociedad; implica ayudar a los pacientes a tomar una decisión consistente con sus valores; la mayoría de los pacientes querrían recibir la intervención pero muchos podrían no aceptarla; al instituir políticas plantear la discusión con la participación de todos los interesados.

FUERTE Calidad de la evidencia MODERADA	Recomendación 1 (*). Se recomienda a toda la población realizar al menos 150 minutos semanales de actividad física (AF) de intensidad moderada (en sesiones no menores a 30 minutos) para reducir el riesgo de desarrollar HTA.
	Comentario R1. La OMS y el Programa Nacional de Lucha Contra el Sedentarismo recomiendan sumar al menos 150 minutos de AF moderada o 75 minutos de AF vigorosa o una combinación equivalente entre ambas, para mejorar la salud y prevenir las ECNT. Existe una relación inversa, prácticamente lineal, entre la realización sostenida de AF y la reducción del desarrollo de HTA: 150 minutos semanales reducen un 6% y entre 300 a 900 minutos semanales reducirían en un 12 y un 33%, respectivamente. Los minutos totales semanales se pueden alcanzar mediante múltiples sesiones, de al menos 30 minutos. Este beneficio se obtiene más allá del efecto en el peso corporal.

FUERTE Calidad de la evidencia MODERADA	<p>Recomendación 2. Se recomienda a toda la población un plan de alimentación saludable reducido en sal (5 gramos de sal, que equivale a 2000 mg de sodio por día) para reducir el riesgo de desarrollar HTA y eventos cardiovasculares.</p> <p>Comentario R2. La sal modifica el sabor de los alimentos, incrementando su palatabilidad en algunos casos, ya que puede cambiar la percepción de otros sabores. También afecta la textura de los alimentos, debido a que el sodio actúa sobre la capacidad de retención de agua de las proteínas de los mismos o, por ejemplo, favorece el desarrollo del gluten en amasados.</p> <p>El sodio (que representa el 40 % del cloruro de sodio o sal de mesa) se encuentra dentro de la categoría de nutriente crítico junto con los azúcares y las grasas. Se estima que el consumo diario de sal en el país supera los 10 g, alrededor de 4000 miligramos (mg) de sodio, duplicando el límite de consumo de la recomendación actual. Existe una relación directa entre el elevado consumo de sodio y el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. La disminución de la ingesta diaria de sal de 10 a 5 g/día reduce los eventos cardiovasculares (24% los accidentes cerebro vasculares (ACV) y un 18% la enfermedad coronaria a través de una reducción en la presión arterial sistólica (PAS) de aproximadamente -2,5 mmHg (milímetros de mercurio) y en la presión arterial diastólica (PAD) de -1 mmHg).</p> <p>Aproximadamente dos tercios del consumo diario de sodio se incorpora oculto en alimentos industrializados o envasados y el tercio restante se incorpora con el agregado de sal de mesa. Por ello, las intervenciones educativas individuales son necesarias, pero no suficientes, si no se implementan medidas poblacionales, que exceden el alcance de la presente guía, pero que son complementarias y fundamentales, como la implementación de la Ley Nacional N° 26.905/13, el establecimiento de un sistema de etiquetado frontal que advierta sobre el alto contenido de sodio de los alimentos o el desarrollo de campañas de concientización, entre otras.</p> <p>A nivel individual, es importante favorecer la identificación de los riesgos para la salud del consumo excesivo de sodio, ya que, reducir la ingesta diaria de sodio reporta beneficios para la población general (no solo para las personas con hipertensión) incluidos niños, niñas y adolescentes.</p> <p>El gusto es un sentido que presenta plasticidad; evitar la incorporación temprana de sal en los niños y niñas y limitarla en el ámbito familiar, aumenta la probabilidad de no elegirla en el futuro. Para esto es necesario elegir preferentemente alimentos frescos o mínimamente procesados. Por otro lado, la disminución paulatina del consumo de sal y su reemplazo por condimentos naturales, aromáticos, etc. facilitan el cambio de hábito. Para ampliar ver sección: estrategias para facilitar la aplicación de las recomendaciones y anexo de alimentación saludable.</p>
---	---

<p>FUERTE</p> <p>Calidad de la evidencia MODERADA</p>	<p>Recomendación 3. Se recomienda a toda la población limitar el consumo de alcohol en no más de una medida estándar por día en mujeres y dos medidas estándar por día en hombres, para evitar el incremento del riesgo de desarrollar HTA.</p> <p>Comentario R3. El consumo de alcohol puede describirse en términos de g de alcohol consumido o por el contenido alcohólico de las distintas bebidas, en unidades o medidas estándar. La OMS propone como medida estándar (que será utilizada por esta guía como patrón de referencia) un equivalente a 13-14 g de alcohol [17]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 330 ml (1 lata) de cerveza al 5%, • 140 ml (media copa) de vino al 12%, • 90 ml de vinos fortificados (ej: jerez) al 18%, • 70 ml de licor o aperitivo al 25%, • 40 ml de bebidas espirituosas al 40% (ej: vodka o fernet). <p>En Europa una medida estándar contiene 10 g de alcohol y en Estados Unidos y Canadá, la misma contiene entre 12 y 14 g de alcohol.</p> <p>Una ingesta moderada a alta de alcohol (mayor a 20 g/día de alcohol en mujeres y mayor a 30 g/día en hombres) aumenta los valores de PA y la prevalencia de HTA. El consumo de riesgo es un nivel o patrón de consumo de alcohol que puede causar daños en la salud y la OMS lo define como el consumo medio regular de 20 a 40 g de alcohol diarios en mujeres y de 40 a 60 g diarios en hombres. El consumo excesivo ocasional o episódico, también es perjudicial para la salud y se define en adultos como la ingesta de al menos 60 g de alcohol en una sola ocasión.</p> <p>El consumo excesivo de alcohol (mayor a 4 medidas/día) se asocia con un mayor riesgo de muerte y ECV. Es una causa frecuente de HTA, miocardiopatía dilatada no isquémica, fibrilación auricular (FA) y ACV tanto isquémico como hemorrágico.</p> <p>La dependencia alcohólica es un conjunto de fenómenos conductuales, cognitivos y fisiológicos en los cuales el uso del alcohol se transforma en prioritario para el individuo.</p> <p>Existen situaciones donde se requiere restringir la ingesta de alcohol totalmente como en personas con dependencia alcohólica, en mujeres embarazadas o en período de lactancia y en niños, niñas y adolescentes</p>
--	---

FUERTE Calidad de la evidencia MODERADA	<p>Recomendación 4. En personas que no consumen alcohol, se recomienda no alentar su inicio ya que no está claro si existe un efecto protector del bajo consumo de alcohol para la salud cardiovascular, a la vez que puede ocasionar otros daños no sólo para quien lo consume sino también para terceros.</p> <p>Comentario R4. El alcohol es una sustancia psicoactiva potencialmente adictiva. Su uso nocivo es responsable de más de 200 enfermedades, causando a nivel mundial, un 6% del total de defunciones y el 5% de los años de vida saludable perdidos (AVISA).</p> <p>Se describió una relación en forma de curva J entre consumo de alcohol y el desarrollo de eventos cardiovasculares o mortalidad. Por ello, se ha difundido que un consumo bajo a moderado podría traer un beneficio modesto en la salud cardiovascular, sin embargo, esto no pudo confirmarse y evidencia reciente tiende a desmentir este efecto supuestamente protector del alcohol.</p> <p>Los beneficios cardiovasculares son alcanzados a través de la AF, la reducción de sodio, evitando fumar y manteniendo un peso corporal adecuado, con mayor seguridad y aportando a la salud integral de la persona. Además, el consumo de alcohol agrega riesgo de dependencia, accidentes de tránsito y hechos de violencia, entre otros daños.</p>
---	--

CONDICIONAL Calidad de evidencia BAJA	<p>Recomendación 5. En población general, se sugiere considerar dentro de la valoración del riesgo cardiovascular individual, a los factores psicosociales (estrés, ansiedad y depresión) como posibles factores de riesgo independiente, tanto de HTA como de eventos cardiovasculares.</p> <p>Comentario R5. El estrés crónico podría elevar la PA de manera sostenida a través de la hiperactivación persistente del sistema nervioso simpático y del eje hipotálamo-hipófisis-adrenocortical. El aislamiento o falta de apoyo social, el estrés laboral, las crisis vitales, la ansiedad y/o depresión, podrían contribuir al desarrollo de HTA y ECV.</p>
---	--

Diagnóstico y puntos de corte

Se considera que la HTA es la afección más comúnmente diagnosticada en las consultas ambulatorias y cumple con los criterios de Frame y Carlson para el rastreo de enfermedades, ya que:

- Es una causa común de morbimortalidad.
- Detectable y tratable en etapa pre-sintomática.
- Las pruebas para diagnosticarla son efectivas y eficaces.
- Su tratamiento temprano mejora el pronóstico respecto a tratarla en etapa sintomática.
- El daño potencial de la intervención es menor que el del tratamiento no precoz.

FUERTE Calidad de evidencia ALTA	<p>Recomendación 6(*). Se recomienda en personas de 18 años o más, el rastreo de HTA con toma de presión arterial en consultorio para diagnóstico temprano y prevención de eventos cardiovasculares y muerte.</p> <p>Comentario R6. En Argentina, la prevalencia estimada de HTA según la 4ta ENFR es del 46,6% en personas de 18 años o más, siendo 3,8 veces más frecuente en el grupo de 65 años o más con respecto al más joven (18 a 24 años).</p> <p>La toma de PA en consultorio (TPAC) sigue siendo el pilar fundamental para el rastreo, diagnóstico y seguimiento de HTA, destacando su bajo costo y amplia disponibilidad. Presenta como desventajas, su variabilidad por fallas en la técnica (principalmente con el uso de tensiómetros aneroides), el riesgo de sobrediagnóstico (HTA de “guardapolvo blanco”) y el riesgo de subdiagnóstico en los casos de “HTA oculta”, siendo esta última menos frecuente. Pese a estas limitaciones, teniendo en cuenta que: a) la prevalencia de HTA es elevada; b) gran parte de quienes la presentan desconocen su condición; c) las personas con valores limítrofes de PA presentan alto riesgo de desarrollar HTA a corto y mediano plazo; d) actualmente se cuestiona la benignidad de la HTA de guardapolvo blanco; e) métodos más sofisticados de medición de la PA (como el monitoreo ambulatorio de PA -MAPA- o el monitoreo domiciliario de PA -MDPA-) se encuentran menos disponibles, son más costosos y complejizan el manejo de un gran volumen de pacientes; f) es el método más utilizado para valorar la PA en los estudios que evaluaron desenlaces críticos; es razonable mantener la TPAC como estrategia de rastreo, diagnóstico y seguimiento de la mayoría de las personas con HTA. Resulta importante respetar la técnica de toma de PA (ver técnica de toma de PA en sección: estrategias para facilitar la aplicación de las R).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Orientación a la frecuencia del rastreo según valores de PA y FR para HTA (podría incrementarse según el criterio médico): • Entre 18 y 40 años sin FR y PA igual o menor a 130/80 mmHg: al menos cada 3 a 5 años. • En mayores de 40 años o en presencia de FR o valores de PAS 130 a 139 y/o PAD 80 a 89 mmHg: al menos 1 vez al año. • A los fines prácticos, puede ser conveniente tomar la PA en cada contacto con el sistema de salud. <p>FR: edad, sobrepeso/obesidad, sedentarismo/AF insuficiente, elevado consumo de sodio, uso crónico de corticoides o antiinflamatorio no esteroideo (AINE), historia de HTA en familiares de 1º grado, ERC, diabetes mellitus, entre otros.</p>
--	--

CONDICIONAL Calidad de evidencia MODERADA	<p>Recomendación 7. Se sugiere, siempre que esté disponible, emplear tensiómetros automáticos validados de brazo, con el objetivo de obtener valores más precisos y reproducibles de la presión arterial, ya que estos instrumentos evitan la subestimación por el vacío auscultatorio (gap sistólico), el redondeo de las cifras obtenidas y poseen menos variabilidad interobservador.</p> <p>Comentario R7. La medición correcta de la PA es un punto clave. Los errores vinculados a la técnica y/o al tensiómetro pueden sobreestimar o subestimar la PA conduciendo a errores diagnósticos y terapéuticos. El uso de tensiómetros automáticos simplifica la técnica de toma de PA, lo que disminuye la variabilidad intra e interobservador aumentando la precisión diagnóstica y permitiendo una intervención terapéutica más efectiva. Al adquirir un tensiómetro, elegir un modelo validado, es decir, que haya demostrado que las cifras de PA que registra son certeras y reflejan con la mayor fidelidad posible lo que le ocurre al paciente. Existen diversos protocolos de validación disponibles (consultar British Hypertension Society, ISO 81060-2:2018, European Society of Hypertension, Association of the Advancement of Medical Instrumentation, etc.) que son utilizados por diversos grupos de investigación para validar los equipos. La mayoría de los tensiómetros que superaron satisfactoriamente las pruebas de validación fueron los automáticos de método oscilométrico para uso en el brazo y es por esta razón que se prefieren, además de requerir menos revisiones para calibración que los equipos aneroides y reducir la variabilidad vinculada a la técnica de medición (ej: presión máxima de inflado, velocidad de desinflado, fenómeno de gap sistólico, etc).</p> <p>Se estima que dos terceras partes de los tensiómetros disponibles en el mercado no cuentan con la validación correspondiente. Puede consultarse el listado de equipos validados, los protocolos a los que fueron sometidos y las referencias bibliográficas de los estudios que avalan dicha validación en los sitios web: www.dableducational.org y www.medaval.ie.</p>
---	--

Puntos de corte para el diagnóstico

FUERTE Calidad de evidencia MODERADA	<p>Recomendación 8(*). En personas de 18 años o más, se adopta como punto de corte para diagnosticar HTA en consultorio valores promediados (de al menos 2 tomas) de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • presión arterial sistólica iguales o mayores a 140 mmHg y/o • presión arterial diastólica iguales o mayores a 90 mmHg. • En al menos dos consultas realizadas en diferentes días. <p>Este punto de corte mantiene un adecuado equilibrio entre beneficios a corto y largo plazo en reducción de eventos cardiovasculares y muerte, respecto a sus potenciales riesgos.</p> <p>Comentario R8. El diagnóstico de HTA en consultorio requiere el registro de valores promedio de al menos 2 tomas de PAS iguales o mayores a 140 mmHg y/o PAD iguales o mayores a 90 mmHg, en al menos dos consultas realizadas en distintos días. El MDPA y el MAPA presentan puntos de corte diferentes (ver Tabla 1: criterios diagnósticos según método, en sección: estrategias para facilitar la aplicación de las R).</p> <p>Valores promedio de PA muy elevados (igual o mayor a 180/110 mmHg) en una única consulta, en personas ASINTOMÁTICAS permitirían establecer el diagnóstico de HTA, salvo que dichos valores puedan atribuirse a causas secundarias transitorias (ej. epistaxis, dolor intenso).</p> <p>La PA es una variable fisiológica continua por lo que establecer un punto de corte para definir la "normalidad" y la "anormalidad" podría ser arbitrario. Sin embargo, demarcar un claro límite para el diagnóstico y seguimiento de la HTA tiene ventajas tanto para los médicos como para los pacientes. Las cifras iguales o mayores a 140/90 mmHg son el punto de corte diagnóstico desde hace más de 25 años. Puntos de corte más bajos (menores a 130/80 mmHg) podrían brindar beneficios a corto y largo plazo en algunos resultados clínicos importantes, pero a su vez exponer a las personas a una tasa elevada de efectos adversos y otros riesgos potenciales asociados al uso de fármacos.</p>
--	--

Hipertensión de guardapolvo blanco e hipertensión oculta

FUERTE Calidad de evidencia ALTA	<p>Recomendación 9. <i>Ante la sospecha de HTA de guardapolvo blanco o de HTA oculta, se recomienda realizar un monitoreo domiciliario de presión arterial (MDPA) o bien, un monitoreo ambulatorio de presión arterial de 24 hs (MAPA) para el diagnóstico adecuado de HTA.</i></p> <p>Comentario R9. * “HTA de guardapolvo blanco”: presencia de valores persistentemente elevados de PA en consultorio sin presencia de daño de órgano blanco (DOB) y normotensión ambulatoria.</p> <p>* “HTA oculta”: presencia de valores normales de PA en consultorio, pero con cifras elevadas de PA fuera del mismo. En personas con PA normal en consultorio que presenten DOB, sospechar HTA oculta.</p> <p>La HTA es la primera causa de hipertrofia ventricular izquierda (HVI), por lo cual su presencia orienta a HTA conocida o desconocida. Otros diagnósticos relacionados a HVI son: miocardiopatía hipertrófica, enfermedades valvulares con sobrecarga de presión o de volumen del ventrículo izquierdo (VI) (ej. estenosis aórtica) y más raramente miocardiopatías restrictivas (ej. amiloidosis) o enfermedades por depósito (ej. hemocromatosis). Sin embargo, la HTA (ya sea conocida u oculta) es, por lejos, la primera causa de HVI en la población general.</p> <p>El MAPA y el MDPA poseen mayor costo y menor disponibilidad respecto a la TPAC. Ambas pueden considerarse herramientas similares e intercambiables, con la excepción de que el MDPA requiere entrenar al paciente y no permite conocer la PA nocturna. Sin embargo, son escasos los escenarios clínicos en los cuales resulta trascendente conocer la PA nocturna (ej. ante la presencia de ascensos matutinos de PA conocidos como “morning surge”).</p> <p>Ver Cuadro 1. Realización del MDPA y MAPA, en sección: estrategias para facilitar la aplicación de las R.</p>
-------------------------------------	---

Metas de tratamiento HTA

FUERTE Calidad de evidencia MODERADA	<p>Recomendación 10. <i>En personas con HTA entre 18 a 79 años, se recomienda como objetivo terapéutico primario, valores de presión arterial en consultorio menores a 140/90 mmHg para reducir la morbilidad asociada a esta patología.</i></p>
CONDICIONAL Calidad de evidencia MODERADA	<p>Recomendación 11. <i>En personas con HTA entre 18 a 79 años que presenten:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• <i>alto RCV (ej: daño de órgano blanco, múltiples factores de riesgo y/o comorbilidades, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz o eventos cardiovasculares previos), y</i>• <i>bajo riesgo de efectos adversos (ej. jóvenes, sin historia de efectos adversos por fármacos, sin signos de fragilidad)</i> <p><i>Se sugiere considerar como OBJETIVO TERAPÉUTICO valores de presión arterial en consultorio cercanos a 130/80 mmHg para reducir eventos cardiovasculares mayores, pero considerando que este enfoque incrementa el riesgo de efectos adversos asociados a la medicación.</i></p> <p>Comentario R10 y 11. Alcanzar metas más estrictas de PA podría reducir el desarrollo de ACV, infarto agudo de miocardio (IAM) y síndromes coronarios agudos sin reducir la mortalidad cardiovascular y total, al tiempo que podría aumentar el riesgo de efectos adversos (EA) graves con consultas a guardia, como caídas, fracturas y síncope. Para evaluar fragilidad, a los fines de aplicar esta R, puede usarse el cuestionario FRAIL o la prueba breve de desempeño físico (Ver sección: estrategias para facilitar la aplicación de las R.)</p>

CONDICIONAL Calidad de evidencia MODERADA	<p>Recomendación 11. En personas con HTA entre 18 a 79 años que presenten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alto RCV (ej: daño de órgano blanco, múltiples factores de riesgo y/o comorbilidades, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz o eventos cardiovasculares previos), y • bajo riesgo de efectos adversos (ej. jóvenes, sin historia de efectos adversos por fármacos, sin signos de fragilidad) <p>Se sugiere considerar como OBJETIVO TERAPÉUTICO valores de presión arterial en consultorio cercanos a 130/80 mmHg para reducir eventos cardiovasculares mayores, pero considerando que este enfoque incrementa el riesgo de efectos adversos asociados a la medicación.</p> <p>Comentario R10 y 11. Alcanzar metas más estrictas de PA podría reducir el desarrollo de ACV, infarto agudo de miocardio (IAM) y síndromes coronarios agudos sin reducir la mortalidad cardiovascular y total, al tiempo que podría aumentar el riesgo de efectos adversos (EA) graves con consultas a guardia, como caídas, fracturas y síncope. Para evaluar fragilidad, a los fines de aplicar esta R, puede usarse el cuestionario FRAIL o la prueba breve de desempeño físico (Ver sección: estrategias para facilitar la aplicación de las R).</p>
---	---

FUERTE Calidad de evidencia ALTA	<p>Recomendación 12. En personas con HTA de 80 años o más que inicien tratamiento antihipertensivo, se recomienda como OBJETIVO TERAPÉUTICO PRIMARIO, valores de presión arterial en consultorio menores a 150/90 mmHg para reducir la morbilidad asociada a esta patología.</p> <p>Comentario R12. Esta meta general es para aquellos que inicien tratamiento a partir de los 80 años. Es decir que quienes se encuentren bajo tratamiento desde edades más temprana, presenten valores menores a 140/90 mmHg y no presenten EA, no es aconsejable disminuir la medicación solo por alcanzar los 80 años.</p>
--	--

CONDICIONAL Calidad de evidencia MODERADA	<p>Recomendación 13. En personas mayores con HTA, de 80 años o más o con signos de fragilidad que deambulan por sus medios, se sugiere tener en cuenta las cifras de presión arterial sistólica tomadas en posición de pie (luego de al menos un minuto en esa posición), para guiar el tratamiento y evitar los riesgos asociados a la hipotensión ortostática.</p> <p>Comentario R13. A medida que aumenta la edad, el desarrollo de "rigidez arterial" conlleva un aumento marcado de la PAS, con valores estables o incluso menores de PAD. Este mismo fenómeno determina que en ocasiones no sea posible establecer la PAD por ausencia de la fase V de los ruidos de Korotkoff. Por tal motivo se sugiere guiar el tratamiento solo por las cifras de PAS.</p> <p>Se considera hipotensión ortostática a un descenso sostenido mayor a 20 mmHg en la PAS y/o 10 mmHg en la PAD dentro de los 3 primeros minutos de la bipedestación. Para evaluar fragilidad, a los fines de aplicar estas R, puede usarse el cuestionario FRAIL o la prueba breve de desempeño físico (Ver sección: estrategias para facilitar la aplicación de las R).</p>
---	---

Tratamiento no farmacológico

FUERTE Calidad de evidencia MODERADA	<p>Recomendación 14. En personas con HTA (preferentemente controlada) de 18 años o más, se recomienda realizar al menos 150 minutos semanales de actividad física de intensidad moderada, (preferentemente en sesiones no menores a 30 minutos), como parte del tratamiento integral de la HTA, para reducir valores de presión arterial, peso corporal, riesgo de desarrollar diabetes mellitus y mortalidad cardiovascular y total.</p> <p>Comentario R14. En personas con HTA mal controlada, con valores que no superen los 160 mmHg de PAS o 100 mmHg de PAD, la realización de AF leve a moderada no se asociaría a incremento de complicaciones. En cambio, en los individuos con cifras muy elevadas de PA no parece seguro prescribir AF de moderada a elevada intensidad, ya que es probable que durante el esfuerzo la PA se eleve aún más, con el riesgo potencial de complicaciones. En estos casos, resulta razonable posponer su inicio. Hay que considerar que no existe consenso universal sobre el “punto de corte” a partir del cual es segura la práctica de AF.</p> <p>La AF es un elemento de gran valor para descender la PA, llegando incluso a lograr descensos similares a los obtenidos con un solo fármaco. Por lo tanto, se debe evitar el retraso innecesario de esta práctica. En base a que la evidencia sustenta el tratamiento de HTA sólo con medidas no farmacológicas en menores de 50 años, cuyas cifras de PA no superen valores de 160/100 mmHg, parece razonable usar el mismo punto de corte para iniciar AF moderada. En quienes deseen realizar AF vigorosa y no presentan PA controlada, podría ser razonable diferirla hasta alcanzar valores más cercanos a su meta.</p> <p>El beneficio del efecto hipotensor de la AF es independiente del tratamiento farmacológico o dietético y se ve potenciado por estos. Asimismo, el descenso de la PA obtenido con la AF no parece depender de la edad, el sexo, el origen racial ni el peso de las personas. Algunas condiciones o situaciones acentúan el descenso de PA obtenido con la AF como: la intensidad moderada a vigorosa, un descenso concomitante de peso mayor a 4 kg o realizar ejercicio supervisado. Esto último mejora, además, la adherencia a esta práctica. La intensidad moderada a vigorosa se asocia a un descenso de PA casi del doble al obtenido con una intensidad moderada. Una duración menor a 150 minutos/semana de AF también presenta efecto reductor de la PA. Bailar o practicar gimnasia en el agua proporciona beneficios similares a otras modalidades de ejercicio cuando se realiza con una pauta semejante en frecuencia y duración.</p>
CONDICIONAL Calidad de evidencia MODERADA	<p>Recomendación 15. En personas con HTA menores de 50 años, con o sin factores de riesgo cardiovascular asociados que no presenten daño de órgano blanco, se sugiere considerar como único tratamiento inicial la realización de actividad física moderada + plan alimentario saludable e hiposódico (5 g de sal por día) siempre que presenten valores de presión arterial menores o iguales a 160/100 mmHg y logren alcanzar y mantener valores de presión arterial menores a 140/90 mmHg (generalmente en un lapso de 3 a 6 meses), con el objetivo de mantener metas de presión arterial y reducir complicaciones asociadas. Esta estrategia es válida para aquellas personas que lo prefieran y mientras se mantengan los valores de presión arterial por debajo de 140/90 mmHg).</p> <p>Comentario R15. Retrasar o reemplazar el tratamiento farmacológico antihipertensivo es una posibilidad en personas que no presenten cifras muy elevadas de PA (hasta 160/100 mmHg) y estén motivados a intentarlo con AF y plan de alimentación saludable (especialmente hiposódico); a corto plazo esta terapéutica es efectiva. Más allá del año, las dificultades para sostener estas prácticas con la regularidad e intensidad necesarias se relacionan generalmente con menor control de PA.</p> <p>Un 30% de las personas jóvenes con HTA lograrían descensos de PA de al menos 10 mmHg con la AF, sin embargo, el efecto hipotensor se pierde si se suspende. La adherencia a la AF y el descenso de PA muy probablemente son mayores cuando la práctica es supervisada.</p>

FUERTE Calidad de evidencia MODERADA	<p>Recomendación 16. En personas con HTA de 18 años o más se recomienda un plan alimentario saludable reducido en sodio (5 g de sal por día, que equivale a 2000 mg de sodio) ya que contribuye al control de la presión arterial y a reducir eventos cardiovasculares.</p> <p>Comentario R16. Existe una relación directa entre el consumo de sodio y las enfermedades cardiovasculares. 5 g de sal de mesa, equivalen a una cucharadita (tipo té) y esto aporta los 2000 mg de sodio que se recomiendan.</p> <p>Es imprescindible informar a la población sobre la sal oculta, es decir el sodio que aportan alimentos industrializados, en forma de conservantes y aditivos varios, ya que estos aportan el 70% del consumo diario de este mineral. Es importante favorecer la elección de alimentos frescos o mínimamente procesados. Si se seleccionan alimentos envasados, observar la cantidad de sodio que aportan y preferir los que estén rotulados como "bajos en sodio" o "sin sal agregada", lavar el contenido de los alimentos enlatados antes de usar, promover la elección de condimentos aromáticos y especias que resalten el sabor de la comida en reemplazo de la sal. No usar sal para cocinar y evitar el uso de salero en la mesa. Para ampliar ver sección: estrategias para facilitar la aplicación de las R.</p>
FUERTE Calidad de evidencia MODERADA	<p>Recomendación 17. En personas con HTA que consumen alcohol, se recomienda evitar el consumo nocivo y no exceder una medida estándar diaria en mujeres y dos medidas estándar en hombres, para mejorar el control de la presión arterial.</p> <p>Comentario R17. La ingesta moderada a excesiva de alcohol aumenta la PA y empeora el pronóstico. La reducción de la ingesta en quienes presentan consumo excesivo de alcohol, desciende la PAS alrededor de 5,5 mmHg y la PAD en 4 mmHg.</p>
CONDICIONAL Calidad de evidencia BAJA	<p>Recomendación 18. En las personas con HTA y factores psicosociales concomitantes (estrés, ansiedad y/o depresión) se sugiere, siempre que esté disponible, practicar 30 a 90 minutos semanales de alguna técnica con fines de relajación (por ejemplo: técnicas de respiración, meditación, musicoterapia, entrenamiento en asertividad, entre otras), como coadyuvante de la medicación antihipertensiva, para contribuir al control de presión arterial, sin que estas técnicas hayan demostrado reducir eventos cardiovasculares o muerte cardiovascular.</p> <p>Comentario R18. Algunos beneficios asociados a estas técnicas serían la relajación de la tensión muscular, el descenso de la PA, disminución del ritmo cardíaco y de la frecuencia respiratoria. En personas con HTA, el estrés, la ansiedad y la depresión pueden resultar barreras que obstaculicen o retrasen la adopción de un estilo de vida más saludable y una baja adherencia a la toma de medicación. La AF también contribuye a reducir factores psicosociales.</p>
CONDICIONAL Calidad de evidencia BAJA	<p>Recomendación 19. En personas de 18 años o más con HTA y depresión, se sugiere considerar el tratamiento de la depresión con el fin de reducir la mortalidad cardiovascular.</p> <p>Comentario R19. La prevalencia de depresión entre las personas con HTA es del 27% y puede elevarse al 30% si se consideran escalas de autoevaluación. La depresión podría aumentar la incidencia de HTA y de desarrollo de enfermedad coronaria, a la vez que los síntomas depresivos podrían actuar como barreras para la adherencia a la toma de la medicación y para mantener un estilo de vida saludable.</p> <p>No hay evidencia clara de que el tratamiento de la depresión sea efectivo para reducir el RCV en las personas con HTA.</p>

Tratamiento farmacológico

Los fármacos antihipertensivos representan la piedra angular del tratamiento de la HTA por haber demostrado el control de la PA y la reducción de eventos cardiovasculares mayores y muerte. Pequeñas reducciones en la PA pueden reducir significativamente los riesgos asociados de morbilidad y mortalidad.

FUERTE Calidad de evidencia ALTA	<p>Recomendación 20(*). En personas con HTA de 18 años o más se recomienda iniciar tratamiento farmacológico para lograr el control de la presión arterial y reducir enfermedad coronaria, accidentes cerebrovasculares, insuficiencia cardíaca, mortalidad cardiovascular y global.</p> <p>Comentario R20. En la mayoría de las personas con HTA, la intervención farmacológica se vuelve necesaria para que la disminución de la PA sea sustancial y sostenible. Los cinco grupos de fármacos antihipertensivos son efectivos para lograr el control de la PA, la reducción de EC, ACV, insuficiencia cardiaca (ICC), mortalidad cardiovascular y global. No obstante, los Betabloqueantes (BB) comparados con otros antihipertensivos probablemente reduzcan menos los ACV a partir de los 60 años y se asocian a mayor tasa de abandono por EA.</p> <p>Las indicaciones específicas para el uso de BB son: enfermedad coronaria, ICC, mujeres en edad fértil (ver apartado correspondiente), control de la frecuencia cardíaca.</p>
--	---

CONDICIONAL Calidad de evidencia BAJA	<p>Recomendación 21. En personas con HTA de 18 años o más se sugiere como esquema de inicio dos antihipertensivos a dosis baja en lugar de un antihipertensivo a dosis media, ya que probablemente más personas alcancen metas de control de la presión arterial con menor tasa de efectos adversos serios, aunque existe incertidumbre en relación a la mortalidad y ECVM.</p> <p>Comentario R21. Iniciar tratamiento con dos fármacos a dosis baja comparado con un fármaco a dosis media, podría aportar un descenso adicional en torno a -5 mmHg para la PAS y -2 mmHg para la PAD, con un perfil de seguridad similar. Preferir fármacos combinados de una sola toma al día. Las combinaciones más estudiadas y disponibles en el mercado son las que asocian IECA o ARAll con AC-D o TZ/STZ.</p> <p>Abreviaturas de fármacos: IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ej. enalapril), ARAll: antagonistas de receptores de angiotensina (ej. losartán), AC-D: antagonistas cárnicos del grupo díhidropiridinas (ej. amlodipina), TZ-STZ: diuréticos del grupo tiazida o símil tiazida (ej. hidroclorotiazida, clortalidona, indapamida).</p>
---	---

EJEMPLOS DE DOSIS DE LOS FÁRMACOS DE USO HABITUAL:

Fármacos	Dosis baja	Dosis media	Dosis alta
Enalapril	5 mg c/12 hs	10 mg c/12 hs	20 mg c/12 hs
Losartán	25 mg/día	50 mg/día	100 mg/día
Amlodipina	2,5 mg/día	5 mg/día	10 mg/día
Hidroclorotiazida	12,5 mg/día	25 mg/día	50 mg/día
Clortalidona	6,25 mg/día	12,5 mg/día	25 mg/día
Atenolol	25 mg/día	50 mg/día	100 mg/día

En las tablas 2 a 6 de la sección: **estrategias para facilitar la aplicación de las recomendaciones** encontrará el listado completo y dosis de los fármacos de cada grupo.

FUERTE Calidad de evidencia MODERADA	<p>Recomendación 22(*). Se recomienda como conducta general en el tratamiento de personas con HTA, NO ASOCIAR IECA CON ARAII por el elevado riesgo de efectos adversos (ejemplos: falla renal e hiperkalemia).</p> <p>Comentario R22. En los casos excepcionales en que se considerase imprescindible (por ejemplo: en ciertos pacientes con nefropatía y proteinuria persistente a pesar del tratamiento adecuado con uno de los fármacos), esta asociación de fármacos podría considerarse siempre y cuando el paciente cuente con un seguimiento por nefrología, con estrecha monitorización de la función renal, del balance hidroelectrolítico y el control de PA.</p> <p>Abreviaturas de fármacos: IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ej. enalapril), ARAII: antagonistas de receptores de angiotensina (ej. losartán).</p>
FUERTE Calidad de evidencia MODERADA	<p>Recomendación 23(*). En personas con HTA de 18 años o más con buena adherencia al tratamiento que no alcanzan metas de control de presión arterial, se recomienda intensificar progresivamente el tratamiento en forma mensual duplicando la dosis de la combinación sin superar la dosis máxima y/o adicionar un tercer fármaco, hasta alcanzar valores objetivos de presión arterial, para reducir el riesgo de enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca y mortalidad cardiovascular y global.</p> <p>Comentario R23. Adicionar un tercer antihipertensivo, en lugar de duplicar la dosis de uno o dos fármacos, tendría el beneficio potencial de incrementar el efecto antihipertensivo de manera aditiva sin aumentar los EA en la misma proporción. Sin embargo, esta estrategia podría impactar negativamente sobre la adherencia al incrementar el número de comprimidos a tomar. Tener en cuenta que los AC-D y los diuréticos son los fármacos antihipertensivos que presentan mayor tasa de EA cuando son llevados a dosis máximas.</p> <p>Antes de intensificar, chequear la adherencia al tratamiento. En cada consulta, monitorear EA y reforzar recomendación de estilo de vida saludable con alimentación baja en sodio, AF regular, limitar/evitar el consumo de alcohol y promover un peso adecuado.</p>
FUERTE Calidad de evidencia MODERADA	<p>RECOMENDACIÓN 24(*). En personas con HTA de 18 años o más, que requieran terapia con 3 fármacos, se recomienda alguna de las siguientes opciones, para alcanzar metas de control de presión arterial y reducir el riesgo de enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca y mortalidad cardiovascular y global:</p> <p>Opciones preferenciales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ARAII + AC-D + diurético (TZ-STZ) • IECA + AC-D + diurético (TZ-STZ) <p>Comentario R24. Una de cada cinco personas con HTA necesitará terapia combinada con 3 o más fármacos. En esta población se recomienda prestar particular atención a la evaluación de la adherencia al tratamiento antes de intensificar y monitorear en forma continua la tolerancia y los EAs.</p> <p>En quienes se encuentren recibiendo 3 fármacos a dosis altas (especialmente si el esquema incluye TZ-STZ), es muy importante monitorear la tolerancia y EA, en particular los disturbios hidroelectrolíticos. Referenciar a expertos en HTA si no se alcanzan metas de control de PA con tres fármacos a dosis altas o máxima dosis tolerada.</p> <p>Abreviaturas de fármacos: IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ej. enalapril), ARAII: antagonistas de receptores de angiotensina (ej. losartán), AC-D: antagonistas cárnicos del grupo dihidropiridinas (ej. amlodipina), TZ-STZ: diuréticos del grupo tiazida o símil tiazida (ej. hidroclorotiazida, clortalidona, indapamida).</p>

Tratamiento farmacológico en mujeres en edad fértil

En Argentina aproximadamente 6 de cada 10 embarazos no son planificados, por lo tanto, en las mujeres con HTA preexistente, no siempre es factible la suspensión oportuna o temprana de drogas antihipertensivas teratogénicas que permita evitar este daño potencial.

<p>FUERTE</p> <p>Calidad de evidencia MODERADA</p>	<p>Recomendación 25(*). En mujeres en edad fértil con HTA se recomienda NO UTILIZAR IECA o ARAII como antihipertensivos y suspenderlos inmediatamente en quienes lo estuvieran recibiendo si se constata un embarazo, para evitar efectos adversos graves en el feto.</p> <p>Comentario R25. El uso de IECA o ARAII se asocia a EA graves en el feto (teratogénicos y/o fetotóxicos). La mayoría de las mujeres con HTA crónica controlada suelen tener embarazos de bajo riesgo bajo supervisión y manejo adecuado. Por el contrario, la HTA mal controlada en el primer trimestre del embarazo aumenta significativamente la morbimortalidad materna y fetal.</p> <p>Abreviaturas de fármacos: IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ej. enalapril), ARAII: antagonistas de receptores de angiotensina (ej. losartán).</p>
---	---

Diabetes mellitus

La prevalencia de HTA en adultos con diabetes es aproximadamente del 80%, el doble de frecuente comparado con personas de la misma edad sin diabetes mellitus 2 (DM2). La coexistencia de HTA y diabetes aumenta notablemente el riesgo de desarrollar enfermedad coronaria, ICC, ACV y mortalidad por ECV. Adicionalmente, puede aumentar el riesgo de enfermedad microvascular, como nefropatía o retinopatía.

FUERTE Calidad de evidencia MODERADA	<p>Recomendación 26(*). En personas con HTA de 18 años o más que presentan diabetes mellitus (con o sin enfermedad renal crónica), se recomienda incluir en el esquema de inicio un IECA o ARAII para alcanzar el control de la PA y la reducción de eventos cardiovasculares y muerte, ya que podrían ofrecer beneficios adicionales en reducción de albuminuria, proteinuria y/o disminución de la caída del filtrado glomerular.</p>
FUERTE Calidad de evidencia ALTA	<p>Recomendación 27(*). En personas con HTA de 18 años o más que presentan diabetes mellitus (con o sin enfermedad renal crónica), en las que se opte o requieran terapia combinada, se recomienda alguna de las siguientes combinaciones para alcanzar el control de la PA, la reducción de eventos cardiovasculares y muerte, ya que podrían ofrecer beneficios adicionales en reducción de albuminuria-proteinuria y/o disminución de la caída del filtrado glomerular:</p> <ul style="list-style-type: none">• IECA + AC-D• IECA + diurético (TZ/STZ)• ARAII + AC-D• ARAII + diurético (TZ/STZ)

Comentario R26 y 27. Los cinco grupos de fármacos antihipertensivos son efectivos para lograr el control de la PA, la reducción de enfermedad coronaria, ACV, ICC, mortalidad cardiovascular y global. Sin embargo, los IECA, ARAII y AC-D podrían ofrecer beneficios adicionales sobre otros desenlaces como la reducción de la caída del filtrado glomerular, la albuminuria/proteinuria y la enfermedad renal en etapa terminal. Al igual que en población general, en personas con diabetes y/o ERC, iniciar tratamiento con terapia combinada a dosis baja probablemente se asocie a mayor tasa de control de la PA con un perfil de seguridad similar.

Al utilizar tratamiento antihipertensivo en personas con diabetes, recordar la mayor asociación en estos pacientes con hipotensión ortostática por neuropatía autonómica, por lo que sería de buena práctica la toma de PA sentado y de pie en forma periódica, considerando hipotensión ortostática un descenso sostenido mayor a 20 mmHg en la PAS y/o 10 mmHg en la PAD dentro de los 3 primeros minutos de bipedestación.

Esta recomendación abarca los estadios G1 a G3b de filtrado glomerular (índice de filtrado glomerular estimado IFGe_ mayor a 30 ml/min/1,73 m²) acorde a los alcances y objetivos de esta GPC. Los estadios G4 y G5 (IFGe menor a 30 ml/min/1,73 m²) no están comprendidos en esta recomendación y requieren la evaluación conjunta con nefrología.

La presencia de diabetes se asocia a HTA oculta, HTA resistente y a menor caída de la PA nocturna. También su presencia orienta a sospechar HTA secundaria debido a causa renal (especialmente en diabetes mellitus 1). Fármacos antidiabéticos como los inhibidores selectivos del cotransportador 2 de sodio glucosa en el riñón (iSGLT2) pueden reducir la PAS en -3 a -5 mmHg (ver GPC Nacional de Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes Mellitus 2).

Abreviaturas de fármacos: IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ej. enalapril), ARAII: antagonistas de receptores de angiotensina (ej. losartán), AC-D: antagonistas cárnicos del grupo dihidropiridinas (ej. amlodipina), TZ-STZ: diuréticos del grupo tiazida o símil tiazida (ej. hidroclorotiazida, clortalidona, indapamida).

Enfermedad renal crónica (ERC)

FUERTE Calidad de evidencia ALTA	<p>Recomendación 28(*). En personas con HTA de 18 años o más que presentan enfermedad renal crónica no diabética (filtrado glomerular menor a 60 mg/dl en forma sostenida con o sin albuminuria aumentada, mayor a 30 mg/g) se recomienda incluir un IECA o ARAII como terapia antihipertensiva de inicio y mantenerla en la intensificación para el control de la PA, la reducción de eventos cardiovasculares mayores y muerte, con el beneficio adicional en reducción de albuminuria-proteinuria, caída del filtrado glomerular y evolución a ERC en etapa terminal.</p> <p>Comentario R28. Al igual que en población general, en personas con diabetes y/o ERC, iniciar tratamiento con terapia combinada a dosis baja probablemente se asocia a mayor tasa de control de la PA con un perfil de seguridad similar.</p> <p>Esta recomendación abarca los estadios G2 a G3b (IFGe entre 60 y 30 ml/min/1,73 m²) acorde a los alcances y objetivos de esta GPC. Los estadios G4 y G5 (IFGe menor a 30 ml/min/1,73 m²) no están comprendidos en esta recomendación y requiere la evaluación conjunta con nefrología (ver Tabla 7 “pronóstico de la ERC según categorías de filtrado glomerular y albuminuria” en la sección: estrategias para facilitar la aplicación de las recomendaciones). La HTA es un FR importante para el desarrollo y la progresión de la ERC, independientemente de la causa de la misma.</p> <p>Abreviaturas de fármacos: IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ej. enalapril), ARAII: antagonistas de receptores de angiotensina (ej. losartán).</p>
--	--

Enfermedad cardiaca establecida

Existe una fuerte relación entre HTA y enfermedad coronaria. La HTA explica, por sí sola, 1 de cada 4 infartos agudos de miocardio. A partir de los 30 años, la cardiopatía isquémica (angina e IAM) representaría el 43% de los APVP por HTA, por lo que el tratamiento de la HTA resulta imprescindible para reducir el riesgo de desarrollar enfermedad coronaria y para evitar un segundo evento en quienes ya la presentan.

FUERTE Calidad de evidencia MODERADA	<p>Recomendación 29(*). En personas con HTA de 18 años o más que presentan enfermedad coronaria sin deterioro de función ventricular (con fracción de eyección mayor o igual al 50%), se recomienda utilizar como primera línea de tratamiento antihipertensivo, alguna de las siguientes opciones para lograr el control de la PA y la reducción de eventos coronarios, ACV, insuficiencia cardíaca y mortalidad cardiovascular y global:</p> <ul style="list-style-type: none">• BB (ejemplo: atenolol 50 mg/día)• IECA (ejemplo: enalapril 10 mg c/12hs)• ARAII (ejemplo: losartán 50 mg/día) <p>Comentario R29. La mayor parte de la evidencia respalda la utilización de IECA o ARAII en personas con HTA y enfermedad cardiaca establecida. Sin embargo, si el paciente presenta angina de pecho o síndrome coronario agudo reciente (menos de 1 año), se prioriza el uso de BB debido a sus propiedades anti-isquémicas.</p> <p>Si bien la definición de función sistólica del ventrículo izquierdo alterada tiene cierta variabilidad en los estudios, se adopta una postura conservadora, tomando como punto de corte: Fracción de eyección (Fey) ≥50% para definir ausencia de deterioro de la función ventricular.</p> <p>Abreviaturas de fármacos: BB: betabloqueantes (ej. atenolol), IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ej. enalapril), ARAII: antagonistas de receptores de angiotensina (ej. losartán).</p>
--	---

FUERTE Calidad de evidencia MODERADA	<p>Recomendación 30. En personas con HTA de 18 años o más y enfermedad coronaria sin deterioro de función ventricular que no alcancen meta se recomienda asociar un segundo fármaco a dosis baja o media para lograr el control de la PA y la reducción de eventos coronarios, ACV, insuficiencia cardíaca y mortalidad cardiovascular y global.</p> <p>Opciones preferenciales</p> <ul style="list-style-type: none"> • BB + IECA • BB + ARAII • IECA + AC-D • ARAII + AC-D <p>Opciones alternativas</p> <ul style="list-style-type: none"> • BB + AC-D • BB + TZ-STZ • IECA + TZ-STZ • ARAII + TZ-STZ <p>Comentario R30. Abreviaturas de fármacos: IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ej. enalapril), ARAII: antagonistas de receptores de angiotensina (ej. losartán), AC-D: antagonistas cárnicos del grupo dihidropiridinas (ej. amlodipina), TZ-STZ: diuréticos del grupo tiazida o símil tiazida (ej. hidroclorotiazida, clortalidona, indapamida), BB: betabloqueantes (ej. atenolol).</p>
--	--

Adherencia al tratamiento

Tomar a diario la medicación suele ser un desafío para las personas con enfermedades crónicas. La adherencia al tratamiento farmacológico de la HTA al año de su inicio, típicamente reportada, es menor al 50% [18]. Según el estudio RENATA 2 de corte transversal realizado en Argentina (2015/16) el 38,8% de las personas con HTA desconocían su diagnóstico y el 5,7% lo conocían, pero no recibían tratamiento. El 55,5% estaban tratados y sólo el 24,2% controlados, observándose mayor control en las mujeres [9]. El 73,4% de los tratados recibía monoterapia y sólo el 43,6% estaba controlado. Los pacientes adherentes al tratamiento tuvieron mejor control de la PA que los no adherentes (46,9% vs 40,1%; p=0,01).

La cohorte CESCAS realizada en Argentina en dos ciudades, mostró que sólo el 54,7% de los adultos con HTA entre 35 y 74 años conocía su condición [19]. El 75% declaró recibir tratamiento para este FR, pero solo el 34,9% de ellos se encontraba con sus cifras de PA adecuadamente controladas. Finalmente, solo 1 de cada 5 personas con HTA alcanzaban meta de control.

Para las personas con HTA que necesitan tomar medicamentos varias veces al día es importante considerar problemas cotidianos como el traslado o el almacenamiento de la medicación. Esto tiene implicancias en el manejo exitoso de la HTA ya que la adherencia deficiente a la medicación se asocia al mal control de la PA. Por lo tanto, evaluar la adherencia e implementar estrategias efectivas para superar las barreras, resulta un aspecto crucial en el tratamiento de la HTA.

FUERTE Calidad de evidencia BAJA	<p>Recomendación 31. En personas con HTA de 18 años o más, se recomienda la atención centrada en el paciente a través de un equipo interdisciplinario de atención primaria, con roles definidos, que aplique intervenciones integrales (comunicación, educación, seguimiento activo, algoritmos de tratamientos basados en evidencia, monitoreo de la PA y apoyo al automanejo), para maximizar la adherencia al tratamiento antihipertensivo y alcanzar metas de control de la PA.</p> <p>Comentario R31. La atención basada en equipo es un modelo organizacional que propone la redistribución estratégica del trabajo entre los miembros de un equipo con el fin de mejorar la calidad de atención y los resultados clínicos. Promueve el trabajo colaborativo y apunta a mejorar: el seguimiento de los pacientes, la adherencia al tratamiento, el acceso a la atención y los tiempos de espera, el control de la HTA y comorbilidades asociadas, así como el nivel de satisfacción de los pacientes y el equipo de salud.</p> <p>Comprende al paciente, al médico y a otros miembros del equipo de salud como personal de enfermería, farmacéuticos y agentes sanitarios, quienes comparten la responsabilidad de la atención definiendo claramente los roles (gestión de los medicamentos, seguimiento de los pacientes, abordaje de la adherencia, apoyo al automanejo, quien tiene a cargo la toma y registro de la PA, etc).</p> <p>Su implementación incluye: capacitación (ya sea para la educación permanente del equipo o entrenamiento para la adquisición de nuevas competencias acorde a la redistribución de roles), evaluación del desempeño (ej: reportes de indicadores de calidad de atención y devoluciones al equipo), desarrollo de flujogramas de proceso y uso de tecnologías de la información y la comunicación (TIC) para facilitar el seguimiento activo, la educación para el automanejo y la comunicación con los pacientes y entre los miembros del equipo.</p>
FUERTE Calidad de evidencia BAJA	<p>Recomendación 32. En la atención de personas con HTA de 18 años o más, se recomienda al equipo de salud utilizar la entrevista motivacional como estilo de atención para favorecer la adherencia al tratamiento antihipertensivo y alcanzar las metas de control de presión arterial.</p> <p>Comentario R32. La entrevista motivacional (EM) es un estilo de comunicación directivo, centrado en el paciente, que se basa en la identificación y la movilización de los valores y metas de la persona para estimular el cambio [20-22]. Se basa en expresar empatía, escuchar en forma reflexiva, explicitar contradicciones (mostrarle a la persona las diferencias entre “lo que dice y piensa” en relación al cuidado de su salud, y “lo que hace” para lograrlo), evitar la discusión, darle un giro a la resistencia y fomentar la autoeficacia. Esta herramienta tiene como objetivo ayudar a resolver la ambivalencia (situación en la que la persona oscila entre las razones para cambiar y las razones para continuar igual).</p> <p>La EM puede ser usada por cualquier integrante del equipo de salud entrenado con el fin de favorecer un cambio del estilo de vida y mejorar la adherencia al tratamiento.</p>

<p>FUERTE</p> <p>Calidad de evidencia BAJA</p>	<p>Recomendación 33. En personas con HTA de 18 años o más, se recomienda implementar intervenciones breves diseñadas para maximizar la adherencia acorde a las necesidades particulares de la persona. Dentro de ellas: automonitoreo de la presión arterial, promover el empoderamiento y autonomía para el automejoramiento, ofrecer material educativo a la persona y su familia, uso de organizadores de píldoras y/o simplificar régimen de medicación.</p> <p>Comentario R33. La intervención breve (IB) es una estrategia efectiva para ayudar a las personas a dejar de fumar y reducir el uso nocivo de alcohol. La OPS promueve también su utilización para mejorar la adherencia a otras pautas del tratamiento, como la toma de medicamentos, la alimentación y la AF. La IB consta de 5 pasos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Averiguar y evaluar • Aconsejar • Acordar • Ayudar • Acompañar <p>Tiene una duración total de 10 a 30 minutos y puede aplicarse en una o varias consultas por los diferentes integrantes del equipo de salud. Permite identificar el problema, evaluar la disposición al cambio, brindar consejería, consensuar metas junto al paciente, diseñar estrategias a medida y acompañar con el seguimiento.</p> <p>El abordaje de la adherencia es un aspecto clave del tratamiento de la HTA. La Dirección Nacional de Promoción de la Salud y Control de Enfermedades Crónicas No Transmisibles promueve la educación para el automejoramiento de las enfermedades crónicas como la diabetes y la HTA y capacita a los equipos de salud para brindarla.</p> <p>A modo orientativo, evaluar adherencia cuando se inicie un régimen farmacológico nuevo o se realicen ajustes del mismo, con intervalos mensuales hasta que se alcance metas de control y al menos una vez al año en quienes se encuentren en meta.</p> <p>Para averiguar y evaluar puede ser útil el uso de preguntas abiertas o cuestionarios como Morisky-Green o Haynes-Sackett.</p>
---	---

Test de cumplimiento autocomunicado o test de Haynes-Sackett

Primero se pregunta: *La mayoría de pacientes tienen dificultades en tomar todos sus comprimidos, ¿tiene usted dificultades en tomar los suyos?*

Si la respuesta es afirmativa se considera mala adherencia.

Si responde que no, es posible que no diga la verdad y en ese caso se repregunta: *¿cómo los toma?, todos los días, muchos días, algunos días, pocos días o rara vez.*

Finalmente, se realiza una tercera pregunta y se recoge lo que el paciente mencione sobre la siguiente reflexión: «*Muchas personas tienen dificultad en seguir los tratamientos, ¿por qué no me comenta cómo le va a usted?*

Test Morisky-Green

1. ¿Olvida alguna vez tomar los medicamentos para tratar su enfermedad?
2. ¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?
3. Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar la medicación?
4. Si alguna vez le sienta mal, ¿deja usted de tomarla?

El paciente es considerado como adherente si responde: No/Sí/No/No.

Otra variante modifica la segunda pregunta por *¿Olvida tomar los medicamentos a las horas indicadas?*, para que las 4 respuestas sean “NO”.

CONDICIONAL

Calidad de evidencia BAJA

Recomendación 34. En personas con HTA de 18 años o más que requieran tratamiento antihipertensivo farmacológico, se sugiere considerar la simplificación de la prescripción utilizando una sola toma diaria o usando la combinación de dosis fijas (CDF) de dos o más antihipertensivos en una píldora única para promover la adherencia al tratamiento.

Comentario R34. El manejo farmacológico efectivo es central para alcanzar el control de la HTA. La CDF de dos o más antihipertensivos, prefiriendo aquellos de una sola toma al día, favorecen la adherencia al tratamiento. La iniciativa HEARTS de la OPS y el Plan Nacional de Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la HTA promueven el uso de fármacos de 1 sola toma al día y la incorporación de CDF dentro de algoritmos simples para el tratamiento estandarizado de la HTA como parte de una estrategia para alcanzar el control efectivo de la misma.

Daño de órgano blanco

FUERTE Calidad de evidencia ALTA	<p>Recomendación 35(*). En personas con HTA de 18 años o más, se recomienda realizar dentro del año del diagnóstico: electrocardiograma (ECG), determinación de filtrado glomerular (IFGe) e índice albúmina/creatinina en muestra de orina aislada, para valorar la presencia de daño de órgano blanco.</p>
CONDICIONAL Calidad de evidencia ALTA	<p>Recomendación 36. En personas con HTA de 18 años o más, si está disponible, se sugiere considerar dentro del año de diagnóstico, la realización de un ecocardiograma en forma complementaria, para valorar la presencia de hipertrofia ventricular izquierda, dilatación aurícula izquierda (DAI) o dilatación de raíz aórtica.</p>
	<p>Comentario R35 Y 36. El DOB: HVI, fibrilación auricular (FA), DAI, deterioro de la función renal y albuminuria, detectado por cualquier método se asocia a incremento en la ocurrencia de eventos cardiovasculares mayores (IAM, angina de pecho, ACV, insuficiencia cardiaca) y muerte.</p> <p>Ante DOB la conducta es el adecuado control de la PA, por lo tanto, en la mayoría de los pacientes no se justifica retrasar el inicio del tratamiento antihipertensivo para estudiar DOB.</p> <p>El ECG tiene menor sensibilidad que el ecocardiograma para detectar HVI y DAI; sin embargo, es de bajo costo y elevada especificidad para estas alteraciones. A su vez, brinda información adicional respecto a trastornos eléctricos, principalmente FA, una de las principales condiciones de riesgo para ACV. Adicionalmente, el ECG puede ser analizado en forma remota por personal especializado para aumentar la sensibilidad del método. Complementar la evaluación con un ecocardiograma podría mejorar la sensibilidad para detectar HVI, dilatación auricular y dilatación de raíz aórtica.</p> <p>El IFGe y la albuminuria muy probablemente se relacionan de forma independiente con el aumento de ACV y mortalidad cardiovascular y global. La realización del índice albúmina/creatinina en orina aislada es un método de valor para identificar albuminuria. Si una persona presenta ECG normal y albuminuria negativa muy probablemente no presente DOB secundario a HTA.</p> <p>El filtrado glomerular es considerado como el mejor parámetro para evaluar la función renal. Si bien existen varios métodos para medirlo con exactitud, no se aplican en la práctica clínica por su complejidad y alto costo; se utiliza en su reemplazo, fórmulas que integran la creatinina plasmática (CrP) a otros parámetros y permiten estimar el filtrado glomerular (IFGe) en ml/min/1,73m². El IFGe por fórmula MDRD-4 está basado en CrP, edad, género y etnia, y existen calculadoras en línea que arrojan el resultado ingresando estas variables.</p> <p>IFGe por fórmula MDRD-4 = 186 x (CrP)^{-1,154} x (edad)^{-0,203} x (0,742 si mujer) x (1,210 si etnia negra).</p>

FUERTE Calidad de evidencia MODERADA	<p>Recomendación 37(*). En personas con HTA de 18 años o más que al diagnóstico o durante el seguimiento, presenten alguna de las siguientes alteraciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Albuminuria igual o mayor a 30 mg/g (dos determinaciones), • Deterioro del filtrado glomerular (IFGe por debajo de 60 ml/min/1,73m²), • ECG que sugiere daño de órgano blanco (hipertrofia ventricular izquierda, fibrilación auricular, dilatación de aurícula izquierda), <p>se recomienda realizar un ecocardiograma para aumentar la precisión diagnóstica y cuantificar el daño.</p> <p>Comentario R37. La presencia de FA requiere derivación precoz para valoración y asesoramiento a fin de comenzar la anticoagulación oral y disminuir el riesgo de ACV embólico. La FA es la arritmia sostenida más frecuente; si bien puede originar síntomas debido a alteraciones en la FC o a causa de la desorganización del ritmo, el mayor riesgo lo constituyen los fenómenos embólicos. Los ACV son una de las principales causas de mortalidad, morbilidad y discapacidad a edades tempranas, tanto en nuestro país como en el mundo. Los ACV embólicos representan un tercio de los casos y son particularmente discapacitantes ya que suelen afectar vasos intracraneanos de mayor calibre. Por otra parte, la HTA es uno de los principales factores de riesgo embólico en personas que padecen FA.</p> <p>El ecocardiograma es un método más sensible y específico que el ECG para detectar HVI; sin embargo, es más costoso, menos accesible y requiere mayor entrenamiento para su realización.</p> <p>En personas que presenten ECG alterado, con signos de dilatación de cavidades o HVI, la realización de un ecocardiograma permite confirmar los hallazgos y facilita el seguimiento, por su mayor sensibilidad al cambio comparado con el ECG.</p> <p>Un ECG alterado con un ecocardiograma normal probablemente se trate de un falso positivo; en cambio un ECG normal con un ecocardiograma alterado (HVI, dilatación auricular o de raíz aórtica) sugiere falso negativo del ECG.</p>
--	--

FUERTE	Calidad de evidencia MODERADA	Recomendación 38(*) . En personas con HTA de 18 años o más, con daño de órgano blanco, se recomienda ajustar el tratamiento antihipertensivo con metas más estrictas cercanas a 130/80 mmHg; repetir ECG, IFGe e índice albúmina/creatinina en muestra de orina aislada 1 vez al año y ecocardiograma cada 2 a 3 años, ya que la regresión del daño de órgano blanco se asocia a mejor pronóstico y reducción del número de eventos cardiovasculares mayores y mortalidad.
CONDICIONAL	Calidad de evidencia MODERADA	Recomendación 39. En personas con HTA controlada de 18 años y más, sin daño de órgano blanco, se sugiere repetir ECG, IFGe e índice albúmina/creatinina en muestra de orina aislada, cada 1 a 3 años para detectar daño de órgano blanco.
		<p>Comentario R38 y 39. Quienes alcanzan metas más estrictas de PA tienen mayor probabilidad de que el DOB retrogrado y esto se asocia a mejor pronóstico y reducción del número de eventos en el seguimiento. El daño renal podría disminuir de forma más rápida que la HVI. Repetir los estudios con mayor frecuencia podría incomodar a los pacientes, incrementar los costos sanitarios y aumentar la probabilidad de que las diferencias registradas no sean reales sino producto de la variabilidad del método.</p> <p>Las metas más estrictas en adultos entre 18 y 79 años de edad son: valores cercanos a 130/80 mmHg.</p> <p>Albuminuria o deterioro del IFGe: las personas con riesgo alto o muy alto de progresión a enfermedad renal terminal (ver Tabla 7 “pronóstico de la ERC según categorías de filtrado glomerular y albuminuria” en la sección: estrategias para facilitar la aplicación de las R) pueden requerir mayor frecuencia de estudios y seguimiento conjunto con nefrología. Su abordaje específico excede los alcances de esta GPC.</p>
CONDICIONAL	Calidad de evidencia MUY BAJA	<p>Recomendación 40. En personas con HTA de 18 años o más (sin diabetes ni alteraciones visuales), se sugiere no realizar fondo de ojo para detección de retinopatía hipertensiva en forma rutinaria ya que no tiene un tratamiento específico más allá del control de la presión arterial y no aporta información adicional a la brindada por las pruebas para detectar daño de órgano blanco a nivel cardiaco y renal.</p> <p>Comentario R40. El fondo de ojo (FO) es un método no invasivo que permite la visualización directa de las arterias del organismo. Si bien existen cambios específicos relacionados con la HTA, su caracterización no es sencilla (mejora cuando se realiza con lámpara de hendidura versus un oftalmoscopio). Además, existe variabilidad interobservador en la detección y graduación de las lesiones a la vez que, de hallarlas, la conducta principal es el control de la HTA. Es decir, que la presencia de alteraciones retinianas vinculadas a la HTA no cambia el enfoque terapéutico del paciente, en donde alcanzar la meta de PA recomendada se impone como el objetivo principal para disminuir las complicaciones, incluso a nivel ocular. Por lo tanto, su valor es limitado a la hora de evaluar personas con HTA.</p> <p>En el contexto de HTA maligna, preeclampsia o eclampsia (tópicos no abordados en esta GPC) el FO constituye un pilar fundamental para el diagnóstico.</p> <p>La HTA acelera la progresión de otras afecciones oculares como la retinopatía diabética y el estricto control de la PA enlentece su progresión.</p> <p>Hemorragias subconjuntivales o “derrames”. Resulta frecuente la consulta en distintos ámbitos (consultorio, guardia, demanda espontánea) por la presencia de “derrames” de la superficie ocular, y el temor a que esto se deba a elevaciones marcadas de la PA. Las hemorragias subconjuntivales son procesos frecuentes de extravasación sanguínea entre las capas superficiales del ojo. Característicamente no producen síntomas ni alteraciones visuales. Si bien pueden obedecer a aumentos bruscos de la presión a nivel de la superficie ocular provocados por estornudos, tos o maniobras de Valsalva que provocan rotura de capilares, las causas más frecuentes son traumatismos oculares menores, que generalmente pasan desapercibidos por los pacientes (incluido el “frotar” los ojos, uso de lentes de contacto). La evidencia actual no asocia hemorragia subconjuntival con eventos cardiovasculares a corto, mediano o largo plazo; por lo que su presencia no tendría utilidad para guiar el tratamiento antihipertensivo. En consecuencia, estos pacientes no se beneficiarían al ser evaluados de forma urgente. En casos de hemorragias subconjuntivales recidivantes se aconseja la consulta programada con un oftalmólogo.</p>

CONDICIONAL	Calidad de evidencia MODERADA	<p>Recomendación 41. En personas de 18 años o más se sugiere no realizar ergometría para diagnóstico de HTA, ni para guiar el tratamiento antihipertensivo ya que no se ha podido establecer clara asociación entre la respuesta hipertensiva al ejercicio y la ocurrencia de eventos cardiovasculares mayores.</p> <p>Comentario R41. La ergometría para evaluar el comportamiento de la PA tiene escaso valor, ya que el aumento de la PA con el ejercicio físico es una respuesta fisiológica normal. Por el contrario, la falta de incremento de las cifras de PA ante el esfuerzo es una respuesta patológica de peor pronóstico que el aumento desmesurado de la misma. Los aumentos marcados de PA ante cargas ergométricas bajas o medias (superiores a 210 mmHg en hombres y 190 mmHg en mujeres) traducen principalmente falta de entrenamiento físico, a la vez que no se han precisado los valores de PA intraesfuerzo que se vinculen con peor pronóstico y que orienten a optimizar el tratamiento antihipertensivo.</p>
CONDICIONAL	Calidad de evidencia MODERADA	<p>Recomendación 42. En personas con HTA de 18 años o más, se sugiere no realizar medición del espesor íntima media carotídeo para evaluar daño de órgano blanco ya que muy probablemente no mejore la predicción del riesgo cardiovascular respecto de la evaluación basada en los factores de riesgo cardiovasculares.</p> <p>Comentario R42. El aumento del espesor de la íntima carotídea (EIMC) detectaría personas con HTA que presentan mayor riesgo de evento cardiovascular mayor (ECVM). Sin embargo, el EIMC muy probablemente no mejore la predicción de ECVM en la mayoría de las personas con HTA, comparado con la valoración de los FRCV clínicos tradicionales y sistemas de puntuación ("Scores") de riesgo cardiovascular global (RCVG). El EIMC no posee adecuada sensibilidad al cambio, por lo que su realización periódica tampoco sería de valor para monitorear el tratamiento.</p>

Urgencia hipertensiva

La **urgencia hipertensiva** hace referencia a la situación clínica con **valores de PA mayores a 180/120 mmHg SIN síntomas ni signos que evidencian lesión aguda en curso en órganos blanco**, generalmente en personas con HTA conocida. En estos casos el objetivo es la reducción de la PA en forma gradual y no excesiva, a través del **tratamiento antihipertensivo por vía oral de manejo ambulatorio**.

Es necesario diferenciar entre **urgencia hipertensiva** (asintomáticos), **emergencia hipertensiva** (presencia de síntomas específicos de daño agudo de órgano blanco) y **pseudocrisis o falsas urgencias** (elevaciones reactivas transitorias de la PA, debido a estimulación simpática como estrés, dolor, retención urinaria) [23].

La distinción entre **urgencias y emergencias cambia la conducta**. La anamnesis y el examen físico determinan el manejo ambulatorio o no.

Los síntomas de la emergencia hipertensiva incluyen, entre otros:

- dolor precordial (ej. isquemia miocárdica, IAM, disección aórtica),
- dolor de espalda (ej. disección aórtica),
- disnea, edemas (ej. edema pulmonar, insuficiencia cardíaca congestiva),
- síntomas visuales o neurológicos: cefalea, convulsiones, alteraciones visuales, alteración de la conciencia, o signos focales (ej. encefalopatía hipertensiva, ACV),
- palpitaciones (ej: arritmias)
- polidipsia, poliuria, nocturia, hematuria, oliguria, anuria (ej: insuficiencia renal aguda),
- extremidades frías (ej: claudicación intermitente).

Las emergencias requieren evaluación inmediata en servicios de emergencias más allá de los valores de PA. Su abordaje excede los alcances de esta GPC.

CONDICIONAL Calidad de evidencia BAJA	<p>Recomendación 43. En personas de 18 años o más, con URGENCIAS HIPERTENSIVAS (valores de PA mayor a 180/120 mmHg SIN SIGNOS NI SÍNTOMAS de evento cardiovascular en curso) se sugiere manejo ambulatorio iniciando, reforzando o intensificando el tratamiento con antihipertensivos orales, para una disminución gradual de la PA ya que la atención en servicios de emergencias no reduce los eventos cardiovasculares mayores dentro de los 6 meses, comparado con el manejo ambulatorio.</p> <p>Comentario R43. La mayoría de las urgencias hipertensivas ocurren en personas con HTA insuficientemente controlada y alrededor de un 25% de ellos desconoce su condición. En estos últimos, estos valores de PA permiten establecer el diagnóstico de HTA en una sola consulta. Se estima que el 75% de todas las crisis hipertensivas (valores de PA mayores a 180/120 mmHg) evaluadas por guardia son urgencias, es decir, no presentan síntomas ni signos específicos de DOB en curso. Se espera una respuesta favorable con el reposo (30 minutos en ambiente tranquilo, puede ser sentado) en alrededor del 30% de las urgencias hipertensivas. El descenso de PA juega un papel fundamental, sin embargo, un descenso excesivamente rápido puede resultar deletéreo (ej. la autorregulación cerebral posee márgenes más estrechos que otros órganos). Por eso, el mejor enfoque es una disminución gradual de la PA con un medicamento oral, evitando la reducción agresiva o inmediata de la PA. Ante una urgencia hipertensiva en pacientes que no recibían antihipertensivos, iniciar fármacos y en quienes se encontraban bajo tratamiento farmacológico, reforzarlo o intensificarlo (según las recomendaciones de tratamiento). También reforzar adherencia, dar pautas de alarma sobre la aparición de síntomas y proveer seguimiento ambulatorio con acceso precoz para garantizar visitas frecuentes hasta alcanzar la PA objetivo. Como se señala en las recomendaciones de AF, no realizar ejercicio de intensidad moderada o mayor hasta alcanzar valores de PA menores a 160/100 mmHg.</p> <p>Pseudocrisis o falsas urgencias: en ocasiones la elevación aguda de la PA es consecuencia de episodios agudos de ansiedad, pánico, epistaxis, presencia de dolor u otras emociones intensas o el consumo de ciertas drogas como: pseudoefedrina, anfetaminas, cocaína, etc. El reposo y tratamiento de estas condiciones (controlar epistaxis, aliviar cefalea, etc.), se asocia a descensos concomitantes de la PA. El seguimiento con consultas cercanas permite conocer los valores de PA fuera de estas situaciones. La frecuencia de cefaleas observada en personas con y sin HTA es similar.</p>
---	---

MARCO GRADE ETD: DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN.

Aquí se presentan el resumen de hallazgos con la valoración global de la certeza en la evidencia, junto a las opiniones del panel sobre la intervención evaluada en esta actualización 2024, a través de cuatro criterios priorizados que permitieron construir los marcos de traspaso de la evidencia a las R: balance entre los beneficios y los riesgos, aceptabilidad/preferencias de la población, costos y factibilidad de implementación.

El resumen completo de la evidencia con las citas bibliográficas se presenta en la sección: resumen narrativo de la evidencia. La certeza en la evidencia para cada desenlace con las explicaciones correspondientes se presenta tanto en el resumen narrativo como en las Tablas SoF.

PC: En personas adultas con HTA, debería usarse, como terapia de inicio, combinación de dos antihipertensivos a dosis baja, comparado con un antihipertensivo a dosis media, para reducir la mortalidad, los eventos cardiovasculares y/o mejorar el control de la HTA, sin aumentar los efectos adversos?

- **Población:** personas adultas de 18 años y más con HTA.
- **Intervención:** combinación de 2 antihipertensivos a dosis bajas.
- **Comparador:** 1 antihipertensivo a dosis media.
- **Resultado:** mortalidad cardiovascular (CV) y total, IAM, ACV, descenso de PA, número de personas que alcanzan el control de la PA (valores menores a 140/90 mmHg), incidencia de efectos adversos.

RESUMEN DE LOS HALLAZGOS

Iniciar tratamiento con dos antihipertensivos a dosis bajas comparado con un antihipertensivo a dosis media,

- logra que más personas alcancen metas de control de PA,
- probablemente reduce más la PAS,
- no aumenta los efectos adversos totales,
- probablemente se asocia a un menor número de efectos adversos serios,
- la evidencia es muy incierta sobre el efecto en la mortalidad total,
- la evidencia es muy incierta sobre el efecto en la incidencia de eventos cardiovasculares.

Certeza GLOBAL de la evidencia BAJA.

MARCO GRADE

BALANCE ENTRE LOS BENEFICIOS Y LOS RIESGOS.

El panel consideró que el balance entre los beneficios y los riesgos probablemente se inclina en favor de la combinación. Entre sus argumentos expresó que favorece la adherencia y reduce la inercia terapéutica, que alcanza tasas de control más altas, en menor tiempo, pudiendo beneficiar a grupos de mayor riesgo en reducción de eventos, que resulta más eficaz y segura y si bien no hay evidencia de reducción de eventos CV, el descenso tensional justifica su uso.

PREFERENCIAS DE LA POBLACIÓN.

El panel en su mayoría consideró que probablemente ambas opciones presenten una aceptación similar, principalmente si se dispone de píldoras combinadas, pudiendo variar las preferencias según el contexto, los valores y expectativas de cada persona, la accesibilidad, la cobertura y la respuesta al tratamiento. Asimismo, destacó la importancia de aplicar un enfoque centrado en la persona y favorecer la toma de decisiones informadas.

COSTOS:

En relación a los costos el panel opinó en forma variada. La mayor parte consideró que implementar la combinación no impactaría significativamente en los costos o los podría reducir. Entre sus argumentos expresó que el costo/beneficio se inclina en favor de la intervención, que en el mercado argentino el costo promedio de la combinación losartan/amlodipina es similar al costo de una u otra monodroga (ahorro de costos) y mejores tasas de control sin aumento de efectos adversos. Sin embargo, algunos expresaron que podría implicar un aumento de costos moderado a alto principalmente asociado a capacitar al equipo de salud con una frecuencia acorde al recambio de personal.

FACTIBILIDAD DE IMPLEMENTACIÓN:

El panel mayoritariamente consideró que la combinación sería fácil de implementar por encontrarse disponibles en el mercado, la posibilidad de incorporarse al botiquín del programa REMEDIAR, contar con una vía clínica clara y sencilla que incluye un protocolo fácil de aplicar. A su vez agregó que solo requiere capacitar al equipo de salud, brindar información a pacientes y mejorar el acceso (reemplazar compras de dos monodrogas por píldoras combinadas que ahoran costos, incorporar al PMO con el mismo descuento que la monodroga).

Conclusiones del panel

El panel consideró que el balance entre los beneficios y los riesgos probablemente se incline en favor de la combinación de dos fármacos a dosis bajas, que ambas opciones tendrían similar aceptación, principalmente si se dispone de píldoras combinadas, aunque podrían variar según el contexto, valores y expectativas de cada persona, la accesibilidad, la cobertura y la respuesta al tratamiento.

En relación a los costos consideró que el uso de la combinación no ocasionaría un gran impacto en los costos e incluso podría ser costo-ahorrativo y sería factible de implementar sin grandes transformaciones del sistema.

El panel alcanzó consenso en recomendar condicional a favor de un esquema combinado de dos antihipertensivos a dosis bajas como terapia de inicio en personas adultas con HTA.

ESTRATEGIAS PARA FACILITAR LA APLICACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES

Estilo de vida saludable para prevenir y controlar la HTA

Alimentación saludable reducida en sodio

Una alimentación saludable es aquella que aporta todos los nutrientes esenciales y la energía necesaria para que cada persona pueda llevar adelante las actividades diarias y mantenerse sana. La alimentación debe respetar los gustos y hábitos, o sea, la cultura de cada persona y/o familia.

PARA LOGRAR UNA ALIMENTACIÓN SALUDABLE LAS GUÍAS ALIMENTARIAS PARA LA POBLACIÓN ARGENTINA RECOMIENDAN:

1. Incorporar a diario alimentos de todos los grupos y realizar al menos 30 minutos de AF.
2. Tomar a diario 8 vasos de agua segura.
3. Consumir a diario 5 porciones de frutas y verduras en variedad de tipos y colores.
4. Reducir el uso de sal y el consumo de alimentos con alto contenido de sodio.
5. Limitar el consumo de bebidas azucaradas y de alimentos con elevado contenido de grasas, azúcar y sal.
6. Consumir diariamente leche, yogur o queso, preferentemente descremados.
7. Al consumir carnes quitarle la grasa visible, aumentar el consumo de pescado e incluir huevo.
8. Consumir legumbres, cereales preferentemente integrales, papa, batata, choclo o mandioca.
9. Consumir aceite crudo como condimento, frutas secas o semillas.
10. El consumo de bebidas alcohólicas debe ser responsable. Los niños, niñas, adolescentes y mujeres embarazadas no deben consumirlas. Evitarlas siempre al conducir.

Para reducir el consumo de sal se aconseja:

1. Cocinar sin sal. Si fuera necesario agregarle un poco al finalizar la preparación.
2. Evitar llevar el salero a la mesa.
3. Darles a las carnes un dorado inicial (sin agregarle sal), creando una “costra” para evitar que pierdan sus jugos durante la cocción. Cocinarla asada o a la plancha realza el sabor.
4. Utilizar condimentos aromáticos en reemplazo de sal: jugo de limón, vinagre, cebolla, ajo, hierbas aromáticas y especias: albahaca, ají molido, azafrán, cardamomo, clavo de olor, comino, coriandro, cúrcuma, curry, estragón, hinojo, jengibre, laurel, nuez moscada, orégano, perejil, pimienta, pimentón, romero, salvia, tomillo, entre otros.
5. Tener en cuenta que los condimentos que son mezclas de hierbas (condimento para pizza, para pescados o carnes) contienen sal. No usar saborizantes en polvo o caldos deshidratados como condimentos.
6. Deshabituar el paladar al sabor salado. Los seres humanos tenemos un umbral de captación de sodio que disminuye cuando mantenemos un consumo reducido de sal o de alimentos salados. Luego de algunas semanas sin consumir sal, la preferencia por el sabor salado se reduce y se comienza a disfrutar el sabor natural de los alimentos.

7. Retrasar y/o evitar la incorporación de sal en las comidas de los niños y niñas.
8. Preferir alimentos frescos o mínimamente procesados, en lugar de los ultra procesados.

Factores psicosociales

ESCALA DE RASTREO DE TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA GAD-7

La escala GAD-7 es un instrumento sencillo, de fácil aplicación, útil para detectar casos probables de trastorno de ansiedad generalizada en la consulta ambulatoria [24].

GAD-7: cuestionario para rastreo de trastorno de ansiedad generalizada				
Durante las últimas 2 semanas, ¿con qué frecuencia sintió molestias por los siguientes problemas?	Ningún día	Varios días	Más de la mitad de los días	Casi todos los días
1. Sentirse nervioso/a, ansioso/a o con los nervios de punta.	0	1	2	3
2. No poder dejar de preocuparse o no poder controlar la preocupación.	0	1	2	3
3. Preocuparse demasiado por diferentes cosas.	0	1	2	3
4. Dificultad para relajarse.	0	1	2	3
5. Estar tan inquieto/a que es difícil permanecer sentado/a quieto/a.	0	1	2	3
6. Enojarse o irritarse con facilidad.	0	1	2	3
7. Sentirse con miedo como si algo terrible fuera a suceder.	0	1	2	3

El punto de corte de 10 puntos tiene una sensibilidad de 86.8% y una especificidad de 93.4 como prueba de rastreo de trastorno de ansiedad generalizada.

Cuestionario para rastreo de depresión PHQ-9

El PHQ-9 es una herramienta breve para evaluar la presencia y severidad de síntomas de depresión, validado en Argentina [25].

PHQ-9: cuestionario para rastreo de depresión				
Durante las últimas dos semanas ¿con qué frecuencia tuvo molestias por cualquiera de los siguientes problemas?	Ningún día	Varios días	Más de la mitad de los días	Casi todos los días
1. Poco interés o placer en hacer cosas.	0	1	2	3
2. Sentirse decaído/a, deprimido/a, o desesperanzado/a.	0	1	2	3
3. Dificultad para dormir o permanecer dormido o dormir demasiado.	0	1	2	3
4. Sentirse cansado/a o con poca energía.	0	1	2	3
5. Con poco apetito o comer demasiado.	0	1	2	3
6. Sentirse mal consigo mismo o sentir que uno es un fracaso o que le ha fallado a su familia o a sí mismo.	0	1	2	3
7. Dificultad para concentrarse en cosas, tales como leer el diario o ver la televisión.	0	1	2	3
8. ¿Se ha movido o hablado más lentamente que otras personas lo notaron? O por el contrario ha estado más inquieto/a e intransigente, moviéndose más de lo habitual.	0	1	2	3
9. Pensamientos de que usted estaría mejor muerto/a, o de hacerse daño a sí mismo/a de alguna manera.	0	1	2	3

Si marcó alguno de los problemas antes indicados en este cuestionario, ¿cuánto le han dificultado al realizar su trabajo, atender su casa o compartir con los demás?

Nada difícil *Poco difícil* *Muy difícil* *Extremadamente difícil*

Interpretación: si el puntaje es mayor a 5 y respondió muy o extremadamente difícil, se considera probable depresión. 6-8 síntomas leves, 9-14 síntomas moderados y 15 o más, síntomas severos.

Rastreo, puntos de corte y metas de tratamiento

Técnica de toma de PA

a) CONDICIONES DE LA TOMA:

- Evitar el consumo de cafeína, mate, tabaco y la práctica de ejercicio 30 minutos antes de la medición.
- Permanecer al menos 5 minutos en reposo antes de realizar las mediciones.

b) POSICIÓN: la persona debe estar **sentada** con ambos pies apoyados en el piso y sin cruzar las piernas; la espalda sobre el respaldo de la silla; el **brazo desnudo** (evitando arremangar la ropa por encima del mismo, de forma tal que ésta lo comprima) **apoyado** cómodamente con la palma hacia abajo (para evitar contraer los músculos), de modo que, el punto medio del húmero se encuentre a la altura del corazón. Tomar la PA **en la primera consulta en ambos brazos** y hacer el seguimiento ulterior en el brazo que presente los valores más elevados.

c) ELECCIÓN y COLOCACIÓN DEL MANGUITO: el manguito debe cubrir el 80% a 100% de la circunferencia del brazo en adultos. Colocar el borde inferior del manguito 2 cm por encima del pliegue del codo.

d) MEDICIÓN

Tensiómetro automático validado (método oscilométrico): Presionar el botón, aguardar a que el aparato devuelva la cifra de presión arterial y anotarla tal cual se muestra, **sin redondeos**. Esperar 30 segundos y repetir la operación -en caso de que el proceso no se repita automáticamente-. Promediar ambas mediciones y registrar el valor final, **evitando el redondeo de cifras**.

Tensiómetro aneroide: Colocar la campana del estetoscopio sobre la arteria humeral, sin que quede cubierta por el manguito. Insuflar el manguito 20 a 30 mmHg por encima del punto en que desaparece el pulso radial y desinsuflar a una velocidad de 2 mmHg/segundo, para detectar el momento preciso en que aparecen los ruidos de Korotkoff. Realizar al menos 2 mediciones, promediando las mismas. Si la diferencia de las tomas es mayor a 10 mmHg en la PAS y/o 5 mmHg de la PAD, realizar al menos una medición adicional.

e) REGISTRO: consignar en la HC tanto el brazo como los valores (promedio sin redondear).

Pseudohipertensión arterial: se entiende como tal a la entidad definida como el hallazgo de valores elevados de PA que no se corresponden con las cifras reales de presión de una persona, debido a una excesiva rigidez arterial. Esta es una condición relativamente frecuente en personas mayores. Clásicamente se ha descrito la maniobra de Osler como forma de detección de la misma. Esta maniobra consiste en insuflar el manguito del esfingomanómetro por encima de la PAS mientras se palpa la arteria radial. Si una vez ocluido el flujo, la arteria continúa siendo palpable como "un tubo", se dice que la maniobra es positiva y ello es altamente sugestivo de pseudohipertensión. Sin embargo, este procedimiento ha sido cuestionado por tener moderada correlación intra-observador y menor correlación inter-observador. Ante la sospecha de pseudohipertensión se aconseja la valoración por un profesional familiarizado con esta entidad.

Tabla 1: Criterios diagnósticos según método

Método de medición de PA	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)	
TPAC	≥ 140	y/o	≥ 90	En al menos dos consultas realizadas en días distintos. En cada consulta realizar al menos 2 mediciones y promediarlas
MAPA				
Promedio diurno	≥ 135	y/o	≥ 85	
Promedio nocturno	≥ 120	y/o	≥ 70	
Promedio de 24 horas	≥ 130	y/o	≥ 80	
MDPA	≥ 135	y/o	≥ 85	En el promedio de las mediciones realizadas. Se debe realizar por al menos 4 días (idealmente 7)

Cuadro 1. Realización del Monitoreo Domiciliario de la PA (MDPA) (*)

- a- Emplear un tensiómetro automático validado con manguito adecuado que cubra 80 a 100 % de la circunferencia del brazo.
- b- Evitar el consumo de alimentos, cafeína, mate y tabaco la media hora previa a las mediciones.
- c- Permanecer sentado tranquilo y en silencio por al menos 5 minutos antes de la medición.
- d- Toma:
1. Paciente sentado, con la espalda apoyada en el respaldo de la silla, sin cruzar las piernas.
 2. Colocar el manguito sobre el brazo desnudo del paciente.
 3. Brazo relajado apoyado con la palma hacia abajo, de modo que el punto medio del húmero se encuentre a la altura del corazón. Identificar el brazo de mayor valor y tomar siempre en ese.
- e- Realizar las mediciones preferentemente antes del desayuno y la cena.
- f- Realizar dos mediciones por la mañana y dos por la noche al menos por tres días (12 mediciones como mínimo).

Interpretación: promediar los valores, excluyendo los registrados el primer día

(*) adaptado de GPC Canadá [26]

MDPA, posibles desventajas a considerar [27]:

- Demanda educación y entrenamiento para los pacientes.
- Requiere supervisión médica.
- Algunos pacientes pueden realizar un sobreuso del método.
- Puede generar ansiedad debido a las fluctuaciones en los valores de PA.
- Algunos pacientes pueden realizar cambios en la medicación por cuenta propia.
- Si bien algunos pacientes podrían no reportar exactamente los valores obtenidos, actualmente la mayoría de los equipos posee memoria, con lo cual esto ha dejado de ser un problema.

MONITOREO AMBULATORIO DE PA (MAPA)

Es considerado el método de referencia para el diagnóstico de HTA. Para su realización se utilizan equipos automáticos que constan de un brazalete que se insufla periódicamente y contiene un sensor que detecta y registra los valores obtenidos durante la toma de la presión. El equipo se coloca y mantiene generalmente durante 24 hs. Permite evaluar la PA nocturna, la variabilidad relacionada con las actividades cotidianas y se relaciona con la ocurrencia de eventos cardiovasculares. Sin embargo, es más costoso, menos disponible y puede ocasionar incomodidad, especialmente durante las horas de sueño.

PRUEBAS PARA EVALUAR FRAGILIDAD

Fragilidad: síndrome de disminución de la reserva funcional y resistencia a estresores que se asocia a un riesgo aumentado de desarrollo de pérdida de las funciones físicas, cognitivas y psicosociales. Se reconoce clínicamente e incluye combinaciones variables de debilidad, fatiga, pérdida de peso, baja AF, deterioro cognitivo, problemas psicosociales, entre otros.

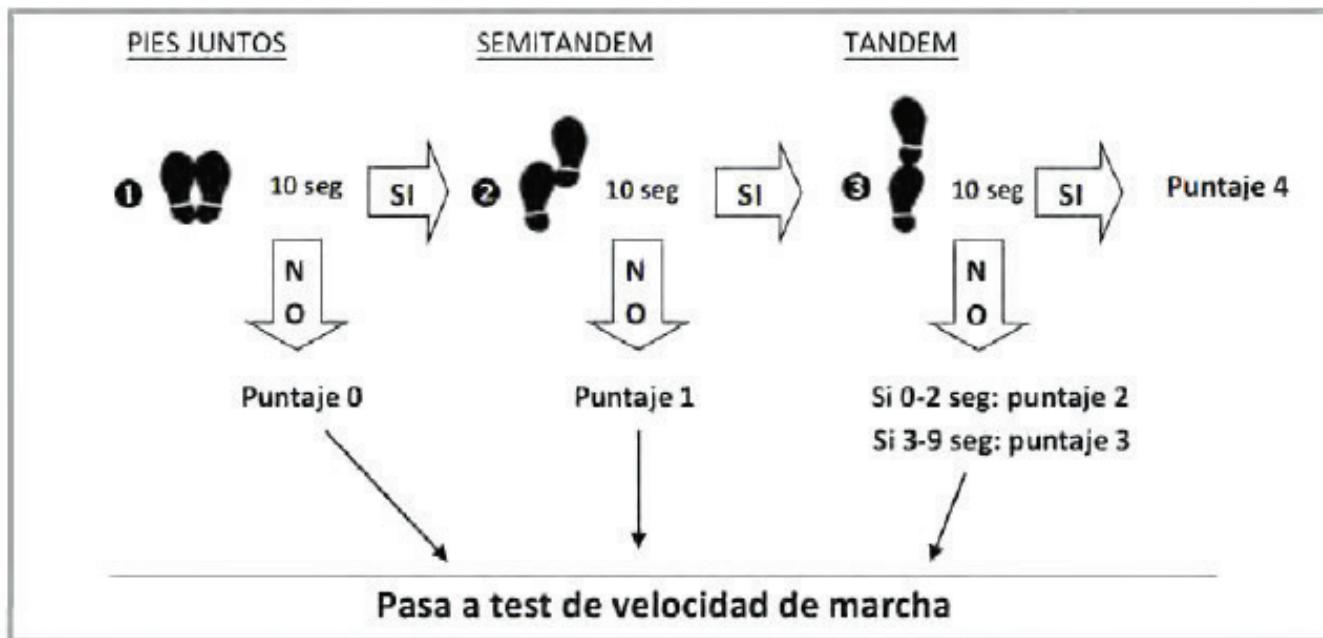
Para valorar fragilidad a los fines de aplicar las recomendaciones de esta GPC podría utilizarse la prueba breve de desempeño o la herramienta FRAIL.

PRUEBA BREVE DE DESEMPEÑO FÍSICO

La prueba breve de desempeño físico (Short Physical Performance Battery_SPPB_)[28] incluye 3 tests que la persona tiene que realizar en el siguiente orden:

- A. Test de equilibrio o prueba cronometrada en posición de pie.
- B. Velocidad de la marcha.
- C. Levantarse de una silla.

A. El **test de equilibrio** consiste en que la persona intente mantener 3 posiciones: pies juntos, semitándem y tándem durante 10 segundos cada una, siguiendo dicha secuencia:



B. **Velocidad de la marcha:** se cronometra el tiempo que tarda la persona en realizar un recorrido a pie de una distancia de 4 metros en su ritmo habitual. Este test se realiza 2 veces y se registra el tiempo más breve.

C. **Levantarse de una silla 5 veces:** usando una silla, se le pide a la persona que se levante y siente 5 veces, con los brazos cruzados, en el menor tiempo posible y se registra el tiempo total empleado.

Puntuación

Cada test se puntuá de 0 (peor rendimiento) a 4 (mejor rendimiento). Puntaje total de la batería: 12 puntos.

Test de equilibrio según una combinación jerárquica del desempeño en los 3 pasos

Tiempo en segundos	Puntos
Equilibrio con pies juntos incapaz ó entre 0-9	0
Equilibrio con pies juntos 10 + semitándem < 10	1
Pies juntos 10 + semitándem 10 + tándem entre 0 y 2	2
Pies juntos 10 + semitándem 10 + tándem entre 3 y 9	3
Pies juntos 10 + semitándem 10 + Tándem 10	4

Test de velocidad de la marcha

Tiempo en segundos	Puntos
No lo puede realizar	0
>8,7	1
6,2 - 8,7	2
4,82 - 6,2	3
<4,82	4

Test levantarse de una silla 5 veces

Tiempo en segundos	Puntos
No lo puede realizar	0
Mayor o igual a 16,7	1
13,7 - 16,69	2
11,2 - 13,69	3
Menor o igual 11,19	4

Interpretación: por debajo de 10 se considera fragilidad/vulnerabilidad.

HERRAMIENTA FRAIL

Es una herramienta de fácil aplicación. Está compuesta por 5 ítems (fatigabilidad, resistencia, deambulación, comorbilidad y pérdida de peso) [29]. Cada respuesta afirmativa es valorada con 1 punto.

- Fatigabilidad: ¿Se siente usted fatigado?
- Resistencia: ¿Es incapaz de subir un piso por escaleras?
- Deambulación: ¿Es incapaz de caminar una cuadra?
- Comorbilidad: ¿Tiene más de 5 padecimientos o enfermedades? (HTA, diabetes, cáncer, EPOC, enfermedad coronaria, insuficiencia cardiaca, asma, artropatías, ACV, ERC).
- Pérdida de peso: ¿Ha perdido más del 5% de su peso en los últimos 6 meses?

Interpretación: puntuación igual o mayor a 3 se considera fragilidad/vulnerabilidad. Puntuación 1 a 2 se considera prefragilidad.

Tratamiento farmacológico

Fármacos y dosis por grupos farmacológicos

(los mismos se encuentran listados alfabéticamente, sin implicar el orden de aparición preferencias en su utilización, tanto de los grupos farmacológicos como dentro de los integrantes de los mismos)

Tabla 2. Antagonistas del receptor de aldosterona II (ARAII)

Fármacos	Dosis baja	Dosis media	Dosis alta
Candesartán	8 mg/día	16 mg/día	32 mg/día
Irbesartán	75 mg/día	150 mg/día	300 mg/día
Losartán	25 mg/día	50 mg/día	100 mg/día
Olmesartan	10 mg/día	20 mg/día	40 mg/día
Telmisartán	20 mg/día	40 mg/día	80 mg/día
Valsartán	80 mg/día	160 mg/día	320 mg/día

Tabla 3. Antagonistas cárlicos (AC-D)

Fármacos	Dosis baja	Dosis media	Dosis alta
Amlodipina	2,5 mg/día	5 mg/día	10 mg/día
Lercanidipina	5 mg/día	10 mg/día	20 mg/día
Nifedipina*	20-30 mg/día	40-60 mg/día	80-90 mg/día

*solo deben emplearse las formulaciones de liberación prolongada. Debido a esto existen pequeñas diferencias entre las presentaciones respecto a las dosis (con presentaciones de 20 y 30 mg)

Tabla 4. Betabloqueantes (BB)

Fármacos	Dosis baja	Dosis media	Dosis alta
Atenolol	25 mg/día	50 mg/día	100 mg/día
Bisoprolol	2,5 mg/día	5 mg/día	10 mg/día
Carvedilol	6,25 mg c/12 hs	12,5 mg c/12 hs	25 mg c/12 hs
Nebivolol	5 mg/día	10 mg/día	20 mg/día
Metoprolol	50 mg/día	100 mg/día	200 mg/día*

* Utilizar preparaciones de liberación prolongada.

Tabla 5. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)

Fármacos	Dosis baja	Dosis media	Dosis alta
Enalapril	5 mg c/12 hs	10 mg c/12 hs	20 mg c/12 hs
Lisinopril	5 mg/día	10 mg/día	20 mg/día
Perindopril	2,5 mg/día	5 mg/día	10 mg/día
Ramipril	2,5 mg/día	5 mg/día	10 mg/día

Tabla 6. Tiazidas (TZ-STZ)

Fármacos	Dosis baja	Dosis media	Dosis alta
Clortalidona	12,5 mg/día	25 mg/día	50 mg/día
Hidroclorotiazida	12,5 mg/día	25 mg/día	50 mg/día**
Indapamina	1,25 mg/día	2,5 mg/día	---

**dosis no recomendada, por elevada tasa de efectos adversos

Tabla 7: Pronóstico de la enfermedad renal crónica según categorías de filtrado glomerular y aluminuria [30].

Filtrado glomerular			Albuminuria		
Categorías, descripción y rangos (ml/min/1,73m ²)			A1	A2	A3
		Normal o leve aumento	Moderado aumento	Severo aumento	
		menor a 30 mg/g	30-300 mg/g	mayor a 300 mg/g	
G1	Normal o elevado	mayor a 90			
G2	Leve disminución	60 - 89			
G3a	Leve a moderada disminución	45 - 59			
G3b	Moderada a severa disminución	30 - 44			
G4	Severa disminución	15 - 29			
G5	Fallo renal	menor a 15			

Verde: bajo. **Amarillo:** moderado. **Naranja:** alto. **Rojo:** muy alto.

Adherencia al tratamiento

INTERVENCIÓN BREVE

La IB es una estrategia que ha mostrado ser efectiva en cesación tabáquica y reducir el uso nocivo de alcohol. La Organización Panamericana de la Salud promueve, también, su utilización para mejorar la adherencia a otras pautas del tratamiento de las enfermedades crónicas, como la toma de medicamentos, la alimentación saludable y la AF.

La IB tiene en su versión original una duración total de 10 a 20 minutos y puede ir aplicándose en una o varias consultas por los diferentes integrantes del equipo de salud.

Es necesario tener en cuenta que la adherencia al tratamiento de condiciones crónicas como la HTA, es un problema complejo y fluctuante, por lo que los diferentes pasos de la intervención requieren ser aplicados reiteradas veces a lo largo del seguimiento.

La IB, también conocida como intervención de las “las 5 A” consta de 5 pasos, que en la versión adaptada a la adherencia al tratamiento son:

1. Averiguar y evaluar
2. Aconsejar
3. Acordar
4. Ayudar
5. Acompañar

1) Averiguar y evaluar. Este paso de la intervención es fundamental, ya que una correcta evaluación va a permitir diseñar una intervención a medida. La falta de adherencia suele provocar frustración y enojo, afectando la motivación tanto del equipo de salud como de la persona e impactando negativamente en el vínculo que existe entre ambos.

Es importante tener en cuenta que la adherencia a los tratamientos de largo plazo es fluctuante y es necesario mantener la actitud empática a pesar de las fluctuaciones. Entender y respetar el marco de referencia de la persona y no intentar imponer el propio es clave a la hora de motivar a la persona para que tome sus propias decisiones y así favorecer su empoderamiento.

¿Qué es necesario evaluar?

- Características del problema.
- Acceso a medicamentos y otros insumos.
- El contexto familiar y social.
- La disposición al cambio.
- Conocimientos previos y soluciones intentadas.

Para explorar la adherencia es conveniente utilizar preguntas abiertas, dando a entender que lo esperable es que la conducta pueda no ser la ideal. De este modo es más factible que la respuesta de la persona sea sincera. Al hacerlo, expresar empatía y aceptación. El uso de preguntas abiertas promueve la reflexión acerca del problema y contribuye a identificar barreras y facilitadores para llevar adelante cada una de las pautas del tratamiento. Por ej: ¿Qué significa para usted tener hipertensión?, ¿Qué piensa usted de la medicación que tiene que tomar para la presión? La mayoría de las personas tienen dificultades en tomar todos los medicamentos, ¿Por qué no me cuenta cómo le va a usted?

2) Aconsejar. Al aconsejar es importante transmitir mensajes claros y convincentes. Comunicar la importancia de incorporar la pauta centrándose en los beneficios de su incorporación.

3) Acordar. El tratamiento de las enfermedades crónicas requiere, la mayor parte de las veces, modificar radicalmente el estilo de vida de la persona. Por ejemplo, una persona con HTA que fuma y tiene sobrepeso, requiere:

- Adoptar un plan de alimentación.
- Practicar AF en forma regular.
- Tomar medicamentos.
- Bajar de peso.
- Dejar de fumar.

La persona probablemente atraviese diferentes etapas en cada uno de estos aspectos, por lo que es poco factible, que todos estos cambios los realice, simultáneamente, de un día al otro. Por eso es importante, acordar con la persona, por dónde empezar. Algunos prefieren empezar por aquello que les resulta más fácil y otros asumir el desafío de comenzar por lo más difícil. En cualquier caso, el rol del equipo de salud es promover el empoderamiento de la persona e invitarlo a participar activamente en el establecimiento de metas.

4) Ayudar. Para ayudar a las personas a realizar cambios es necesario:

- Aumentar su motivación.
- Trabajar con los beneficios.
- Aumentar su nivel de confianza.

AUMENTAR SU MOTIVACIÓN.

La entrevista motivacional es un estilo de comunicación directivo, centrado en la persona, que se basa en la identificación y la movilización de los valores y metas de la persona para estimular el cambio. Intenta que la motivación a cambiar surja de la persona y no sea impuesta por el profesional, y está diseñada para ayudar a resolver la ambivalencia, es decir, la situación en la que una persona tiene sentimientos contradictorios sobre algo. Esta ambivalencia es normal frente a la decisión de emprender un

cambio de comportamiento que puede resultar beneficioso, pero demanda sostener un considerable esfuerzo. Así la persona oscila entre las razones para cambiar y las razones para continuar igual. La persona considera y rechaza el cambio a la vez, mientras que persiste en comportamientos repetitivos que le hacen daño.

Los principios de la entrevista motivacional son:

Expresar empatía: las personas nos abrimos o nos cerramos en función de cómo nos sentimos con la otra persona. Es un proceso automático e inconsciente de nuestro cerebro. La escucha activa y la aceptación facilitan que la persona se disponga a reflexionar acerca del problema.

Ayudar a la persona a identificar que algo no va en la dirección que quiere: explicitar contradicciones, es decir, mostrarle a la persona las diferencias entre “lo que dice y piensa” en relación al cuidado de su salud, y “lo que hace” para lograrlo, es otra estrategia efectiva para favorecer el cambio, es invitarlo a reflexionar sobre su conducta. Por ejemplo: si una persona “dice” que quiere hacerse estudios porque para ella es muy importante cuidarse, puede invitársele a reflexionar si lo que **hace**, “fumar”, es congruente con lo que **dice**, “es importante cuidarse”. Siempre con actitud empática, usando afirmaciones y preguntas abiertas.

Evitar la discusión: la confrontación, en cuanto estilo, no es adecuada para promover la motivación. Tratar de convencer a alguien para que cambie suele conducir a que la persona se oponga. Si la persona siente que su capacidad de elección está limitada, crea resistencias que dificultan el cambio. Hay que tener en cuenta qué es lo que la persona está dispuesta a hacer o no, qué quiere saber o no, y que exprese ella misma sus propios motivos para cambiar.

Dar un giro a la resistencia: desde este enfoque, el profesional no impone nuevos puntos de vista u objetivos, sino que invita a la persona a considerarlo, generando preguntas y problemas a la persona para que sea ella quien encuentre sus propias soluciones.

TRABAJAR CON LOS BENEFICIOS

Si bien es importante que la persona conozca los riesgos de su conducta (fumar, comer con sal, abandonar la medicación) y es necesario informarla para que pueda decidir que es recomendable que haga y que no para cuidarse, no es una buena estrategia centrarse en los riesgos ya que suele provocar confrontaciones y aumentar la resistencia al cambio. Por el contrario, centrarse en los beneficios que le traerá el cambio de comportamiento, es una estrategia que ha mostrado ser más efectiva para alcanzar cambios duraderos. Por ejemplo, en lugar de decirle: “*Si no toma los medicamentos, va a tener un ACV*”, se le puede decir: “*Tomar los medicamentos como le recomendó el médico va ayudar a prevenir la aparición de las complicaciones que la HTA puede ocasionar en las arterias del cerebro o el corazón*”.

AUMENTAR SU NIVEL DE CONFIANZA

La persona es responsable de elegir y llevar a cabo un cambio personal. Pero para que una persona alcance una meta, además de contar con los conocimientos y habilidades, necesita confiar en sí misma en que podrá lograrlo. El rol del equipo aquí es facilitar que la persona confíe en su capacidad para enfrentar obstáculos, brindando opciones y ayudándola a comprometerse en el proceso de toma de decisiones. Es necesario tener en cuenta que la adherencia no es mala o buena, no es todo o nada. Tiene grados y puede variar en diferentes aspectos del tratamiento. Por ejemplo: una persona puede adherir mejor a la AF que al plan alimentario, y dentro de este, puede adherir mejor a la restricción de sodio que al consumo de vegetales.

Los profesionales de la salud tienden a centrarse y señalar las “faltas de cumplimiento”. Sin embargo, identificar y señalar positivamente “los logros”, aquellas pautas saludables que la persona pudo incorporar, ayudarán a que la persona confíe en sí misma y pueda alcanzar nuevas metas.

Identificar y marcar los progresos de la persona aumentan su autoestima y su nivel de confianza para alcanzar nuevas metas.

5) Acompañar con el seguimiento.

En cada encuentro reevaluar utilizando preguntas abiertas. Por ejemplo: ¿Cómo estuvo este mes/semana? ¿Qué ha podido lograr? ¿Cómo cree que puedo ayudarle a mejorar? Durante las visitas de seguimiento, es importante

- Chequear logros, avances y retrocesos,
- evaluar nivel de motivación, confianza, capacidad para tomar decisiones,
- señalar positivamente los logros,
- revisar el plan y, si es necesario, acordar nuevas metas.

Las intervenciones para promover cambio de comportamientos requieren ser repetidas muchas veces, para tener algún efecto. Aprovechar cada encuentro para mantener la motivación, evaluar el progreso, proveer retroalimentación y, de ser necesario, ajustar el plan alcanzando nuevos acuerdos.

MENSAJES PARA PACIENTES

¿QUÉ ES LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL?

La hipertensión arterial (presión alta) es la presencia de valores de presión arterial iguales o mayores a 140/90 mmHg.

¿QUÉ DAÑOS PUEDE PROVOCAR?

La hipertensión puede dañar mis arterias, especialmente las del

- Corazón
- Cerebro
- Riñones

La posibilidad de daño es mayor si fumo o tengo

- Diabetes
- Colesterol o triglicéridos (TG) altos
- Obesidad
- Sobrepeso

¿CUÁLES SON SUS CAUSAS?

La causa es desconocida, pero algunos factores aumentan el riesgo de desarrollarla. Por ejemplo:

- Si tengo:
 - Más de 40 años
 - Obesidad o sobrepeso
- Si mis padres o hermanos tienen hipertensión
- Si como con mucha sal o tomo alcohol en exceso
- Si no practico AF

¿CÓMO SE MANIFIESTA?

La hipertensión no da síntomas, por eso es frecuente que se detecte cuando la persona lleva varios años con valores elevados.

Controlar mi presión una vez por año permite detectarla en forma temprana y prevenir complicaciones.

¿CUÁLES SON LAS METAS DEL TRATAMIENTO?

- No fumar
- Mantener un peso adecuado
- Mantener la presión por debajo de 140-90 mmhg

¿QUÉ TRATAMIENTO NECESITO HACER SI TENGO PRESIÓN ALTA?

- Comer sano reduciendo el consumo de sal y los alimentos ricos en sodio
- Moderar el consumo de alcohol (no más de medio vaso de vino por día si soy mujer no más de uno si soy hombre)
- Practicar al menos 150 minutos semanales de AF
- Tomar los medicamentos como me recomendó mi equipo de salud

¿QUÉ CONTROLES NECESITO REALIZAR SI TENGO HIPERTENSIÓN?

Concurrir al centro de salud en forma periódica para medir:

- La presión arterial
- El peso
- La circunferencia de mi cintura

Cada 1 a 3 años realizar:

- Un electrocardiograma
- Análisis de sangre y orina para medir colesterol, glucemia y evaluar el funcionamiento de los riñones

Recordar: La hipertensión arterial no se cura. Los valores normales indican que el tratamiento es el adecuado y lo tengo que continuar.

ANEXOS METODOLÓGICOS

Los anexos 1, 2 y 3 describen el proceso de desarrollo de esta actualización 2024. Los anexos 4 y 5 contienen, respectivamente, las tablas de resúmenes de hallazgos (tablas Sof-Summary of findings) y el resumen narrativo de la evidencia, tanto de la edición 2019 como de esta actualización 2024. El anexo 5 contiene la conformación del panel y del equipo elaborador de la edición 2019, junto a un resumen de su proceso de desarrollo. Para información adicional solicitarla a serviciosdesalud@msal.gov.ar

Anexo 1. Valoración de los potenciales conflictos de intereses

El panel tiene como función principal, ponderar las preguntas clínicas a ser respondidas por la guía y valorar las intervenciones evaluadas a través de los criterios del sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) para construir el marco de traspaso de la evidencia a las recomendaciones. Dadas sus funciones, deben declarar sus conflictos de intereses.

Un conflicto de intereses existe cuando el juicio profesional referente a un interés primario (tal como bienestar de pacientes o la validez de los resultados de la investigación) puede ser influenciado por un interés secundario (tal como aumento financiero o rivalidad personal).

Existe un conflicto de intereses cuando un integrante del panel (o alguien con quien mantiene una relación personal cercana) o la institución en la cual trabaja, posee algún interés financiero o de otra naturaleza que podría influenciar su opinión.

Cuando se decide participar en la elaboración de una GPC, se asume la responsabilidad de revelar todas las relaciones personales y económicas que puedan influir en las recomendaciones de la misma. Cada integrante del panel señaló explícitamente si existen o no vínculos que puedan ser interpretados como potenciales conflictos a través de un cuestionario específico a tal fin con validez de declaración jurada.

EN EL CUESTIONARIO SE VALORARON PARA LOS ÚLTIMOS DOS AÑOS:

1. Si la organización u organismo al que representa ha recibido financiamiento por parte de la industria farmacéutica, alimentaria, de bebidas con alcohol, sucedáneos de la leche materna u otras entidades que comercialicen productos que se relacionen con las recomendaciones de la GPC.
2. Si ha aceptado de alguna organización o entidad comercial que pueda verse afectada financieramente por los resultados de las recomendaciones de la GPC: reembolso por concurrir a algún simposio o evento científico relacionado con el tema de la guía; honorarios para dictar una conferencia o charla relacionada con el tema de la guía; honorarios para la educación dentro de la organización relacionado con el tema de la guía; fondos/beca/subsidio para realizar alguna investigación relacionada con el tema de la guía; honorarios por consultoría o asesoramiento relacionado con el tema de la guía.
3. Si ha sido contratado/a por alguna organización que pueda verse afectada financieramente a partir de las recomendaciones de la GPC; si posee acciones o bonos de alguna organización o entidad comercial que pueda verse afectada financieramente a partir de las recomendaciones de la GPC.
4. Si posee propiedad actual de una droga, tecnología o proceso (ejemplo: posesión de patente) que sea parte del tema a tratar o esté vinculado a éste.
5. Si ha actuado como experto/a, consultor/a, director/a u otra posición, remunerada o no, en entidades comerciales que tengan intereses en el tema a tratar, o una negociación en curso referida a perspectivas de empleo, u otra asociación.
6. Si tiene otros intereses financieros competentes.
7. Si tiene otra clase de conflictos de intereses:
 - Una relación cercana con alguna persona que pueda tener ciertos intereses en la publicación de su estudio o revisión.
 - Una relación de compañerismo o rivalidad académica con alguna persona que pueda

tener ciertos intereses en la publicación del estudio o revisión.

- Pertenercer a un grupo político o de interés especial que pueda tener ciertos intereses en la publicación del estudio o revisión.
 - Una convicción personal o religiosa profunda que pudo haber afectado la publicación del estudio o revisión.
8. Otra circunstancia que pudiera afectar la objetividad e independencia en la tarea a desempeñar.

VALORACIÓN

La totalidad del panel (13 personas) completó el cuestionario. 11 personas contestaron que no presentan ningún conflicto de interés. 1 integrante manifestó que la entidad a la que representa ha recibido financiamiento de empresas de la industria farmacéutica. 1 miembro del panel declaró formar parte de un grupo político o de interés especial que pueda tener ciertos intereses que se relacionen con las recomendaciones de la GPC.

Se consideró que la constitución numerosa y diversa del panel favoreció la participación de distintos sectores y la neutralización de potenciales conflictos de interés.

Las declaraciones individuales se encuentran archivadas en formato digital en la DNAIENT. MSN.

DECLARACIÓN DE INDEPENDENCIA EDITORIAL DEL EQUIPO ELABORADOR Y DE REDACCIÓN

La presente actualización fue impulsada, realizada y financiada por el Ministerio de Salud de la Nación Argentina. El EE estuvo compuesto por profesionales de la DNAIENT. Se declara que el equipo gozó de independencia editorial en la redacción de las recomendaciones. La transparencia en la elaboración se fundamenta en utilizar una metodología clara y explícita, acorde a lineamientos internacionales reconocidos.

Anexo 2. Preguntas clínicas, búsqueda y análisis de la evidencia

Preguntas clínicas

Las preguntas clínicas (PC) son la matriz metodológica tanto de la búsqueda sistemática y tabla de evidencia, como de la redacción de las recomendaciones. Su estructura comprende: **Población, Intervención, Comparación, Outcome** (medidas de resultado o desenlaces), estructura conocida con el acrónimo PICO. En esta actualización se formuló una sola PC (ver tabla 8) Tanto las PC como la búsqueda y análisis de evidencia de la edición 2019 se encuentran en el anexo “Elaboración de la edición 2019”. Para la jerarquización de los desenlaces se acordó tomar la ponderación realizada por el panel de la GPC 2019. Los mismos habían sido valorados con una escala de 1 a 9, propuesta por el grupo GRADE y clasificados como “críticos” (7 a 9), “importantes” (4 a 6) y “no importantes” (1 a 3). Se seleccionaron solo los desenlaces considerados importantes y críticos para formular las preguntas clínicas.

Tabla 8 . Pregunta clínica.

Población	Intervención	Comparador	Outcomes/ Desenlaces
Personas adultas con HTA	combinación de 2 antihipertensivos a dosis baja	1 antihipertensivo a dosis media	mortalidad CV y total, IAM, ACV, descenso de PA, número de personas que alcanzan el control de la PA (valores menores a 140/90 mmHg), incidencia de EA.

Tabla.9 Desenlaces/medidas de resultado según su valoración como críticos o importantes

Desenlace	Puntaje
Mortalidad	9
Mortalidad cardiovascular:	9
ACV	8
Enfermedad coronaria	7
Descenso de PA/	5
Alcanzar metas de control	5
Efectos adversos serios/abandono por efectos adversos	7
Efectos adversos totales/no serios	5

Estrategias de búsqueda

Se realizó una búsqueda sistemática de RS-MA y ECA que compararon terapia antihipertensiva combinada versus monodroga, disponibles en español o inglés, en los siguientes motores de búsqueda: Pubmed <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>, Biblioteca Virtual en Salud <https://bvsalud.org/es/>, colaboración Cochrane <https://www.cochranelibrary.com/es/>, Google Scholar <http://scholar.google.com.ar>, Epistemonikos <http://www.epistemonikos.org>. También se utilizaron la GPC 2019 y la GPC OMS 2020 como fuente adicional de RS-MA y ECA.

Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda en castellano o en inglés: "hipertensión", "hipertensión esencial", "tratamiento de la hipertensión", "terapia antihipertensiva", "tratamiento farmacológico antihipertensivo", "agentes antihipertensivos", "inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina", "inhibidores de la ECA", "antagonista de la angiotensina II", "bloqueador de los receptores de angiotensina (BRA)", "bloqueadores de los canales de calcio", "antagonistas del calcio", "diurético", "beta bloqueante", "beta-antagonistas adrenérgicos", "terapia combinada", "terapia farmacológica combinada", "combinación de dosis fijas", "tratamiento de dosis fija", "eficacia", "seguridad", "ensayo clínico aleatorizado", "ensayos clínicos", "revisión sistemática" "meta-análisis", "hypertension", "essential hypertension", "combination therapy", "hypertension treatment", "antihypertensive therapy", "antihypertensive drug treatment", "antihypertensive agents", "antihypertensive drug treatment", "angiotensin converting enzyme inhibitors", "ACE inhibitors", "angiotensin II antagonist"; "angiotensin receptor blocker (ARB)"; "calcium channel blockers", "calcium antagonists", "diuretic", "beta blocker", "adrenergic beta-antagonists", "combination drug therapy", "fixed-dose combination", "fixed-dose treatment", "efficacy", "safety", "randomized controlled trial", "clinical trials", "systematic review", "meta-analysis".

Análisis de evidencia

El análisis de evidencia se realizó siguiendo la metodología GRADE. En primer lugar, GRADE considera el diseño del estudio. Como punto de partida considera que la calidad de la evidencia, es alta para los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y baja para los estudios observacionales.

A partir de aquí, los aspectos/factores por los que puede subir o bajar la certeza son:

- La **calidad metodológica**, que hace referencia a los métodos utilizados y a su realización para cada resultado. De acuerdo a las limitaciones metodológicas de los estudios puede disminuir la calidad de la evidencia en uno o dos niveles
- La **consistencia** se refiere a la similitud en las estimaciones del efecto entre los estudios para los distintos desenlaces. Si hay inconsistencias importantes sin una causa que lo explique, la calidad puede disminuir.
- La **precisión** se refiere a la confianza en la estimación del efecto para cada resultado importante. El criterio principal es el intervalo de confianza. La calidad puede bajar cuando el intervalo de confianza cruza el umbral de decisión clínica entre recomendar y no recomendar la intervención, o cuando, a pesar de tener un intervalo de confianza adecuado, la muestra es pequeña o la tasa de eventos muy baja (tamaño óptimo de información-TOI).
- El tipo de **evidencia directa o indirecta** indica hasta qué punto los sujetos, las intervenciones, las comparaciones y los resultados de los estudios son similares a la pregunta de nuestro interés. En el caso de existir algún grado de incertidumbre acerca de si la evidencia es directa, se disminuye una o dos categorías.
- Otros aspectos que podrían disminuir la calidad de la evidencia son disponer de datos imprecisos y sospechar un sesgo de información (ej. *reporting bias*).
- La certeza de los estudios observacionales puede subir si el tamaño del efecto es grande, si se observa gradiente dosis respuesta y si los resultados no se vieren afectados por los potenciales factores de confusión residual.

A partir de este análisis se construyen los perfiles de evidencia. Estos perfiles ofrecen información detallada acerca de la evaluación de la calidad de la evidencia y el resumen de hallazgos para cada desenlace individual incluido. Ayudan a asegurar que los juicios que se hagan sean sistemáticos y transparentes, y permite a los demás inspeccionar estos juicios acerca de los factores: riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión y otras consideraciones que determinan la calidad de la evidencia (alta, moderada, baja o muy baja) para cada desenlace y los resultados estadísticos claves. Así se obtiene la

calificación global de la evidencia para lo que en general se toma en cuenta la certeza más baja entre los desenlaces críticos.

La GPC presenta la evidencia en tablas de resúmenes de hallazgos (tablas SoF) y en formato narrativo. Ver anexos 3 y 4.

Anexo 3. Tablas de resúmenes de hallazgos (“Summary of Findings” o SoF)

Las tablas SoF presentan en un formato ágil y accesible los hallazgos clave, principalmente de las RSMAs. Se construye en base a 5 componentes fundamentales: pregunta clínica PICO, desenlaces (principalmente los valorados como críticos), estimadores de efecto, certeza de la evidencia y descripción narrativa de los resultados (¿qué pasa?).

La calidad de la evidencia admite ser traducida de un modo narrativo (¿qué pasa?) de la información presentada numéricamente. Se elaboran a través de un método estandarizado que considera la certeza de la evidencia y el tamaño del efecto con frases como “reduce” (calidad alta), “muy probablemente reduce” (calidad moderada), “podría reducir” (calidad baja), y “hay incertidumbre” (calidad muy baja). También se acompaña de adjetivos que expresan el tamaño del efecto como “ligeramente”, “poca o ninguna diferencia”, etc.

El formato estándar de las tablas SoF incluye:

- · La lista de los desenlaces.
- · El riesgo asumido o riesgo basal (del grupo control).
- · El riesgo correspondiente: medición de la carga de los desenlaces después de aplicada la intervención.
- · El efecto relativo: para desenlaces dicotómicos la tabla proveerá usualmente el RR, OR o HR.
- · El número de participantes y el número y diseño de los estudios.
- · Calificación de la calidad de la evidencia para cada desenlace (puede variar entre desenlaces para un mismo estudio).
- · ¿Qué pasa?: una valoración sobre la magnitud del efecto absoluto y la certeza en la evidencia.
- · Explicaciones: en caso de ser necesario, acerca de la información en la tabla, por ej. los factores por los que se bajó o subió la certeza.
- · Comentarios (de ser necesarios).

A continuación, se presentan todas las tablas SoF, incluida la correspondiente a esta actualización (tabla SoF 18, que reemplaza a la SoF 18 de la edición 2019). Se utilizó el software GRADE pro GDT Academic-User ®.

PREVENCIÓN

SoF 1. Actividad física (moderada a vigorosa) comparado con insuficientemente activo para población general

Paciente o población: población general (pronóstico)

Intervención: actividad física (AF moderada a vigorosa)

Comparación: insuficientemente activo

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin AF moderada a vigorosa	Con AF moderada a vigorosa	Diferencia		
Incidencia de HTA evaluado con: casos nuevos seguimiento: rango 2,33 años a 20 años Nº de participantes: 4.618 (21 estudios observacionales) ^{1,a}	RR 0,84 (0,78 a 0,90)	39,3% ^{2,b}	33,0% (30,6 a 35,3)	6,3% menos (8,6 menos a 3,9 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^c	Realizar actividad física de intensidad moderada a vigorosa, muy probablemente reduce el desarrollo de HTA con gradiente dosis-respuesta.

El riesgo en el grupo de intervención (y su IC95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención. **HR**: Razón de riesgos instantáneos; **RR**: Razón de riesgo.

Calidad alta: existe una alta confianza de que el verdadero efecto se encuentra muy cercano al estimador de efecto reportado en el cuerpo de la evidencia.

Calidad moderada: existe una alta confianza moderada en el estimador del efecto. Es probable que el verdadero efecto se encuentre próximo al estimador de efecto reportado en el cuerpo de la evidencia pero existe la posibilidad de que sea diferente.

Calidad baja: la confianza en el estimador del efecto es limitada. El verdadero efecto podría ser muy diferente del estimador de efecto reportado en el cuerpo de la evidencia.

Calidad muy baja: existe muy poca confianza en el estimador del efecto. Cualquier resultado estimado es incierto.

Explicaciones

a. Los RR fueron ajustados por Índice de Masa Corporal (IMC).

b. Tomado de uno de los estudios de la RS-MA, con riesgo basal elevado para desarrollo de HTA (56% con historia familiar de HTA, 50% raza negra, 30% fumadores y 22% prehipertensos al inicio). Seguimiento por 20 años.

c. Parte de baja por estudio observacional y aumenta 1 punto por gradiente dosis respuesta.

Referencias

- Liu X, Zhang D, Liu Y, Sun X, Han C, Wang B, Ren Y, Zhou J, et al. Dose-Response Association Between Physical Activity and Incident Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Hypertension*; 2017.
- Carnethon MR, Evans NS, Church TS, Lewis CE, Schreiner PJ, Jacobs DR Jr, Sternfeld B, Sidney S. Joint associations of physical activity and aerobic fitness on the development of incident hypertension: coronary artery risk development in young adults. *Hypertension*; 2010.
- Hu G, Barengo NC, Tuomilehto J, Lakka TA, Nissinen A, Jousilahti P. Relationship of physical activity and body mass index to the risk of hypertension: a prospective study in Finland. *Hypertension*; 2004.

SoF 2. Disminución de consumo de sodio comparado con ingesta habitual en población general

Paciente o población: población general (pronóstico)

Intervención: disminución de consumo de sodio

Comparación: ingesta habitual

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin disminución de sodio	Con disminución de sodio	Diferencia		
ECVM o Mortalidad CV seguimiento: rango 18 a 48 meses Nº de participantes: 2.415 (2 observacionales) ¹	RR 0,75 (0,57 a 0,99)	9,0%	6,9% (5,3 a 8,9)	2,1% menos (3,7 menos a 0,1 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	La disminución del consumo de sal, muy probablemente reduzca los ECVM o mortalidad CV en la población general. ^d
Presión arterial sistólica (PAS) evaluado con: mmHg seguimiento: rango 1,5 años a 3 años Nº de participantes: 2.079 (3 ECA) ^{2,a}	-	PAS media 125,33 mmHg^a	-	media 1,11 mmHg menos (2,34 menos a 0,11 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^c	La disminución de la ingesta de sal (reducción en 2g/día de sal = 0,8 g/día de sodio) es muy probable que reduzca la PAS en la población general. ^d
Presión arterial diastólica (PAD) evaluado con: mmHg seguimiento: rango 1,5 años a 3 años Nº de participantes: 2.079 (3 ECA) ^{2,a}	-	PAD media 84,33 mmHg^a	-	media 0,8 mmHg menos (1,37 menos a 0,23 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^c	La disminución del consumo de sal (reducción en 2g/día de sal = 0,8 g/día de sodio) es muy probable que reduzca la PAD en la población general. ^d

Explicaciones

a. Los estudios utilizaron excreción urinaria de sodio en 24 hs, el cual es el indicador más fidedigno del consumo de sal.

b. Riesgo de sesgo de selección.

c. Riesgo de sesgo en la asignación y en el cegamiento de los observadores.

d. La reducción media de la excreción urinaria de sodio para estos resultados fue de 42 mmol/24h.

Referencias

- Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, Buring JE, Rexrode KM, Kumanyika SK, et al. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ*. 2007 Apr 28;334(7599):885–8.
- Taylor RS, Ashton KE, Moxham T, Hooper L, Ebrahim S. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials (Cochrane Review). *Am J Hypertens*; 2011.

SoF 3. Reducción del consumo de alcohol comparado con no reducción en población general

Paciente o población: población general (pronóstico)

Intervención: reducción del consumo de alcohol

Comparación: no reducir

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)		Certeza	Qué pasa
		Sin reducción del consumo de alcohol	Diferencia		
Presión arterial sistólica (PAS) evaluado con: mmHg seguimiento: media 9,5 semanas Nº de participantes: 538 (6 estudios observacionales) ^{1,a}	-	PAS media 128,3 mmHg	-	mediana 3,56 mmHg menos (2,51 menos a 4,61 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b Disminuir el consumo de alcohol es muy probable que reduzca la PAS en la población general.
Presión arterial diastólica (PAD) evaluado con: mmHg seguimiento: media 9,5 semanas Nº de participantes: 538 (6 estudios observacionales) ^{1,a}	-	PAD media 74,3 mmHg	-	media 1,8 mmHg menos (0,58 menos a 3,03 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b Disminuir el consumo de alcohol es muy probable que reduzca la PAD en la población general.

Explicaciones

a. Los estudios en hombres partían de un consumo promedio de 56,25 g/día de alcohol (4,5 medidas estándar/día) y redujeron en promedio a 8,5 g/día (menos de 1 medida estándar/día). En el análisis de meta-regresión se observó una relación dosis respuesta.

b. Parte de certeza baja por estudio observacional; sube 1 punto por gradiente dosis respuesta.

Referencia

- Xin X, He J, Frontini MG, Ogden LG, Motsamai OI, Whelton PK. Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. 2001. Hypertension; 2001.

SoF 4. Consumo leve a moderado de alcohol comparado con abstinencia de consumo de alcohol en población general

Paciente o población: población general (pronóstico)

Intervención: consumo leve a moderado de alcohol

Comparación: abstinencia de consumo

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Abstinencia	Consumo leve a moderado	Diferencia		
Incidencia de enfermedad coronaria Nº de participantes: 340.499 (29 estudios observacionales) ¹	RR 0,99 (0,77 a 1,27)	0,2%	0,2% (0,2 a 0,3)	0,0% menos (0,1 menos a 0,1 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	Hay incertidumbre acerca de si el consumo leve a moderado de alcohol (< 30 g/día) reduce el desarrollo de enfermedad coronaria respecto al no consumo.
Mortalidad por enfermedad coronaria Nº de participantes: 340.499 (31 estudios observacionales) ¹	RR 1,20 (0,88 a 1,62)	0,1%	0,2% (0,1 a 0,2)	0,0% menos (0 menos a 0,1 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	Hay incertidumbre acerca de si el consumo leve a moderado de alcohol (< 30 g/día) reduce la mortalidad por enfermedad coronaria respecto al no consumo.
Incidencia de ACV Nº de participantes: 15.971 (17 estudios observacionales) ¹	RR 1,15 (0,82 a 1,61)	1,2%	1,4% (1 a 1,9)	0,2% más (0,2 menos a 0,7 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	Hay incertidumbre acerca de si el consumo leve a moderado de alcohol (< 30 g/día) reduce el desarrollo de ACV respecto al no consumo.
Mortalidad por ACV Nº de participantes: 339.629 (10 estudios observacionales) ¹	RR 0,93 (0,76 a 1,14)	0,4%	0,4% (0,3 a 0,4)	0,0% menos (0,1 menos a 0,1 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	Hay incertidumbre acerca de si el consumo leve a moderado de alcohol (< 30 g/día) reduce la mortalidad por ACV respecto al no consumo.
Mortalidad cardiovascular Nº de participantes: 340.499 (21 estudios observacionales) ¹	RR 0,88 (0,77 a 1,01)	1,0%	0,8% (0,7 a 1)	0,1% menos (0,2 menos a 0 menos)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	Hay incertidumbre acerca de si el consumo leve a moderado de alcohol (< 30 g/día) reduce la mortalidad cardiovascular respecto al no consumo.
Muertes atribuibles a alcohol (592 estudios observacionales) ²	Consumo promedio de alcohol: 0,83 bebida estándar/día en hombres y 0,92 bebida estándar/día en mujeres. Muertes atribuibles al alcohol: en mujeres 2,2% (IC95% 1,5 a 3,0%) y en hombres 6,8% (IC95% 5,8 a 8,0%) luego del ajuste por edad.			⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	El consumo leve a moderado de alcohol probablemente se asocie a importante riesgo general para mortalidad por todas las causas.	

Explicaciones

Para factores pronósticos, los estudios observacionales parten de ALTA calidad.

a. Riesgo de sesgo de reporte.

b. Inconsistencia: Los estudios presentan alta variación en las poblaciones, en la intervención y en el nivel de consumo de alcohol, que oscilan entre menos de 2,5 g/día hasta 30 g/día.

c. Imprecisión: El intervalo de confianza atraviesa el punto de no efecto.

Referencias

1. Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA.. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*; 2011.
2. Grieswold MG, Fullman N, Hawley C, Arian N, Zimsen SRM, Tymeson HD, et al. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016; 392(10152):1015–35.*Lancet*. 2018.

SoF 5a. Detección de estrés comparado con ausencia de estrés en población general

Paciente o población: población general (pronóstico)

Intervención: detección de estrés

Comparación: ausencia de estrés

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin detección de estrés	Con detección de estrés	Diferencia		
Desarrollo de hipertensión arterial (HTA) evaluado con: casos Nº de participantes: 622 (2 estudios observacionales) ¹	RR 2,40 (1,65 a 3,49)	21,3%	51,0% (35,1 a 74,2)	29,8% más (13,8 más a 52,9 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	El estrés podría aumentar el desarrollo de casos de HTA.

Explicaciones

a. Calidad de evidencia baja (estudios observacionales).

Referencias

1. Liu MY, Li N, Li WA, Khan H. Association between psychosocial stress and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Res*; 2017.

SoF 5b. Detección de ansiedad comparado con no detección en población general

Paciente o población: población general (pronóstico)

Intervención: detección de ansiedad

Comparación: no detección

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin detección de estrés	Con detección de estrés	Diferencia		
Desarrollo de hipertensión arterial (HTA) evaluado con: casos seguimiento: rango 1 años a 25 años Nº de participantes: 166.604 (8 estudios observacionales) ¹	HR 1,55 (1,24 a 1,94)	97,1%	99,6% (98,8 a 99,9)	2,5% más (1,6 más a 2,8 más)	⊕⊕○○ ^a BAJA	La ansiedad podría aumentar la incidencia de casos de HTA.

Explicaciones

a. Calidad de evidencia baja (estudios observacionales).

Referencias

- Pan Y, Cai W, Cheng Q, Dong W, An T, Yan J. Association between anxiety and hypertension: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. Neuropsychiatr Dis Treat; 2015.

SoF 5c. Detección de depresión comparado con no detección en población general

Paciente o población: población general (pronóstico)

Intervención: detección de depresión

Comparación: no detección

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin detección de estrés	Con detección de estrés	Diferencia		
Desarrollo de hipertensión arterial (HTA) evaluado con: casos seguimiento: media 9,6 años Nº de participantes: 30.010 (9 estudios observacionales) ¹	RR 1,42 (1,09 a 1,86)	20,4%	29% (22,2 a 38,0)	8,6% más (1,8 más a 17,6 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	La depresión podría aumentar la incidencia de casos de HTA.
Infarto agudo de miocardio o muerte cardiovascular evaluado con: eventos seguimiento: rango 3 años a 37 años Nº de participantes: 2.832 (11 estudios observacionales) ²	RR 1,64 (1,29 a 2,08)	6,7%	10,9% (8,6 a 13,9)	4,3% más (1,9 más a 7,2 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	La depresión podría aumentar el riesgo de infarto agudo de miocardio o muerte cardiovascular.

Explicaciones

Para factores pronósticos, los estudios observacionales parten de ALTA calidad:

a. Sesgo de selección, no ajustado por otros factores de riesgo cardiovasculares, importante pérdida de pacientes en el seguimiento ya que la estimación de incidencia acumulada de HTA a los 10 años se basó sólo en el subgrupo que finalizó el seguimiento (n: 7643).

b. Alta variabilidad en las definiciones de depresión e HTA y/o forma de detección y/o tiempo de seguimiento.

Referencias

1. Patten SB, Williams JV, Lavorato DH, Campbell NR, Eliasziw M, Campbell TS. Major depression as a risk factor for high blood pressure: epidemiologic evidence from a national longitudinal study. *Psychosom Med.*; 2009.
2. Anda R, Williamson D, Jones D, Macera C, Eaker E, Glassman A, Marks J. Depressed affect, hopelessness, and the risk of ischemic heart disease in a cohort of U.S. adults. *Epidemiology*; 1993.

DIAGNÓSTICO/RASTREO

SoF 6a. Utilización de TPAC comparado con MDPA para diagnosticar HTA en población general (prevalencia 44%)

TPAC		MDPA	
Sensibilidad	0,86 IC95% 0,81 a 0,89	Sensibilidad	0,86 IC95% 0,78 a 0,91
Especificidad	0,46 IC95% 0,33 a 0,59	Especificidad	0,62 IC95% 0,48 a 0,75

Resultado	Nº de estudios Nº de pacientes	Diseño de estudio	Factores que pueden decrecer la certeza de la evidencia					Efecto per 100 pacientes testeados		Test accuracy CoE	
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	probabilidad pretest de 44%	TPAC	MDPA	
verdaderos positivos (VP: pacientes con HTA)	10 estudios 4.121 pacientes ^{1,a}	Estudio observacional	no es serio	no es serio	seria	no es serio	ninguno	38 (36 a 39)	38 (34 a 40)	$\oplus\oplus\ominus$ MODERADA ^b	
Falsos negativos (FN: pacientes incorrectamente clasificados como normotensos)								0 menos VP en TPAC			
Verdaderos negativos (pacientes sin HTA)			no es serio	no es serio	seria	no es serio	ninguno	6 (5 a 8)	6 (4 a 10)		
Falsos positivos (FP: pacientes clasificados incorrectamente como hipertensos)								0 menos FN en TPAC			

Explicaciones

Para test diagnóstico, los estudios observacionales parten de ALTA calidad.

a. El punto de corte utilizado para diagnóstico de HTA fue igual o mayor a 140/90 mmHg.

b. Inconsistencia.

Referencias

1. Hodgkinson J, Mant J, Martin U, Guo B, Hobbs FD, Deeks JJ, Heneghan C, Roberts N, McManus RJ. Relative effectiveness of clinic and home blood pressure monitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: systematic review. British Medical Journal; 2011.

SoF 6b. Prevalencia/Detección de HTA en población general

Paciente o población: población general

Intervención: prevalencia/detección de HTA

Comparación: no detección

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)	Certeza	Qué pasa
Prevalencia de hipertensión arterial (HTA) evaluado con: autoreporte de HTA con toma de antihipertensivos combinado con mediciones de PA elevada Nº de participantes: 14.978 (1 estudio de corte transversal) ¹	Fueron hipertensos N=7110 que ponderado representan 11.696.023 personas con HTA. Desde los 18 años la prevalencia de HTA aumenta con la edad: 18 a 24 años: 20,4% / 25 a 34 años: 24,9% / 35 a 49 años: 43,8% / 50 a 64 años: 64,3% / 65 y más años: 78%.	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	La presencia de HTA muy probablemente aumenta con la edad a partir de los 18 años y a partir de los 25 en forma prácticamente lineal en nuestra población.	
Task Force aporta la tasa de incidencia de HTA (media ponderada) para rastreo en pacientes evaluados por sospecha de HTA, pero sin diagnóstico de la enfermedad ²	Al cabo de 1 año cabría esperar 2,5% de nuevos diagnósticos de HTA (rango 2,5 a 4,4); a los 2 años 7,7% (rango 1,2 a 12,3); a los 3 años 14,2% (rango 6,6 a 24,9); a los 4 años 12,4% (rango 2,1 a 23,7) y a los 5 años 13,8% (2,1 a 28,4).	⊕⊕⊕⊕ ALTA	La detección de HTA se relaciona con el tiempo de seguimiento.	

Explicaciones

Para test diagnóstico factores pronósticos, los estudios observacionales parten de ALTA calidad.

a. Riesgo de sesgo.

Referencias

1. 4ta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Ministerio de Salud de la Nación. Argentina. 2019.

2. Siu AL, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for high blood pressure in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2015 Nov 17;163(10):778–86.

SoF 6c. Metas habituales (menor a 140/90 mmHg) comparado con metas estrictas (menor o igual a 130/80 mmHg) en personas con HTA

Paciente o población: personas con HTA

Intervención: metas habituales (menor a 140/90 mmHg)

Comparación: metas estrictas (menor o igual a 130/80 mmHg)

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Metas estrictas (menor o = 130/80 mmHg)	Metas habitualles (menor a 140/90 mmHg)	Diferencia		
Mortalidad por todas las causas evaluado con: eventos seguimiento: rango 3,26 años a 5,6 años Nº de participantes: 29.820 (4 ECA) ^{1#}	OR 0,94 (0,79 a 1,11) ^a	5,4%	5,1% (4,3 a 5,9)	0,3% menos (1,1 menos a 0,6 más) ^a	⊕⊕⊕○ MODERADA ^{b,c}	Las metas estrictas muy probablemente no reducen la mortalidad por todas las causas respecto a las metas habituales.
Mortalidad Cardiovascular evaluado con: Eventos seguimiento: rango 3,26 años a 5,6 años Nº de participantes: 29.820 (4 ECA) ^{1#}	OR 0,85 (0,67 a 1,07) ^a	2,2%	1,9% (1,5 a 2,4)	0,3% menos (0,7 menos a 0,2 más) ^a	⊕⊕⊕○ MODERADA ^{b,c}	Las metas estrictas muy probablemente no reducen la mortalidad cardiovascular respecto a las metas habituales.
ECVM (IAM, Angina Inestable, ACV, AIT) evaluado con: eventos seguimiento: rango 3,26 años a 5,6 años Nº de participantes: 29.820 (4 ECA) ^{1#}	OR 0,81 (0,73 a 0,91) ^a	5,0%	4,1% (3,7 a 4,5)	0,9% menos (1,3 menos a 0,4 menos) ^a	⊕⊕⊕○ MODERADA ^c	Las metas estrictas muy probablemente reducen los eventos cardiovasculares respecto a las metas habituales.
Eventos adversos graves evaluado con: eventos seguimiento: rango 3,26 años a 5,6 años Nº de participantes: 17.115 (3 ECA) ^{1#}	OR 2,02 (1,61 a 2,52) ^a	1,9%	3,8% (3 a 4,7)	1,9% más (1,1 más a 2,8 más) ^a	⊕⊕⊕○ MODERADA ^c	El tratamiento antihipertensivo con metas estrictas muy probablemente aumente el riesgo de padecer efectos adversos serios respecto a las metas habituales.
Episodios de insuficiencia renal aguda seguimiento: rango 3,26 años a 5,6 años Nº de participantes: 26.800 (3 ECA) ^{1#}	OR 1,66 (0,94 a 2,91) ^a	0,8%	1,4% (0,8 a 2,4)	0,5% más (0,1 menos a 1,6 más) ^a	⊕⊕○○ BAJA ^{b,c}	El tratamiento antihipertensivo con metas estrictas podría aumentar el riesgo de padecer episodios de insuficiencia renal aguda respecto a las metas habituales.
Caídas y síncope evaluado con: Eventos seguimiento: rango 3,26 años a 5,6 años Nº de participantes: 29.820 (4 ECA) ^{1#}	OR 2,41 (1,58 a 3,68) ^a	0,5%	1,3% (0,9 a 2)	0,8% más (0,3 más a 1,4 más) ^a	⊕⊕⊕○ MODERADA ^c	El tratamiento antihipertensivo con metas estrictas muy probablemente aumente el riesgo de presentar síncope o caídas que requieran consulta a guardia o internación, respecto a las metas habituales.

Explicaciones

- a. Meta-análisis propio.
- b. Los intervalos de confianza incluyen beneficios y daños.
- c. Sesgo de publicación: no se llevó a cabo una búsqueda sistemática para seleccionar los ensayos clínicos.

Dos estudios (SPRINT Y SPS-3) partían de 1 a 2 fármacos, en el ACCORD el 87,3% de los participantes empleaban al menos un fármaco antihipertensivo al inicio del estudio. Los estudios finalizaron en la rama intervención con: 3,4 en el ACCORD, 2,8 el SPRINT y de 2,4 antihipertensivos (desvío 1,2) en el SPS-3. El HOPE en prehipertensos uso 2 fármacos dosis media (candesartan 16 + HCT 12,5) en la intervención. Todos priorizaron los antihipertensivos de primera línea (IECA, ARAII, AC-D, BB, TZ-STZ) y sus combinaciones. A modo de ejemplo en el estudio ACCORD al inicio del mismo (87,3% de empleo de fármacos) 68,2% utilizaban IECA/ARA II, 26,1% Tiazidas/simil tiazidas, 25,2% betabloqueantes y 18,5% calcioantagonistas. Al final del estudio 90% utilizaban IECA/ARA II, 80% Tiazidas/simil tiazidas, 60% betabloqueantes y 42% calcioantagonistas. En el estudio SPS-3 al final del estudio 78% utilizaban IECA/ARA II, 54% Tiazidas/simil tiazidas, 35% betabloqueantes y 43% calcioantagonistas. En el estudio SPRINT al final del estudio 76,7% utilizaban IECA/ARA II, 54,9% Tiazidas/simil tiazidas, 41,1% betabloqueantes y 57,1% calcioantagonistas.

Referencias

Metaanálisis propio del equipo elaborador: Sebastián García-Zamora, Brunilda Casetta, Andrés Rosende, María Florencia Grande-Ratti, Natalia Carli, Florencia Bertarini, Alejandra Alcuaz, Verónica Schoj. Beneficios y riesgos potenciales de las metas intensivas en el tratamiento de la Hipertensión Arterial. Revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos. [en prensa]

SoF 6d: Metas de presión arterial sistólica <150 mmHg comparado con no tratamiento en personas octogenarias hipertensas

Paciente o población: personas de 80 o más años con HTA

Configuración: ambulatoria

Intervención: metas de presión arterial sistólica (PAS) <150 mmHg

Comparación: no tratamiento

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Grupo control	PAS <150 mmHg	Diferencia		
Mortalidad total evaluado con: muertos Seguimiento: media 1,8 años Nº: 3.845 (1 ECA) ¹	HR 0,79 (0,65 a 0,95)	12,3%	9,8% (8,2 a 11,7)	2,4% menos (4,1 menos a 0,6 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	El tratamiento antihipertensivo con metas de PAS menores a 150 mmHg en personas mayores de 80 años reduce la mortalidad total.
Mortalidad CV (Muerte) evaluado con: Muerte. Seguimiento: media 1,8 años Nº: 3.845 (1 ECA) ¹	HR 0,77 (0,60 a 1,01)	6,3%	4,9% (3,8 a 6,4)	1,4% menos (2,5 menos a 0,1 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	El tratamiento antihipertensivo con metas de PAS menores a 150 mmHg en personas mayores de 80 años muy probablemente reduce la mortalidad cardiovascular.
Accidente Cerebrovascular Fatal (Stroke). Seguimiento: media 1,8 años Nº: 3.845 (1 ECA) ¹	HR 0,61 (0,38 a 0,99)	2,2%	1,3% (0,8 a 2,2)	0,9% menos (1,4 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO ^a	El tratamiento antihipertensivo con metas de PAS menores a 150 mmHg en personas mayores de 80 años muy probablemente reduce el accidente cerebrovascular.
IAM. Seguimiento: media 1,8 años Nº: 3.845 (1 ECA) ¹	HR 0,72 (0,30 a 1,70)	0,6%	0,5% (0,2 a 1,1)	0,2% menos (0,4 menos a 0,4 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	El tratamiento antihipertensivo con metas de PAS menores a 150 mmHg en personas mayores de 80 años muy probablemente reduce el infarto de miocardio.
Insuficiencia cardíaca (ICC) seguimiento: media 1,8 años Nº: 3.845 (1 ECA) ¹	HR 0,36 (0,22 a 0,58)	3,0%	1,1% (0,7 a 1,7)	1,9% menos (2,3 menos a 1,2 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	El tratamiento antihipertensivo con metas de PAS menores a 150 mmHg en personas mayores de 80 años reduce el desarrollo de insuficiencia cardiaca.
Eventos cardiovasculares mayores (ECVM) seguimiento: media 1,8 años Nº: 3.845 (1 ECA) ¹	HR 0,66 (0,53 a 0,82)	10,1%	6,8% (5,5 a 8,4)	3,3% menos (4,6 menos a 1,7 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	El tratamiento antihipertensivo en personas mayores de 80 años reduce los ECVM.
Eventos adversos seguimiento: media 1,8 años Nº: 3.845 (1 ECA) ¹	El número de eventos reportados por los autores fue de 358 en la rama intervención y 448 en el grupo control.			⊕⊕⊕○ MODERADO ^b	El tratamiento antihipertensivo con metas de PAS menores a 150 mmHg en personas mayores de 80 años muy probablemente no aumenta la ocurrencia de efectos adversos.	

Explicaciones

- a. Imprecisión: El intervalo de confianza atraviesa el punto de no efecto.
- b. Los autores no declaran los datos discriminados de efectos adversos por grupos.

Referencias

1. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *N Engl J Med.* 2008;358(18):1887–98.

SoF 6e. Toma de PA en consultorio con tensiómetro automático vs tensiómetro aneroide en hipertensos

Paciente o población: personas con HTA

Intervención: tensiómetro automático

Comparación: tensiómetro aneroide

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)	Certeza	Qué pasa
Correlación de valores de PA evaluado con: coeficiente de correlación (MAPA) Nº de participantes: 555 (1 ECA) ¹		El grupo con tensiómetro automático mostró mayor correlación entre las mediciones de PA en consultorio y ambulatorio con una diferencia en el coeficiente de correlación de 0,24 IC95% 0,12 a 0,36 en favor de los tensiómetros automáticos.	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	El tensiómetro automático muy probablemente correlaciona mejor con el MAPA respecto al aneroide.

Explicaciones

Para test diagnóstico los estudios observacionales parten de ALTA calidad.

a. Riesgo de sesgo por aleatorización en racimos (*cluster*).

Referencias

1. Myers MG, Godwin M, Dawes M, Kiss A, Tobe SW, Curry Grant F, et al. Conventional versus automated measurement of blood pressure in primary care patients with systolic hypertension: randomised parallel design controlled trial. *BMJ* 2011.

SoF 6f. Hipertensión arterial de guardapolvo blanco/HTA oculta comparado con normotensión

Paciente o población: personas con HTA

Intervención: HTA de guardapolvo blanco/ HTA oculta

Comparación: normotensos

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Normotensión	HTA guardapolvo blanco/HTA oculta	Diferencia		
Mortalidad total evaluado con: HTA guardapolvo blanco seguimiento: media 4,7 años Nº de participantes: 10.849 (1 estudio observacional) ¹	HR 1,79 (1,38 a 2,32)	1,8%	3,2% (2,5 a 4,1)	1,4% más (0,7 más a 2,3 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	La HTA de guardapolvo blanco incrementa el riesgo de mortalidad total respecto a los normotensos.
Mortalidad cardiovascular evaluado con: HTA guardapolvo blanco seguimiento: media 4,7 años Nº de participantes: 10.849 (1 estudio observacional) ¹	HR 1,96 (1,22 a 3,15)	1,4%	2,8% (1,7 a 4,4)	1,3% más (0,3 más a 3 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	La HTA de guardapolvo blanco incrementa el riesgo de mortalidad cardiovascular respecto a los normotensos.
Mortalidad total evaluado con: HTA oculta seguimiento: media 4,7 años. Nº de participantes: 7.313 (1 estudio observacional) ¹	HR 1,96 (1,50 a 2,56)	1,8%	3,5% (2,7 a 4,5)	1,7% más (0,9 más a 2,7 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	La HTA oculta incrementa el riesgo de mortalidad total respecto a los individuos normotensos.
Mortalidad cardiovascular evaluado con: HTA oculta seguimiento: media 4,7 años Nº de participantes: 9.720 (1 estudio observacional) ¹	HR 2,27 (1,41 a 3,68)	1,4%	3,2% (2 a 5,1)	1,8% más (0,6 más a 3,7 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	La HTA oculta incrementa el riesgo de mortalidad cardiovascular respecto a los individuos normotensos.

Explicaciones

Para factores pronósticos, los estudios observacionales parten de ALTA calidad.

Referencias

- Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, Vinyoles E, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Ruiz-Hurtado G, Segura J, Rodríguez-Artalejo F, Williams B. Relationship between Clinic and Ambulatory Blood-Pressure Measurements and Mortality. *N Engl J Med*; 2018.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

SoF 7a. Actividad física (moderada a vigorosa) comparado con insuficientemente activo en personas hipertensas

Paciente o población: personas con HTA

Configuración: atención ambulatoria

Intervención: actividad física (moderada a vigorosa)

Comparación: insuficientemente activo

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		insuficientemente activo	actividad física (moderada a vigorosa)	Diferencia		
Mortalidad Cardiovascular (CV) evaluado con: casos seguimiento: rango 4,8 años a 25 años Nº de participantes: 107.366 (5 estudios observacionales) ^{1,a}	RR 0,48 (0,46 a 0,50)	14,5%	7,0% (6,7 a 7,2)	7,5% menos (7,8 menos a 7,2 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	La actividad física moderada a vigorosa muy probablemente reduce el riesgo de mortalidad CV a mediano/largo plazo.
Mortalidad por todas las causas evaluado con: casos seguimiento: rango 4,8 años a 25 años Nº de participantes: 36.554 (4 estudios observacionales) ^{1,a}	RR 0,73 (0,70 a 0,77)	21,1%	15,4% (14,8 a 16,3)	5,7% menos (6,3 menos a 4,9 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	La actividad física moderada a vigorosa muy probablemente reduce el riesgo de mortalidad por todas las causas a mediano/largo plazo.

Explicaciones

a. Metaanálisis propio en base a los estudios de la revisión sistemática de Rossi y col.

b. A pesar del sesgo por seguimiento incompleto todos los posibles factores confundidores se mantuvo el efecto con relación dosis-respuesta por lo que sube la calificación.

Referencias

1. Rossi A, Dikareva A, Bacon SL, Daskalopoulou SS. The impact of physical activity on mortality in patients with high blood pressure: a systematic review. Journal of Hypertension; 2012.

SoF 7b. Actividad física comparado con cuidado habitual para hipertensos

Paciente o población: personas con HTA

Intervención: actividad física

Comparación: cuidado habitual

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Cuidado habitual		Diferencia		
PAS en menores de 50 años (PAS) evaluado con: mmHg seguimiento: rango 3 meses a 6 meses Nº de participantes: 2.716 (14 ECA) ¹	-	La PAS media en menores de 50 años era 137,5 mmHg	-	media 4,4 mmHg menor (3,01 menor a 5,78 menor)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	La actividad física muy probablemente reduce ligeramente la PAS en menores de 50 años hipertensos como única intervención con un seguimiento a corto plazo (6 meses).
PAD en menores de 50 años (PAD) evaluado con: mmHg seguimiento: rango 3 meses a 6 meses Nº de participantes: 2.716 (14 ECA)	-	La PAD media en menores de 50 años era 90,1 mmHg	-	media 4,17 mmHg menor (2,93 menor a 5,42 menor)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	La actividad física muy probablemente reduce ligeramente la PAD en menores de 50 años hipertensos como única intervención con un seguimiento a corto plazo (6 meses).
PAS en menores de 50 años (PAS) evaluado con: mmHg seguimiento: rango 1 años a 3 años Nº de participantes: 3.023 (8 ECA)	-	La PAS media en menores de 50 años era 123,7 mmHg	-	media 1,02 mmHg menor (0,29 más alto a 2,34 menor)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	La actividad física podría reducir ligeramente la PAS en menores de 50 años con HTA como única intervención en un seguimiento mayor a un año.
PAD en menores de 50 años (PAD) evaluado con: mmHg seguimiento: rango 1 años a 3 años Nº de participantes: 3.023 (8 ECA)	-	La PAD media en menores de 50 años era 81 mmHg	-	media 0,91 mmHg menor (0,02 más alto a 1,85 menor)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	La actividad física podría reducir ligeramente la PAD en menores de 50 años con HTA como única intervención en un seguimiento mayor a un año.
Mortalidad cardiovascular y total evaluado con: mortalidad Nº de participantes: 96.073 (6 ECA)		La mortalidad CV y total se relacionó de manera inversa con la actividad física en todos los estudios. La reducción de la mortalidad CV en hipertensos que realizaron actividad física osciló entre un 16% y 67%, al tiempo que encontraron un incremento del doble de riesgo de muerte entre hipertensos sedentarios.			⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	La actividad física muy probablemente reduce la mortalidad total y cardiovascular.

Explicaciones

a. Varios estudios tuvieron al menos un dominio con alto riesgo de sesgo.

b. El estimador incluye tanto beneficios como ausencia del mismo. Un número importante de participantes en el grupo intervención (actividad física) no mantuvieron esta práctica más de un año, lo cual puede explicar la falta de efecto detectada.

Referencias

- Williamson W, Foster C, Reid H, Kelly P, Lewandowski AJ, Boardman H et al. Will Exercise Advice Be Sufficient for Treatment of Young Adults With Prehypertension and Hypertension? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*; 2016.

SoF 8. Consumo reducido de sodio comparado con consumo habitual en personas con HTA

Paciente o población: personas con HTA

Configuración: atención ambulatoria

Intervención: disminución del consumo de sodio

Comparación: consumo habitual

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin disminución del consumo de sodio	Con disminución del consumo de sodio	Diferencia		
Mortalidad cardiovascular seguimiento: media 34,5 meses Nº de participantes: 2.058 (2 ECA) ^{1,a}	RR 0,69 (0,45 a 1,05)	5,4%	3,7% (2,4 a 5,7)	1,7% menos (3 menos a 0,3 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	La disminución de la ingesta de sal (reducción en 2,29 g/día de sal = 0,92 g/día de sodio) muy probablemente reduzca la mortalidad cardiovascular.
Presión arterial sistólica (PAS) evaluado con: mmHg seguimiento: media 27 meses Nº de participantes: 758 (2 ECA) ^{1,a}	-	media 144 mmHg	-	media 4,14 mmHg menos (5,84 menos a 2,43 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	La disminución de la ingesta de sal (reducción en 2,29 g/día de sal = 0,92 g/día de sodio) reduce la PAS en las personas con HTA.
Presión arterial diastólica (PAD) evaluado con: mmHg seguimiento: media 27 meses Nº de participantes: 758 (2 ECA) ^{1,a}	-	media 84 mmHg	-	media 3,74 mmHg menos (8,41 menos a 0,93 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	La disminución de la ingesta de sal (reducción en 2,29 g/día de sal = 0,92 g/día de sodio) es muy probable que reduzca la PAD en población con HTA.

Explicaciones

a. La reducción de la excreción urinaria de sodio promedio para estos resultados fue = 39,1 mmol/24h (IC95% 31,1 a 47,1, p=0,03).

b. Imprecisión: El intervalo de confianza atravesía el punto de no efecto.

Referencias

- Taylor RS, Ashton KE, Moxham T, Hooper L, Ebrahim S. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials (Cochrane Review). Am J Hypertens; 2011.

SoF 9. Reducir el consumo de alcohol comparado con no reducir, en personas con HTA

Paciente o población: personas con HTA

Configuración: atención ambulatoria

Intervención: reducción del consumo de alcohol

Comparación: no reducir

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin reducción del consumo de alcohol		Diferencia		
Presión arterial sistólica (PAS) evaluado con: mmHg seguimiento: mediana 8 semanas Nº de participantes: 830 (7 estudios observacionales) ^{1,a}	-	PAS media 146,5 mmHg	-	media 3,9 mmHg menos (2,76 menos a 5,04 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	Disminuir la ingesta de alcohol a 22,5 g/día promedio (1,8 medidas estándar/día), es muy probable que reduzca la PAS en personas con HTA con relación dosis-respuesta.
Presión arterial diastólica (PAD) evaluado con: mmHg seguimiento: mediana 8 semanas Nº de participantes: 830 (7 estudios observacionales) ^{1,a}	-	PAD media 91,6 mmHg	-	media 2,41 mmHg menos (1,57 menos a 3,25 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	Disminuir la ingesta de alcohol a 22,5 g/día promedio (1,8 medidas estándar/día), es muy probable que reduzca la PAD en personas con HTA con relación dosis-respuesta.

Explicaciones

a. Los estudios en hombres partían de un consumo promedio de 56,25 g/día de alcohol (4,5 medidas estándar/día) y redujeron en promedio a 22,5 g/día (1,8 medidas estándar/día).

b. Por relación dosis-respuesta sube la calificación.

Referencias

- Xin X, He J, Frontini MG, Ogden LG, Motsamai OI, Whelton PK. Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Hypertension; 2001.

SoF 10a. Técnica de relajación comparado con no intervención en personas hipertensas

Paciente o población: personas hipertensas.

Intervención: técnica de relajación.

Comparación: no intervención

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%) Diferencia	Certeza	Qué pasa
Presión arterial sistólica (PAS) seguimiento: mediana 8 semanas Nº de participantes: 316 (4 ECA) ¹	-	DM 5 mmHg menor (7,6 menor a 2,3 menor)	⊕⊕○○ BAJA ^a	La meditación trascendental podría disminuir ligeramente la PAS.
Presión arterial diastólica (PAD) seguimiento: mediana 8 semanas Nº de participantes: 316 (4 ECA) ¹	-	DM 2,8 mmHg menor (5 menor a 0,5 menor)	⊕⊕○○ BAJA ^a	La meditación trascendental podría disminuir ligeramente la PAD.
Presión arterial sistólica (PAS) seguimiento: rango 6 semanas a 8 meses Nº de participantes: 278 (6 ECA) ²	-	DM 9,65 mmHg menor (17,23 menor a 2,06 menor)	⊕⊕○○ BAJA ^{b,c}	El yoga podría reducir la PAS.
Presión arterial diastólica (PAD) seguimiento: rango 6 semanas a 8 meses Nº de participantes: 278 (6 ECA) ²	-	DM 7,22 mmHg menor (12,83 menor a 1,62 menor)	⊕⊕○○ BAJA ^{b,c}	El yoga podría reducir la PAD.
Presión arterial sistólica (PAS) seguimiento: mediana 4 semanas Nº de participantes: 60 (2 ECA) ³	-	DM 6,58 mmHg menor (9,38 menor a 3,79 menor)	⊕⊕○○ BAJA ^{d,e}	La musicoterapia podría disminuir la PAS.

Explicaciones

a. Riesgo de sesgo muy serio, disminuye 2 puntos.

b. Riesgo de sesgo.

c. Evidencia indirecta (población asiática) y amplia variabilidad en el tiempo de seguimiento.

d. Riesgo de sesgos por factores confundidores no ajustados: riesgo cardiovascular no valorado, ausencia de información sobre medicación antihipertensiva.

e. Posible sesgo de publicación.

Referencias

- Maxwell V, Rainforth, PhD, Robert H. Schneider, MD, Sanford I. Nidich, EdD, Carolyn GaylordKing, PhD, John W. Salerno, PhD, and James W. Anderson, MD. Stress Reduction Programs in Patients with Elevated Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Hypertens Rep.*; 2007.
- Cramer H, Haller H, Lauche R, Steckhan N, Michalsen A, Dobos G. A Systematic Review and Meta-Analysis of Yoga for Hypertension. *American Journal of Hypertension*; 2014.
- Mayra Alves Soares do Amaral, Mansueto Gomes Neto, Jessica Goncalves de Queiroz, Paulo Ricardo Saquete Martins-Filho, Micheli Bernardone Saquetto, Vitor Oliveira Carvalho. Effect of music therapy on blood pressure of individuals with hypertension: A systematic review and Meta-analysis. *Int J Cardiol.*; 2016.

SoF 10b. Tratamiento de la depresión comparado con no tratamiento en HTA con enfermedad coronaria ya establecida

Paciente o población: HTA con enfermedad coronaria ya establecida (adultos post IAM, revascularización o con angina, y/o enfermedad coronaria por angiografía).

Intervención: tratamiento de la depresión

Comparación: no tratamiento

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin tratamiento	Con tratamiento	Diferencia		
Mortalidad global seguimiento: mediana 12 meses Nº de participantes: 7.776 (23 ECA) ¹	RR 0,90 (0,77 a 1,05)	9,1%	8,2% (7,0 a 9,5)	0,9% menos (2,1 menos a 0,5 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,c}	El tratamiento de la depresión (psicoterapia y/o medicación) podría reducir la mortalidad global en personas con HTA y enfermedad coronaria ya establecida.
Mortalidad cardiovascular seguimiento: mediana 57 meses Nº de participantes: 9.353 (11 ECA) ¹	RR 0,79 (0,63 a 0,98)	5,5%	4,4% (3,5 a 5,4)	1,2% menos (2 menos a 0,1 menos)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	El tratamiento de la depresión (psicoterapia y/o medicación) podría disminuir la mortalidad cardiovascular en personas con HTA y enfermedad coronaria ya establecida.
Infarto de miocardio (IAM) seguimiento: mediana 30 meses Nº de participantes: 11.959 (13 ECA) ¹	RR 0,82 (0,64 a 1,05)	8,3%	6,8% (5,3 a 8,7)	1,5% menos (3 menos a 0,4 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,c}	El tratamiento de la depresión (psicoterapia y/o medicación) podría disminuir el IAM en personas con HTA y enfermedad coronaria ya establecida.

Explicaciones

a. La mitad de los estudios describieron de forma deficiente la generación de secuencia aleatoria, la ocultación de la asignación o el cegamiento de los evaluadores de resultados.

b. Sesgo de publicación: las pruebas de Egger sugieren evidencia de asimetría.

c. Imprecisión: El intervalo de confianza atraviesa el punto de no efecto.

Referencias

- Richards, Suzanne,H, Anderson, Lindsey, Jenkinson, Caroline,E, Whalley, Ben, Rees, Karen, Davies, Philippa, Bennett, Paul, Liu, Zulian, West, Robert, Thompson, David,R, Taylor, Rod,S. Psychological interventions for coronary heart disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol.; 2018.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

SoF 11. Tiazidas y simil (TZ-STZ) a altas dosis comparado con placebo en personas con HTA

Paciente o población: personas adultas con HTA

Configuración: atención ambulatoria

Intervención: tiazidas y simil (TZ-STZ) de altas dosis

Comparación: placebo

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin TZ-STZ	Con TZ-STZ	Diferencia		
Mortalidad por todas las causas Seguimiento: media 4 años Nº de participantes: 2.000 (11 ECA) ¹	RR 0,90 (0,76 a 1,05)	3,1%	2,8% (2,4 a 3,3)	0,3% menos (0,7 menos a 0,2 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	El uso de TZ-STZ a altas dosis muy probablemente reduzca la mortalidad por todas las causas.
ACV (fatal y no fatal) Seguimiento: media 4 años Nº de participantes: 2.000 (11 ECA) ¹	RR 0,47 (0,37 a 0,61)	1,9%	0,9% (0,7 a 1,2)	1,0% menos (1,2 menos a 0,7 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	El uso de TZ-STZ a altas dosis reduce el ACV fatal y no fatal.
Enfermedad coronaria total (enfermedad coronaria; IAM fatal y no fatal; muerte súbita) Seguimiento: media 4 años Nº de participantes: 2.000 (11 ECA) ¹	RR 1,01 (0,85 a 1,20)	2,7%	2,7% (2,3 a 3,2)	0,0% menos (0,4 menos a 0,5 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	El uso de TZ-STZ a altas dosis probablemente no modifique la enfermedad coronaria.
Eventos cardiovasculares mayores (ACV fatal y no fatal, EC total, hospitalización por ICC y muertes CV) Seguimiento: media 4 años Nº de participantes: 2.000 (11 ECA) ¹	RR 0,72 (0,63 a 0,82)	5,1%	3,7% (3,2 a 4,2)	1,4% menos (1,9 menos a 0,9 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	El uso de TZ-STZ a altas dosis reduce los eventos cardiovasculares mayores.
Abandono por efectos adversos Seguimiento: media 4 años Nº de participantes: 2.000 (7 ECA) ¹	RR 4,48 (3,83 a 5,24)	2,2%	9,9% (8,4 a 11,5)	7,7% más (6,2 más a 9,3 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	El uso de TZ-STZ a altas dosis aumenta el abandono por efectos adversos.

Explicaciones

a. Imprecisión: El intervalo de confianza atraviesa el punto de no efecto.

Referencias

1.Wright JM et al, 2018. First-line drugs for hypertension. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29667175>

SoF 12. Tiazidas y simil (TZ-STZ) a bajas dosis comparado con placebo en personas con HTA

Paciente o población: personas adultas con HTA

Configuración: atención ambulatoria

Intervención: tiazidas y simil (TZ-STZ) a bajas dosis

Comparación: placebo

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin TZ-STZ	Con TZ-STZ	Diferencia		
Mortalidad por todas las causas Seguimiento: media 4 años Nº de participantes: 2000 (8 ECA) ¹	RR 0,89 (0,82 a 0,97)	11,0%	9,8% (9 a 10,7)	1,2% menos (2 menos a 0,3 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	El uso de TZ-STZ a bajas dosis reduce la mortalidad por todas las causas.
ACV (letal y no letal) Seguimiento: media 4 años Nº de participantes: 2000 (8 ECA) ¹	RR 0,68 (0,60 a 0,77)	6,2%	4,2% (3,7 a 4,8)	2,0% menos (2,5 menos a 1,4 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	El uso de TZ-STZ a bajas dosis reduce el ACV letal y no letal).
Enfermedad coronaria total (EC: IAM letal y no letal; muerte súbita) Seguimiento: media 4 años Nº de participantes: 2000 (7 ECA) ¹	RR 0,72 (0,61 a 0,84)	3,9%	2,8% (2,4 a 3,3)	1,1% menos (1,5 menos a 0,6 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	El uso de TZ-STZ a bajas dosis reduce la enfermedad coronaria.
Eventos cardiovasculares mayores (ECVM: ACV letal y no letal, EC total, hospitalización ICC y muertes CV) Seguimiento: media 4 años Nº de participantes: 2000 (7 ECA) ¹	RR 0,70 (0,64 a 0,76)	12,9%	9,0% (8,3 a 9,8)	3,9% menos (4,6 menos a 3,1 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	El uso de TZ-STZ a bajas dosis reduce eventos cardiovasculares mayores.
Abandono por eventos adversos Seguimiento: media 4 años Nº de participantes: 2000 (3 ECA) ¹	RR 2,38 (2,06 a 2,75)	5,0%	11,9% (10,3 a 13,8)	6,9% más (5,3 más a 8,8 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	El uso de TZ-STZ a bajas dosis aumenta el abandono por eventos adversos.

Referencias

1.Wright JM Et al, 2018. First-line drugs for hypertension. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29667175>

SoF 13. IECA comparado con placebo en personas adultas con HTA

Paciente o población: personas adultas con HTA

Configuración: atención ambulatoria

Intervención: IECA (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina)

Comparación: placebo

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin IECA	Con IECA	Diferencia		
Mortalidad por todas las causas Seguimiento: media 5 años Nº de participantes: 2.000 (3 ECA) ¹	RR 0,83 (0,72 a 0,95)	13,6%	11,3% (9,8 a 12,9)	2,3% menos (3,8 menos a 0,7 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	El uso de IECA reduce la mortalidad por todas las causas.
ACV fatal y no fatal Seguimiento: media 5 años Nº de participantes: 2.000 (3 ECA) ¹	RR 0,65 (0,52 a 0,82)	6,0%	3,9% (3,1 a 4,9)	2,1% menos (2,9 menos a 1,1 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	El uso de IECA reduce el ACV fatal y no fatal.
Enfermedad coronaria total (EC: IAM fatal y no fatal; muerte súbita) Seguimiento: media 5 años Nº de participantes: 2.000 (2 ECA) ¹	RR 0,81 (0,70 a 0,94)	13,5%	10,9% (9,4 a 12,7)	2,6% menos (4,1 menos a 0,8 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	El uso de IECA reduce la enfermedad coronaria.
Eventos cardiovasculares mayores (ACV fatal y no fatal, EC total, hospitalización ICC; muertes CV) Seguimiento: media 5 años Nº de participantes: 2.000 (2 ECA) ¹	RR 0,76 (0,67 a 0,85)	20,1%	15,3% (13,5 a 17,1)	4,8% menos (6,6 menos a 3 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	El uso de IECA reduce los eventos cardiovasculares mayores.
Efectos Adversos (ECA) ²	El uso de IECA (independientemente de la dosis) produce un 3,9% de tos.				⊕⊕⊕⊕ ALTA	El uso de IECA produce tos.

Referencias

- Wright JM Et al, 2018. First-line drugs for hypertension. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29667175>
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. BMJ 2009 May 19, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.b1665>, 338:b1665.

SoF 14. ARAII comparado con placebo o ningún tratamiento en personas adultas con HTA

Paciente o población: personas adultas con HTA

Configuración: atención ambulatoria

Intervención: ARAII (antagonistas de los receptores de la angiotensina II)

Comparación: placebo o ningún tratamiento

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin ARAII	Con ARAII	Diferencia		
Accidente cerebro vascular (ACV) seguimiento: media 5 años Nº de participantes: 30.024 (11 ECA) ¹	RR 0,91 (0,86 a 0,97)	4,2%	3,8% (3,6 a 4)	0,4% menos (0,6 menos a 0,1 menos)	⊕⊕⊕ ALTA	El uso de ARAII reduce los ACV.
Insuficiencia cardiaca seguimiento: media 5 años Nº de participantes: 51.935 (8 ECA) ¹	RR 0,90 (0,83 a 0,97)	5,5%	4,9% (4,6 a 5,3)	0,5% menos (0,9 menos a 0,2 menos)	⊕⊕⊕ ALTA	El uso de ARAII reduce la insuficiencia cardiaca.
Mortalidad por todas las causas seguimiento: media 5 años Nº de participantes: 65.256 (13 ECA) ¹	RR 1,01 (0,97 a 1,06)	10,4%	10,5% (10,1 a 11)	0,1% más (0,3 menos a 0,6 más)	⊕⊕⊕ MODERADA ^a	El uso de ARAII es probable que no modifique la mortalidad por todas las causas.
Enfermedad coronaria seguimiento: media 5 años Nº de participantes: 61.909 (11 ECA) ¹	RR 0,94 (0,86 a 1,04)	2,8%	2,6% (2,4 a 2,9)	0,2% menos (0,4 menos a 0,1 más)	⊕⊕⊕ MODERADA ^a	El uso de IECA o ARAII es probable que reduzca la enfermedad coronaria.

Explicaciones

a. Imprecisión: El intervalo de confianza atraviesa el punto de no efecto.

Referencias

- Costas Thomopoulos, Gianfranco Parati, Alberto Zanchettid. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs ^ Overview and meta-analyses. Journal of Hypertension; 2015.

SoF 15. Antagonistas cárlicos comparado con placebo en personas con HTA

Paciente o población: personas adultas con HTA

Configuración: atención ambulatoria

Intervención: antagonistas cárlicos (AC)

Comparación: placebo

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin AC	Con AC	Diferencia		
Mortalidad por todas las causas Seguimiento: media 2,5 años Nº de participantes: 2.000 (1 ECA) ¹	RR 0,86 (0,68 a 1,09)	6,0%	5,2% (4,1 a 6,5)	0,8% menos (1,9 menos a 0,5 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	El uso de antagonistas cárlicos muy probablemente reduzca la mortalidad por todas las causas.
ACV fatal y no fatal Seguimiento: media 2,5 años Nº de participantes: 2.000 (1 ECA) ¹	RR 0,58 (0,41 a 0,84)	3,4%	2,0% (1,4 a 2,9)	1,4% menos (2 menos a 0,5 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	El uso de antagonistas cárlicos reduce el ACV fatal y no fatal.
Enfermedad coronaria total (EC: IAM fatal y no fatal; muerte súbita) Seguimiento: media 2,5 años Nº de participantes: 2.000 (1 ECA) ¹	RR 0,77 (0,55 a 1,09)	3,1%	2,4% (1,7 a 3,4)	0,7% menos (1,4 menos a 0,3 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	El uso de antagonistas cárlicos muy probablemente reduzca la enfermedad coronaria total.
Eventos cardiovasculares mayores (ACV fatal y no fatal, cardiopatía coronaria total, hospitalización ICC y muertes CV) Seguimiento: media 2,5 años Nº de participantes: 2.000 (1 ECA) ¹	RR 0,71 (0,57 a 0,87)	8,1%	5,8% (4,6 a 7)	2,3% menos (3,5 menos a 1,1 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	El uso de antagonistas cárlicos reduce los eventos cardiovasculares mayores.

Explicaciones

a. Imprecisión: El intervalo de confianza atraviesa el punto de no efecto.

Referencias

1. Wright JM Et al, 2018. First-line drugs for hypertension. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29667175>

SoF 16. Betablockantes comparados con placebo o ningún antihipertensivo en personas con HTA

Paciente o población: personas con HTA

Configuración: atención ambulatoria

Intervención: betabloqueantes (BB)

Comparación: placebo o ningún tratamiento antihipertensivo

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin BB	Con BB	Diferencia		
Mortalidad por todas las causas Seguimiento: media 5 años Nº de participantes: 2.000 (5 ECA) ¹	RR 0,96 (0,86 a 1,07)	6,2%	6,0% (5,3 a 6,6)	0,2% menos (0,9 menos a 0,4 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	El uso de Betablockantes muy probablemente reduzca la mortalidad por todas las causas.
ACV (letal y no letal) Seguimiento: media 5 años Nº de participantes: 2.000 (5 ECA) ¹	RR 0,83 (0,72 a 0,97)	3,4%	2,8% (2,4 a 3,3)	0,6% menos (1 menos a 0,1 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	El uso de Betablockantes muy probablemente reduzca el ACV (letal y no letal).
EC total (enfermedad coronaria; IAM letal y no letal, y/o muerte cardíaca súbita) Seguimiento: media 5 años Nº de participantes: 2.000 (5 ECA) ¹	RR 0,90 (0,78 a 1,03)	4,4%	4,0% (3,4 a 4,5)	0,4% menos (1 menos a 0,1 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	El uso de Betablockantes muy probablemente reduzca la enfermedad coronaria.
Eventos cardiovasculares mayores (ECVM: ACV letal y no letal, cardiopatía coronaria total, hospitalización ICC y muertes CV). Seguimiento: media 5 años Nº de participantes: 2.000 (5 ECA) ¹	RR 0,89 (0,81 a 0,98)	7,6%	6,8% (6,2 a 7,4)	0,8% menos (1,4 menos a 0,2 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	El uso de Betablockantes muy probablemente reduzca eventos cardiovasculares mayores.
Abandono por efectos adversos Seguimiento: media 5 años Nº de participantes: 2.000 (5 ECA) ¹	RR 4,59 (4,11 a 5,13)	3,1%	14,2% (12,7 a 15,9)	11,1% más (9,6 más a 12,8 más)	⊕⊕⊕○ ALTA	El uso de Betablockantes aumenta el abandono por efectos adversos.

Explicaciones

a. Imprecisión: El intervalo de confianza atraviesa el punto de no efecto.

b. Riesgo de sesgo por sesgo de detección diferencial.

Referencias

1.Wiysonge CS, Bradley H, Mayosi BM, Maroney R, Mbewu A, Opie LH, Volmink J. Beta-blockers for hypertension. Cochrane Database Syst Rev.; 2007.

SoF 17. Betablockantes comparados con placebo o ningún antihipertensivo en personas con HTA, estratificado por edad

Paciente o población: personas con HTA (estratificado por edad)

Configuración: atención ambulatoria

Intervención: betablockantes (BB)

Comparación: placebo o ningún antihipertensivo

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin BB	Con BB	Diferencia		
Eventos: muerte, ACV o IAM Nº de participantes: 64.115 (5 ECA) ¹	RR 0,97 (0,88 a 1,07)	4,5%	4,4% (4 a 4,8)	0,1% menos (0,5 menos a 0,3 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	El uso de Betablockantes en menores de 60 años muy probablemente reduzca muerte, ACV y IAM.
Eventos: muerte, ACV o IAM Nº de participantes: 166.955 (5 ECA) ¹	RR 1,06 (1,01 a 1,10)	8,9%	9,5% (9 a 9,8)	0,5% más (0,1 más a 0,9 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	El uso de Betablockantes en mayores de 60 años muy probablemente aumente el riesgo de muerte, IAM y ACV.
Accidente cerebro vascular (ACV) ¹	RR 1,18 (IC95% 1,07 a 1,30)			⊕⊕⊕○ MODERADA ^c	El uso de Betablockantes en mayores de 60 años muy probablemente aumente el riesgo ACV.	

Explicaciones

a. Imprecisión: El intervalo de confianza atraviesa el punto de no efecto.

b. Evidencia indirecta: el exceso de riesgo está especialmente marcado por los ACV.

c. Evidencia indirecta.

Referencias

1. Khan N, McAlister FA. Re-examining the efficacy of beta-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16754904>.

SoF 18. Iniciar tratamiento con combinación de dos fármacos a dosis bajas comparado con un antihipertensivo a dosis media, en personas con HTA

Paciente o población: terapia de inicio de la hipertensión arterial

Configuración: Ambulatoria

Intervención: terapia combinada

Comparación: monodroga

Desenlace Nº de participantes (estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Monodroga	Terapia combinada	Diferencia		
Mortalidad total seguimiento: 12-36 meses Nº: 568 (2 ECA) ¹	RR 1,35 (0,08 to 21,72)	0,3%	0,4% (0 a 6,5)	0,1% más (0,3 menos a 6,2 más)	⊕○○○ Muy baja ^{a, b, c}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de iniciar tratamiento con dos fármacos a dosis bajas en la mortalidad total. ^d
ECVM seguimiento: 12-36 meses Nº: 568 (2 ECA) ¹	RR 0,98 (0,22 to 4,41)	0,9%	0,9% (0,2 a 4)	0% menos (0,7 menos a 3,1 más)	⊕○○○ Muy baja ^{a, b, c}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de iniciar tratamiento con dos fármacos a dosis bajas en los ECVM. ^d
Control de presión arterial seguimiento: 6-12 semanas Nº: 3.332 (12 ECA) ¹	RR 1,17 (1,10 a 1,25)	48,5%	56,8% (53,4 a 60,7)	8,3% más (4,9 más a 12,1 más)	⊕⊕⊕ Alta	Iniciar tratamiento con dos fármacos a dosis bajas logra que mayor proporción de personas alcancen metas de control de PA que iniciar con un fármaco a dosis media. ^e
Descenso de PAS seguimiento: rango 6-12 semanas Nº: 1134 (5 ECA) ¹	-	Media descenso de PAS: 12,12 mmHg	-	DM 4,94 mmHg menos (6,32 menos a 3,56 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada ^f	Iniciar tratamiento con dos fármacos a dosis bajas probablemente reduce más la PAS que Iniciar con un fármaco a dosis media. ^g
Descenso de PAD seguimiento: rango 6 a 12 semanas Nº: 1.134 (5 ECA) ¹	-	Media descenso de PAD: 7,28 mmhg	-	DM 1,75 mmhg menos (2,59 menos a 0,90 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada ^f	Iniciar tratamiento con dos fármacos a dosis bajas probablemente reduce la PAD de manera similar a iniciar con un fármaco a dosis media. ^g
Efectos adversos totales seguimiento: rango 6 a 12 semanas Nº: 3.883 (14 ECA) ¹	RR 1,05 (0,96 a 1,16)	25,5%	26,8% (24,5 a 29,6)	1,3% más (1 menos a 4,1 más)	⊕⊕⊕ Alta ^h	Iniciar tratamiento con dos fármacos a dosis bajas no se asocia a un incremento clínicamente importante de los efectos adversos comparado con un fármaco a dosis media. ^e
Efectos adversos serios seguimiento: rango 6-12 semanas Nº: 967 (6 ECA) ¹	RR 0,40 (0,16 a 0,98)	3,1%	1,2% (0,5 a 3)	1,9% menos (2,6 menos a 0,1 más)	⊕⊕⊕○ Moderada ⁱ	Iniciar tratamiento con dos fármacos a dosis bajas probablemente produce menos efectos adversos serios comparado con iniciar con un fármaco a dosis media. ^d

Explicaciones

- a. Riesgo de sesgo: los datos provenían de análisis de subgrupos que no estaban predefinidos en los estudios originales, y los resultados no fueron el resultado primario en ninguno de los ensayos incluidos.
- b. Evidencia indirecta: los estudios no representan completamente a la población hipertensa general.
- c. Imprecisión: muy bajo número de eventos y el intervalo de confianza atraviesa el punto de no efecto.
- d. Se consideró una diferencia clínica mínimamente importante para la mortalidad, los eventos cardiovasculares y los efectos adversos serios una diferencia absoluta del 1%.
- e. Se consideró una diferencia clínica mínimamente importante para el control de la PA y los efectos adversos totales una diferencia absoluta del 5%.
- f. Imprecisión: El intervalo de confianza atraviesa el punto de no efecto.
- g. Se consideró una diferencia mínimamente importante para la reducción de la PAS: 4 mmHg y para la PAD: 2 mmHg.
- h. El intervalo de confianza del RR atraviesa el punto de no efecto, sin embargo considerando la diferencia clínica mínimamente importante, se consideró el resultado preciso.
- i. El intervalo de confianza del RR no atraviesa el punto de no efecto, sin embargo considerando la diferencia clínica mínimamente importante, se consideró el resultado impreciso.

Referencias

1. Metaanálisis propio

DIABETES MELLITUS

SoF 19a. ISRAA (IECA o ARAII) comparado con otros antihipertensivos (BB, AC, diuréticos) en personas con HTA y diabetes

Paciente o población: personas con HTA y diabetes

Configuración: atención ambulatoria

Intervención: ISRAA (IECA o ARAII)

Comparación: otros antihipertensivos (BB, AC, diuréticos)

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin ISRAA	Con ISRAA	Diferencia		
Muerte por todas las causas Seguimiento: rango 1 años a 8,4 años Nº de participantes: 27.490 (18 ECA) ¹	RR 0,99 (0,93 a 1,05)	12,3%	12,1% (11,4 a 12,9)	0,1% menos (0,9 menos a 0,6 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	Es muy probable que los ISRAA sean similares a otros antihipertensivos en reducir la mortalidad por todas las causas.
Muerte cardiovascular Seguimiento: rango 1 años a 8,4 años Nº de participantes: 8.406 (13 ECA) ¹	RR 1,02 (0,83 a 1,24)	4,8%	4,9% (4 a 6)	0,1% más (0,8 menos a 1,2 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	Es muy probable que los ISRAA sean similares a otros antihipertensivos en reducir la muerte cardiovascular.
Infarto agudo de miocardio (IAM) Seguimiento: rango 1 años a 8,4 años Nº de participantes: 7.501 (12 ECA) ¹	RR 0,93 (0,76 a 1,12)	5,2%	4,9% (4 a 5,9)	0,4% menos (1,3 menos a 0,6 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	Es muy probable que los ISRAA sean similares a otros antihipertensivos en reducir IAM.
Accidente cerebrovascular (ACV) Seguimiento: rango 1 años a 8,4 años Nº de participantes: 27.611 (18 ECA) ¹	RR 1,06 (0,96 a 1,16)	5,4%	5,7% (5,2 a 6,3)	0,3% más (0,2 menos a 0,9 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	Es muy probable que los ISRAA sean similares a otros antihipertensivos en reducir ACV.
Enfermedad renal en etapa terminal Seguimiento: rango 1 años a 8,4 años Nº de participantes: 4.988 (8 ECA) ¹	RR 0,77 (0,65 a 0,92)	12,3%	9,5% (8 a 11,3)	2,8% menos (4,3 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Los ISRAA reducen la enfermedad renal terminal en personas con HTA y diabetes, en comparación con otros antihipertensivos.
Retiro debido a eventos adversos Seguimiento: rango 1 años a 8,4 años Nº de participantes: 20.321 (6 ECA) ¹	RR 0,96 (0,83 a 1,11)	3,5%	3,4% (2,9 a 3,9)	0,1% menos (0,6 menos a 0,4 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	Es muy probable que los ISRAA sean similares a otros antihipertensivos para retiro por eventos adversos.

Explicaciones

a. Imprecisión: El intervalo de confianza atraviesa el punto de no efecto.

Referencias

- Bangalore S, Fakheri R, Toklu B, Messerli FH. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2016 Feb 11;352:i438. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i438>

SoF 19b. IECA+AC-D comparado con IECA+TZ en personas con HTA y diabetes

Paciente o población: personas con HTA y diabetes

Configuración: atención ambulatoria

Intervención: IECA+AC-D

Comparación: IECA+TZ

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin ISRAA	Con ISRAA	Diferencia		
Progresión de la enfermedad renal crónica Seguimiento: promedio de 2,9 años (1 ECA) ¹	HR 0,52 (0,41 a 0,65)	Hubo 113 (2,0%) eventos en el grupo de benazepril más amlodipina (IECA+AC-D), en comparación con 215 (3,7%) en el grupo de benazepril más hidroclorotiazida (IECA+TZ).			⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	Los IECA+AC-D reducen la progresión de enfermedad renal crónica, en comparación con IECA+TZ.

Explicaciones

a. Riesgo de sesgo por detención temprana.

Referencias

- Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, Dahlöf B, Pitt B, Jamerson K, et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010 Apr 3;375(9721):1173–81.

SoF 20. Combinación de IECA + ARAII comparado con ARAII en personas con nefropatía diabética

Paciente o población: personas con nefropatía diabética

Configuración: atención ambulatoria

Intervención: combinación de IECA + ARAII

Comparación: ARAII

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		ARAI	Combinación de ARAI + IECA	Diferencia		
Hiperkalemia seguimiento: media 2,2 años Nº de participantes: 1.448 (1 ECA) ¹	HR 2,8 (1,8 a 4,3)	4,4%	11,9% (7,8 a 17,7)	7,5% más (3,4 más a 13,2 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	IECA+ARAI probablemente aumente la hiperkalemia ante nefropatía diabética comparado con ARAII.
Insuficiencia renal aguda seguimiento: media 2,2 años Nº de participantes: 1.448 (1 ECA) ¹	HR 1,7 (1,3 a 2,2)	11,0%	18,0% (14,1 a 22,7)	7,0% más (3,1 más a 11,7 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	IECA+ARAI probablemente aumente la insuficiencia renal aguda ante nefropatía diabética comparado con ARAII.
Mortalidad seguimiento: media 2,2 años Nº de participantes: 1.448 (1 ECA) ¹	HR 1,04 (0,73 a 1,49)	8,3%	8,6% (6,1 a 12,1)	0,3% más (2,2 menos a 3,8 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	IECA+ARAI podría no modificar la mortalidad ante nefropatía diabética comparado con ARAII.

Explicaciones

a. Riesgo de sesgo de selección.

b. Imprecisión: El intervalo de confianza atraviesa el punto de no efecto.

Referencias

1. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. N Engl J Med. 2013 Nov 14;369(20):1892–903.

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

SoF 21. ISRAA (IECA o ARAII) comparado con placebo u otro antihipertensivo en personas con HTA y ERC sin albuminuria menor o igual 300 mg/g

Paciente o población: personas con HTA y ERC con albuminuria menor o igual 300 mg/g

Configuración: atención ambulatoria

Intervención: ISRAA (IECA o ARAII)

Comparación: placebo u otro antihipertensivo

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin ISRAA	Con ISRAA	Diferencia		
Evento renal (requerimiento de diálisis o trasplante, duplicación de creatinina o reducción del 50% del IFG) Nº de participantes: 1.574 (4 ECA) ¹	RR 1,06 (0,85 a 1,32)	14,7%	15,5% (12,5 a 19,3)	0,9% más (2,2 menos a 4,7 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	Los ISRAA comparados con placebo u otros antihipertensivos probablemente no reducen los eventos renales en personas con HTA y ERC sin proteinuria.
Disminución de albuminuria Nº de participantes: 980 (5 ECA) ¹	-	Disminución media de albuminuria 22,8 mg/g ²	-	DM 16,3 mg/g menor (30,1 menor a 2,6 menor)	⊕⊕⊕○ ALTA	El uso de ISRAA comparado con placebo u otros antihipertensivos disminuye la albuminuria en personas con HTA y ERC en personas con HTA sin albuminuria.
Evento cardiovascular mayor (ECVM: IAM fatal y no fatal, internación por angina de pecho, ACV fatal y no fatal y muerte súbita) Nº de participantes: 208 (4 ECA) ¹	RR 0,64 (0,18 a 2,30)	10,1%	6,5% (1,8 a 23,2)	3,6% menos (8,3 menos a 13,1 más)	⊕⊕○○ BAJA ^b	El uso de ISRAA comparados con placebo u otros antihipertensivos reduciría los eventos cardiovasculares mayores en personas con HTA y ERC sin proteinuria.

Explicaciones

a. Imprecisión: El intervalo de confianza atraviesa el punto de no efecto. b. muy seria imprecisión.

Referencias

- Eikan Mishima, Yoshisuke Haruna, Hisatomi Arima. Renin-angiotensin system inhibitors in hypertensive adults with non-diabetic CKD with or without proteinuria: a systematic review and meta-analysis of randomized trials Renin-angiotensin system inhibitors in hypertensive adults with non-diabetic CKD with or without proteinuria: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Hypertension Research; 2019.
- Asselbergs FW, Diercks GF, Hillege HL, van Boven AJ, Janssen WM, Voors AA, de Zeeuw D, de Jong PE, van Veldhuisen DJ, van Gilst WH; Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial (PREVEND IT) Investigators. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. Circulation. 2004 Nov 2;110(18):2809-16. doi: 10.1161/01.CIR.0000146378.65439.7A. Epub 2004 Oct 18. PMID: 15492322.

SoF 22. ISRAA (IECA o ARAII) comparado con placebo u otro antihipertensivo en personas con HTA y ERC con proteinuria (albuminuria mayor a 300 mg/g))

Paciente o población: personas con HTA y ERC con proteinuria (albuminuria mayor a 300 mg/g))

Configuración: atención ambulatoria

Intervención: ISRAA (IECA o ARAII)

Comparación: placebo u otro antihipertensivo

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin ISRAA	Con ISRAA	Diferencia		
Evento renal (requerimiento de diálisis o trasplante, duplicación de creatinina o reducción 50% del IFG) Nº de participantes: 2.732 (48 ECA) ¹	RR 0,63 (0,52 a 0,75)	29,9%	18,9% (15,6 a 22,4)	11,1% menos (14,4 menos a 7,5 menos)	⊕⊕⊕ ALTA	Los ISRAA comparados con placebo u otros antihipertensivos reducen los eventos renales en personas con HTA y ERC con proteinuria.
Disminución de proteinuria o microalbuminuria evaluado con: Diferencia de medias Nº de participantes: 2.788 (23 ECA) ¹	-	La media disminución de proteinuria o albuminuria era 1,27 g/día ²	-	DM 0,42 g/día menos (0,58 menos a 0,26 menos)	⊕⊕⊕ ALTA	El uso de ISRAA disminuyen la proteinuria o albuminuria.
Evento cardiovascular mayor (ECVM: compuesto por IAM fatal y no fatal, internación por angina de pecho, ACV fatal y no fatal y muerte súbita) Nº de participantes: 2.326 (15 ECA) ¹	RR 0,77 (0,51 a 1,16)	4,3%	3,3% (2,2 a 5)	1,0% menos (2,1 menos a 0,7 más)	⊕⊕⊕ MODERADA ^b	El uso de ISRAA comparados con placebo u otros antihipertensivos muy probablemente reducen los eventos cardiovasculares mayores en personas con HTA y ERC con albuminuria.
Hiperkalemia Nº de participantes: 2.356 (14 ECA) ¹	RR 2,01 (1,07 a 3,77)	1,2%	2,4% (1,3 a 4,6)	1,2% más (0,1 más a 3,4 más)	⊕⊕⊕ ALTA	El uso de ISRAA comparados con placebo u otros antihipertensivos aumenta el riesgo de hiperkalemia en personas con HTA y ERC con proteinuria.
Hipotensión arterial Nº de participantes: 1.557 (10 ECA) ¹	RR 1,21 (0,64 a 2,28)	2,1%	2,5% (1,3 a 4,7)	0,4% más (0,7 menos a 2,7 más)	⊕⊕⊕ MODERADA ^b	El uso de ISRAA comparados con placebo u otros antihipertensivos es probable que aumente ligeramente el riesgo de hipotensión arterial en personas con HTA y ERC con proteinuria.

Explicaciones

a. Proteinuria: definido como proteinuria de 24hs mayor a 500 mg o índice albúmina/creatinina mayor a 300 mg/g

b. Imprecisión. El IC95% comprende tanto beneficio como la posibilidad de daño.

Referencias

1. Eikan Mishima, Yoshisuke Haruna, Hisatomi Arima. Renin-angiotensin system inhibitors in hypertensive adults with non-diabetic CKD with or without proteinuria: a systematic review and meta-analysis of randomized trials Renin-angiotensin system inhibitors in hypertensive adults with non-diabetic CKD with or without proteinuria: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Hypertension Research; 2019.
2. Esnault VL, Brown EA, Apetrei E, Bagon J, Calvo C, DeChatel R, Holdaas H, Krcmery S, Kobalava Z, Group, Amlodipine Versus Enalapril in Renal failure (AVER) Study. The effects of amlodipine and enalapril on renal function in adults with hypertension and nondiabetic nephropathies: a 3-year, randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. 2008.

ADHERENCIA

SoF 23. Atención basada en equipo comparado con atención habitual en personas con HTA

Paciente o población: personas con HTA

Configuración: atención ambulatoria

Intervención: atención basada en equipo

Comparación: atención habitual

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)	Certeza	Qué pasa
Adherencia por intervención de Enfermería evaluado con: mmHg seguimiento: rango 4 meses a 24 meses Nº de participantes: (8 ECA) ^{1,a}	OR 1,69 (1,48 a 1,93)		⊕⊕○○ BAJA ^{b,c}	La intervención de enfermería podría mejorar la adherencia.
Adherencia por intervención de Farmacéuticos evaluado con: mmHg seguimiento: rango 4 meses a 24 meses Nº de participantes: (9 ECA) ^{1,a}	OR 2,17 (1,75 a 2,18)		⊕⊕○○ BAJA ^{b,c}	La intervención de farmacéuticos podría mejorar la adherencia.

Explicaciones

a. Adherencia entendida como proporción de pacientes que logran meta (definida como PA menor a 140/90 mmHg).

b. Sesgo de selección.

c. Evidencia indirecta.

Referencias

1. Carter BL, Rogers M, Daly J, Zheng S, James PA. The Potency of Team-based Care Interventions for Hypertension. Archives of internal medicine; 2009.

SoF 24. Entrevista motivacional comparado con atención habitual en personas con HTA

Paciente o población: personas con HTA

Configuración: atención ambulatoria

Intervención: entrevista motivacional

Comparación: atención habitual

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)		Certeza	Qué pasa
		Diferencia			
Adherencia (reducción de PAS) evaluado con: mmHg Nº de participantes: 2.414 (7 ECA) ^{1,a}	-	DM 2,61 menor (3,96 menor a 1,27 menor)		⊕⊕○○ BAJA ^{b,c}	La entrevista motivacional podría mejorar la adherencia.
Adherencia (reducción de PAD) evaluado con: mmHg Nº de participantes: 2.414 (7 ECA) ^{1,a}	-	DM 0,9 menor (1,75 menor a 0,06 menor)		⊕⊕○○ BAJA ^{b,c}	La entrevista motivacional podría mejorar la adherencia.

Explicaciones

a. Adherencia medida como alcance de meta de PA.

b. Riesgo de sesgo: de la RS-MA no se puede conocer si los trabajos son de bajo o alto riesgo de sesgo.

c. Evidencia indirecta.

Referencia

1. Ren Y, Yang H, Browning C, Thomas S, Liu M. Therapeutic effects of motivational interviewing on blood pressure control: A meta-analysis of randomized controlled trials. International journal of cardiology; 2014.

SoF 25. Intervención breve comparado con atención habitual en personas con HTA

Paciente o población: personas con HTA

Configuración: atención ambulatoria

Intervención: intervención breve

Comparación: atención habitual

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%) Diferencia	Certeza	Qué pasa
Adherencia a la medicación seguimiento: mediana 183 días Nº de participantes: 34.272 (112 ECA) ¹	-	DME 0,42 según el DE más alto (0,32 más alto a 0,52 más alto)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	La intervención breve (mediana de 20 minutos) podría mejorar la adherencia.

Explicaciones

a. Inconsistencia: variabilidad en las definiciones y diseños de estudios -mayoría ECA, pero también observacionales-.

b. Evidencia indirecta.

Referencias

- Conn VS, Ruppar TM, Chase JA, Enriquez M, Cooper PS. Interventions to Improve Medication Adherence in Hypertensive Patients: Systematic Review and Meta-analysis. Curr Hypertens Rep; 2015.

SoF 26. Combinación de dosis fijas comparado con píldoras monodroga para hipertensión arterial

Paciente o población: hipertensión arterial

Configuración: atención ambulatoria

Intervención: combinación de dosis fijas

Comparación: píldoras monodroga

Desenlace Nº de participantes (estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		píldoras monodroga	combinación de dosis fijas	Diferencia		
Adherencia al tratamiento Nº de participantes: 2.767 (2 estudios observacionales) ¹	OR 1,47 (1,23 a 1,74)	40,6%	50,1% (45,6 a 54,3)	9,5% más (5,1 más a 13,7 más)	⊕⊕○○ Baja ^a	La combinación de dosis fijas comparada con más de una píldora monodroga, podría mejorar la adherencia al tratamiento antihipertensivo.
Descenso de presión arterial sistólica (descenso de PAS) evaluado con: mmHg seguimiento: 1 años Nº de participantes: 1.507 (1 estudio observacional) ¹	-	-	-	DM 5,3 mmHg menor (4,1 menor a 6,5 menor)	⊕⊕○○ Baja ^a	La combinación de dosis fijas, comparada con más de una píldora monodroga, podría reducir más la PAS.
descenso de presión arterial diastólica (descenso de PAD) evaluado con: mmHg Nº de participantes: 1.507 (1 estudio observacional) ¹	-	-	-	DM 4,1 mmHg menor (3,4 menor a 4,8 menor)	⊕⊕○○ Baja ^a	La combinación de dosis fijas, comparada con más de una píldora monodroga, podría reducir más la PAD.

Explicaciones

a. Estudios observacionales.

Referencias

- Kawalec P, Holko P, Gawin M, Pilc A. Effectiveness of fixed-dose combination therapy in hypertension: systematic review and meta-analysis. Arch Med Sci. 2018 Aug;14(5):1125-1136. doi: 10.5114/aoms.2018.77561. Epub 2018 Aug 13. PMID: 30154897; PMCID: PMC6111352.

SEGUIMIENTO-DAÑO DE ÓRGANO BLANCO

SoF 27. Hipertrofia ventricular izquierda por electrocardiograma (ECG) comparado con ECG sin HVI en personas con HTA

Paciente o población: personas con HTA

Configuración: atención ambulatoria

Intervención: detección por electrocardiograma (ECG) de Hipertrofia ventricular izquierda (HVI)

Comparación: ECG sin HVI

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin HVI por ECG	Con HVI por ECG	Diferencia		
Mortalidad total evaluado con: HVI por ECG seguimiento: media 6,5 años Nº de participantes: 2.224 (1 estudio observacional) ¹	RR 2,15 (1,50 a 2,90)	10,6%	22,8% (15,9 a 30,7)	12,2% más (5,3 más a 20,1 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Presentar HVI por ECG se asocia a mayor riesgo de mortalidad total en el seguimiento.

Referencias

1. Dunn FG, McLenaghan J, Isles CG, Brown I, Dargie HJ, Lever AF, Lorimer AR, Murray GD, Pringle SD, Robertson JW. Left ventricular hypertrophy and mortality in hypertension: an analysis of data from the Glasgow Blood Pressure Clinic. *J Hypertens*; 1990.

SoF 28. Hipertrofia ventricular izquierda (HVI) por ecocardiograma comparado con no presentar HVI en personas con HTA

Paciente o población: personas con HTA

Configuración: atención ambulatoria

Intervención: HVI por ecocardiograma

Comparación: no presentar HVI

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin HVI por ecocardiograma	Con HVI por ecocardiograma	Diferencia		
Eventos cardiovasculares mayores (ECVM) evaluado con: cambio en la masa del VI seguimiento: media 6,2 años Nº de participantes: 430 (1 estudio observacional) ¹	HR 1,46 (1,65 a 1,16)	5,3% ²	7,6% (6,1 a 8,5) ²	2,3% más (0,8 más a 3,3 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Presentar/desarrollar HVI en el ecocardiograma se asocia a ECVM comparado con no presentarla/desarrollarla.

Referencias

1. Pierdomenico SD, Cuccurullo F. Risk reduction after regression of echocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertension: a meta-analysis. Am J Hypertens; 2010.
2. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Zampi I, Rebaldi G, Porcellati C. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. Circulation; 1998.

SoF 29. Presencia de albuminuria (>= 30 mg/gr) comparado con no detección en personas con HTA

Paciente o población: personas con HTA

Configuración: atención ambulatoria

Intervención: presencia de albuminuria (igual o mayor 30 mg/gr)

Comparación: no detección

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin albuminuria	Con albuminuria	Diferencia		
Eventos cardiovasculares mayores (ECVM=mortalidad por todas las causas, IAM y ACV seguimiento: media 42,5 meses Nº de participantes: 2.582 (1 estudio observacional) ¹	HR 1,55 (1,18 a 2,02)	7,1%	10,9% (8,4 a 13,9)	3,7% más (1,2 más a 6,8 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	La detección de albuminuria en personas con HTA muy probablemente se asocia a mayor riesgo de ECVM en el seguimiento.

Explicaciones

a. Riesgo de sesgo: dentro de la población había uso variable de ramipril (IECA).

Referencias

- Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, Hammersen F, Züchner C, Venneklaas U, Schrandt G, Schnieders M, Rangoonwala B, Berger J, Dominiak P, Zidek W, Group., MARPLE, Study. Microalbuminuria and tubular proteinuria as risk predictors of cardiovascular morbidity and mortality in essential hypertension: final results of a prospective long-term study (MARPLE Study). J Hypertens.; 2006.

SoF 30. Fondo de ojo (FO) comparado con no realizar FO en personas con HTA

Paciente o población: HTA

Configuración: atención ambulatoria, no Urgencia ni Emergencia

Intervención: fondo de ojo

Comparación: no realizar FO

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin fondo de ojo	Con fondo de ojo	Diferencia		
FO (estrechamientos arteriolares, cruces AV, hemorragias y exudados) evaluado con: correlación interobservador (kappa=K) con fotografía retiniana Nº de participantes: (5 estudios observacionales) ¹		Correlación interobservador con fotografía retiniana: "estrechamientos arteriolares focales" (K 0,3-0,4); "cruces arteriovenosos" (K 0,4-0,6) y "hemorragias y exudados" (K >0,75).			⊕⊕⊕ MODERADA ^a	El FO realizado con fundoscopía directa muy probablemente no presenta adecuada correlación interobservador para estrechamientos arteriolares o cruces arteriovenosos, pero sí para hemorragias y exudados en personas con HTA.
Eventos cardiovasculares mayores en menores de 74 años (ECVM) evaluado con: Muerte, IAM y ACV Nº de participantes: 220 casos 659 controles (1 estudio observacional) ¹	OR 2,3 (1,2 a 4,2)	Bajo			⊕○○○ MUY BAJA ^{b,c}	Hay incertidumbre respecto a la utilidad del FO para predecir la ocurrencia de ECVM en personas con HTA menores de 74 años.
Eventos cardiovasculares mayores en 75-84 años Nº de participantes: 193 casos 539 controles (1 estudio observacional) ¹	OR 2 (1 a 4)	Bajo			⊕○○○ MUY BAJA ^{b,c}	Hay incertidumbre respecto a la utilidad del FO para predecir la ocurrencia de ECVM en personas con HTA de 75 a 84 años.
Diagnóstico de HTA evaluado con: Valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) Nº de participantes: (4 estudios observacionales) ¹		VPP para diagnóstico de HTA varió entre 47% y 72% y el VPN osciló entre 32% y 67% tanto para "hemorragias y exudados", "cruces arteriovenosos" y "estrechamientos arteriolares focales".			⊕⊕⊕ MODERADA ^a	El FO muy probablemente presente bajo VPP para el diagnóstico de HTA.

Explicaciones

a. Sesgo de publicación: no evaluado.

b. Riesgo de sesgo: estudio de casos y controles. Evaluaron la retinopatía en un único ojo.

c. Inconsistencia: evaluaban pacientes con HTA y/o con diabetes.

Referencias

- Van den Born BJH, Hulsman CAA, Hoekstra JBL, Schlingemann RO, van Montfrans GA. Value of routine funduscopy in patients with hypertension: systematic review. BMJ. 2005 Jul 9;331(7508):73.

SoF 31. Prueba ergométrica graduada (PEG) con respuesta hipertensiva comparado con PEG con respuesta normal de la PA en adultos

Paciente o población: diagnóstico de HTA

Configuración: atención ambulatoria

Intervención: PEG con respuesta hipertensiva

Comparación: PEG con respuesta normal de la PA

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		PEG sin respuesta hipertensiva	PEG con respuesta hipertensiva	Diferencia		
Eventos cardiovasculares mayores (ECVM) evaluado con: respuesta hipertensiva en máximo esfuerzo seguimiento: media 15,2 años Nº de participantes: 1.999 (9 estudios observacionales) ^{a,1}	HR 1,01 (0,98 a 1,04)	10,4% ²	10,5% (10,2 a 10,8)	0,1% más (0,2 menos a 0,4 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^d	La PEG con respuesta hipertensiva durante el máximo esfuerzo muy probablemente no predice la ocurrencia de ECVM.
ECVM evaluado con: respuesta hipertensiva en fase moderada de esfuerzo seguimiento: media 15,2 años Nº de participantes: 2.972 (9 estudios observacionales) ¹	HR 1,36 (1,02 a 1,83)	6,0% ³	8,1% (6,1 a 10,7)	2,1% más (0,1 más a 4,7 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{b,c}	La PEG con respuesta hipertensiva en fases moderadas del ejercicio podría asociarse a ECVM.

Explicaciones

Para factores pronósticos, los estudios observacionales parten de ALTA calidad:

a. Desarrollo de HTA durante el máximo esfuerzo de una prueba de esfuerzo, definido como: PAS >210 mmHg en hombres y PAS >190 mmHg en mujeres.

b. Riesgo de sesgo: no pudieron ajustar por grado de actividad física de los participantes (confundidor potencial importante).

c. Inconsistencia: autores no pudieron definir qué se entiende por fases moderadas de esfuerzo.

d. Imprecisión: El intervalo de confianza atraviesa el punto de no efecto.

Referencias

- Schultz MG, Otahal P, Cleland VJ, Blizzard L, Marwick TH, Sharman JE. Exercise-induced hypertension, cardiovascular events, and mortality in patients undergoing exercise stress testing: a systematic review and meta-analysis. Am J Hypertens. 2013 Mar;26(3):357–66.
- Mundal R, Kjeldsen SE, Sandvik L, Eriksson G, Thaulow E, Eriksson J. Exercise blood pressure predicts mortality from myocardial infarction. Hypertension; 1996.
- Lewis GD, Gona P, Larson MG, Pfehn JF, Benjamin EJ, O'Donnell CJ, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. Exercise blood pressure and the risk of incident cardiovascular disease (from the Framingham Heart Study).. Am J Cardiol; 2008.

SoF 32. Medición del Espesor íntima-media carotídeo (EIMC) comparado con factores de riesgo cardiovascular (FRCV) clásicos en personas con HTA

Paciente o población: personas con HTA

Configuración: atención ambulatoria

Intervención: medición del Espesor íntima-media carotídeo (EIMC)

Comparación: factores de riesgo cardiovascular (FRCV)

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin medición de EIMC	Con medición de EIMC	Diferencia		
Eventos cardiovasculares mayores (ECVM) evaluado con: Área bajo la curva (ABC) seguimiento: media 6,9 años Nº de participantes: (15 estudios observacionales) ¹		FRCV clásicos ABC=0,726 versus FRCV + EIMC ABC=0,729 ($p=0,8$).			⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	EIMC muy probablemente no mejora la predicción de ECVM en la mayoría de las personas con HTA, comparado con la valoración de los FRCV.

Explicaciones

a. Sesgo de publicación: no valoraron estudios en idiomas diferentes a inglés.

Referencias

- Van den Oord SCH, Sijbrands EJ, ten Kate GL, van Klaveren D, van Domburg RT, van der Steen AF, Schinkel AF. Carotid intima-media thickness for cardiovascular risk assessment: systematic review and meta-analysis. Atherosclerosis. 2013;228(1):1-11.

URGENCIA HIPERTENSIVA

SoF 33. Tratamiento ambulatorio con antihipertensivos orales comparado con atención en servicios de emergencias en personas con HTA y valores de PA >180/120 mmHg ASINTOMÁTICAS

Paciente o población: personas con HTA y valores de PA >180/120 mmHg ASINTOMÁTICAS (urgencia hipertensiva)

Intervención: tratamiento ambulatorio con antihipertensivos orales

Comparación: atención en servicios de emergencias

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%) Diferencia	Certeza	Qué pasa
Eventos cardiovasculares mayores (ECVM) seguimiento: media 7 días Nº de participantes: 1278 (1 estudio observacional) ¹		0 versus 2 [diferencia: 0,5%]; p=0,11	⊕⊕○○ BAJA ^a	La atención de la urgencia hipertensiva en servicios de emergencias podría ser similar para ECVM a los 7 días, comparado con tratamiento ambulatorio.
ECVM seguimiento: media 30 días Nº de participantes: 1278 (1 estudio observacional) ¹		0 versus 2 [diferencia 0,5%]; p=0,11	⊕⊕○○ BAJA ^a	La atención de la urgencia hipertensiva en servicios de emergencias podría ser similar para ECVM a los 30 días, comparado con tratamiento ambulatorio.
ECVM seguimiento: media 6 meses Nº de participantes: 1278 (1 estudio observacional) ¹		8 [0,9%] versus 4 [0,9%]; p>0,99	⊕⊕○○ BAJA ^a	La atención de la urgencia hipertensiva en servicios de emergencias podría ser similar para ECVM a los 6 meses, comparado con tratamiento ambulatorio.
HTA no controlada seguimiento: rango 8 días a 30 días Nº de participantes: 1278 (1 estudio observacional) ¹		735/852 [86,3%] versus 349/426 [81,9%]; p=0,04	⊕⊕○○ BAJA ^a	Los pacientes enviados a casa podrían producir mayor tasa de HTA no controlada al mes, comparado con la atención en servicios de emergencias.
HTA no controlada seguimiento: media 6 meses Nº de participantes: 1278 (1 estudio observacional) ¹		393/608 [64,6%] versus 213/320 [66,6%]; p=0,56	⊕⊕○○ BAJA ^a	Los pacientes enviados a casa podrían no tener diferencia en la tasa de HTA no controlada a los 6 meses de seguimiento, comparado con la atención en servicios de emergencias.

Explicaciones

a. Estudio observacional.

Referencias

1. Patel KK, Young L, Howell EH, Hu B, Rutecki G, Thomas G, et al. Characteristics and Outcomes of Patients Presenting With Hypertensive Urgency in the Office Setting. JAMA Intern Med.; 2016.

MUJERES EN EDAD FÉRTIL

SoF 34. IECA comparado con ningún antihipertensivo en mujeres con HTA en edad fértil

Paciente o población: mujeres con HTA en edad fértil

Intervención: IECA

Comparación: ningún antihipertensivo

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin IECA	Con IECA	Diferencia		
Cualquier malformación congénita evaluado con: número de recién nacidos con malformaciones Nº de participantes: 411 (1 estudio observacional) ¹	RR 2,71 (1,72 a 4,27)	2,0%	5,4% (3,4 a 8,5)	3,4% más (1,4 más a 6,5 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	Es probable que los IECA produzcan mayor tasa de malformaciones congénitas, en comparación con ningún antihipertensivo.
Malformación cardiovascular Nº de participantes: 411 (1 estudio observacional) ¹	RR 3,72 (1,89 a 7,30)	1,0%	3,7% (1,9 a 7,2)	2,7% más (0,9 más a 6,2 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	Es probable que los IECA produzcan mayor tasa de malformaciones cardiovasculares, en comparación con ningún antihipertensivo.
Malformaciones del sistema nervioso central Nº de participantes: 411 (1 estudio observacional) ¹	RR 4,39 (1,37 a 14,02)	0,5%	2,2% (0,7 a 6,9)	1,7% más (0,2 más a 6,4 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	Es probable que los IECA produzcan mayor tasa de malformaciones del sistema nervioso central, en comparación con ningún antihipertensivo.
Otras malformaciones Nº de participantes: 411 (1 estudio observacional) ¹	RR 1,75 (0,79 a 3,89)	1,0%	1,7% (0,8 a 3,9)	0,7% más (0,2 menos a 2,9 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	Los IECA podrían producir mayor tasa de otras malformaciones congénitas, en comparación con ningún antihipertensivo.

Explicaciones

Para factores pronósticos, los estudios observacionales parten de ALTA calidad:

a. Riesgo de sesgo.

b. Imprecisión: el IC95% comprende tanto beneficio como la posibilidad de no beneficio.

Referencias

- Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. N Engl J Med. 2006 Jun 8;354(23):2443–51; 2006.

Anexo 4. Evidencia que sustenta las recomendaciones

ABREVIATURAS METODOLÓGICAS

ABC: área bajo la curva.	n: número o tamaño de una muestra.
DM: diferencia de medias.	MA: metaanálisis
DME: diferencia de medias estandarizada.	NND: número necesario para dañar.
DMP: diferencia de medias ponderada.	NNT: número necesario para tratar.
DE: desvío estándar.	OR: <i>odds ratio</i> .
E: especificidad.	p: probabilidad (del estadístico).
EA: efectos adversos.	PC: pregunta clínica.
ECA: estudio clínico aleatorizado.	ROC: curva operador receptor.
HR: <i>hazard ratio</i> .	RR: riesgo relativo.
I ² : prueba estadística para evaluar heterogeneidad.	RRA: reducción del riesgo absoluto.
IC95%: intervalo de confianza del 95%.	RS-MA: revisión sistemática y metaanálisis.
LR+: likelihood ratio positivo.	S: sensibilidad.
LR-: likelihood ratio negativo.	

Prevención (2019)

ESTILO DE VIDA PARA PREVENCIÓN DEL DESARROLLO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL (HTA)

ACTIVIDAD FÍSICA

La realización de AF muy probablemente disminuye el riesgo de desarrollar HTA, de forma lineal e inversamente proporcional. En el año 2017 una RS-MA de Liu y col. (22 estudios de cohorte, n=330.222 y 67.698 casos incidentes de HTA), evaluaron AF para prevenir el desarrollo de HTA [31]. Encontraron una relación lineal e inversa entre el grado de AF y el desarrollo de HTA. Así, la realización de 150 minutos de AF recreativa por semana redujo un 6% IC95% 4% a 9%, el riesgo relativo de desarrollar HTA. Si bien las actividades fueron diversas, en líneas generales las sesiones de AF de los diferentes estudios nunca fueron menores a 30 minutos. Asimismo, en base a modelizaciones construidas por los autores, la realización de 300 minutos/semana de AF (es decir, el doble) reduciría el riesgo de desarrollar HTA en un 12% (IC95% 8% a 17%) y realizar 900 minutos/semana de AF lo reduciría un 33% (IC95% 22% a 42%). Al ajustar el modelo según el IMC de los participantes, los coeficientes del modelo fueron muy similares, lo cual implica que los beneficios de la AF se aplicarían a los individuos casi independientemente de su peso corporal. En realidad, a mayor peso corporal los autores encontraron que el beneficio de la AF para reducir el riesgo de desarrollo de HTA sería levemente menor (RR ajustado por IMC fue de 0,93), probablemente porque la obesidad es en sí misma un FR para desarrollar la enfermedad.

En el análisis de subgrupos no encontraron diferencias sustanciales entre sexos, edad (mayores o menores de 50 años), continente de procedencia de los individuos estudiados, consumo de alcohol, presencia de otras enfermedades crónicas, etc. En otras palabras, esto sugiere que los beneficios de la AF con la pauta recomendada pueden aplicarse a sujetos de diversas características y condiciones, lo cual es concordante con lo comunicado con otros meta-análisis respecto a la utilidad del ejercicio para prevenir el desarrollo de HTA [32,33]. *Calidad de evidencia moderada (parte de baja por estudio observacional y aumenta 1 punto por gradiente dosis respuesta).*

INGESTA DE SODIO

La mayor parte de la población mundial consume entre 3,0 y 6,0 gramos (g) de sodio por día (7,5 a 15,0 g de sal por día) [34,35]. Los estudios que relacionan la ingesta de sodio con los niveles de PA proceden de variadas fuentes: observaciones clínicas, experimentos con animales, investigaciones epidemiológicas, ensayos dietéticos, estudios transversales entre otros [36–39]. A nivel mundial en 2014, 1,65 millones de muertes anuales por causas cardiovasculares (IC95% 1,10 millones a 2,22 millones) se atribuyeron a la ingesta de sodio por encima del nivel de referencia [40]. Las Guías Alimentarias para la Población Argentina (GAPA), establecen que la meta de la ingesta de sal diaria en la población: menos de 5 g de sal utilizando como referencia informes técnicos de la OMS [41–44].

RS y estudios primarios:

La baja ingesta de sal podría reducir la PAS y la PAD en la población general con relación dosis-respuesta. Revisiones que estudiaron poblaciones diversas con niveles variables de ingesta de sal, encontraron relación entre el nivel de consumo de sodio y la PA, con relación dosis-respuesta ($p<0,001$ para la linealidad y $p=0,58$ para la no linealidad) [45,46]. Utilizando un modelo de regresión lineal, la reducción a 2,30 g de sodio por día se asoció con una reducción de PA de -3,82 mmHg (IC95% -3,08 a -4,55 mmHg) [40].

La cohorte internacional INTERSALT (1986; $n=10.079$) realizada en población general de 32 países, correlacionó niveles de sodio en orina de 24 horas con mediciones de la mediana de PA, a través del análisis de regresión lineal [47]. La excreción de sodio se relacionó positiva y significativamente con valores de PA y esta relación fue independiente del IMC, de la ingesta de alcohol y de potasio (coeficiente de regresión $b=0,0446$; $p<0,01$). Se estimó que una reducción de 100 mEq/día en el consumo de sodio disminuiría la PAS en -2,2 mmHg y la PAD en -0,1 mmHg, y que con una ingesta diaria de 100 mEq de sodio (equivalente a 2300 mg de sodio) el aumento promedio en la PA desde los 25 años hasta 55 años sería menor a 9,0 mmHg para la PAS y 4,5 mmHg para la PAD, por lo que, una dieta baja sodio no sólo tendría una influencia favorable sobre las cifras de PA promedio sino también en el cambio de la misma con la edad. *Calidad de evidencia baja (estudio observacional).*

En una RS-MA (12 estudios observacionales: 8 estudios de corte transversal y 4 de diseño en paralelo) una reducción en la ingesta de sal en 4,4 g/día (de 2,3 a 6,9 g/día) estimó una disminución de la PAS en -2,42 mmHg (IC95% -3,56 a -1,29 mmHg) y de la PAD en -1,00 mmHg (IC95% -1,85 a -0,15 mmHg) [48]. *Calidad de evidencia baja (estudio observacional).*

La disminución de la ingesta de sal muy probablemente reduzca la PAS y la PAD en la población general con relación dosis-respuesta. En una RS-MA de Cochrane (3 ECA) realizada con el objetivo de valorar el impacto del descenso del consumo de sal en la prevención de ECV, la reducción en la ingesta de sal (DM -2,0 g/día; IC95% -1,1 a -2,9 g/día) se asoció a una disminución de la PAS (DM -1,11 mmHg; IC95% -2,34 a 0,11 mmHg) y de la PAD (DM -0,80 mmHg; IC95% -1,37 a -0,23 mmHg) en personas normotensas [49]. *Calidad de evidencia moderada (riesgo de sesgo en la asignación y en el cegamiento de los observadores).*

La disminución del consumo de sal muy probablemente reduzca el riesgo de eventos cardiovasculares y la mortalidad global en normotensos. Respecto al efecto beneficioso de la reducción del consumo de sal en relación a la disminución de las cifras de PA en normotensos, en los estudios TOHP I ($n=744$ con seguimiento a 18 meses) y TOHP II ($n=2.382$ con seguimiento a 36-48 meses), el riesgo de un ECV (IAM, ACV, revascularización coronaria o muerte CV) fue 25% menor entre las personas del grupo con reducción de sodio en la dieta: RR 0,75 (IC95% 0,57 a 0,99, $p=0,04$) ajustado por edad, sexo y raza [50,51]. *Calidad de evidencia moderada (riesgo de sesgo de selección).*

Un MA Cochrane realizado por Taylor y col. que incluyó 7 ECA, no mostró disminución de eventos (RR 0,90; IC95% 0,58 a 1,40) [49,52]. Excluyendo uno de los ECA por tratarse de pacientes con diagnóstico de ICC y tratamiento diurético agresivo (furosemida y espironolactona) y meta analizando los 6 ensayos restantes, la disminución a 2g/día de sal (IC95% 1,1 a 2,9 g/día) fue: para mortalidad global (RR 0,90; IC95% 0,58 a 1,40) y para eventos cardiovasculares (RR 0,71; IC95% 0,42 a 1,20). Los mismos datos se analizaron en un nuevo MA que mostró una reducción significativa del 20% (RR 0,80; IC95% 0,64 a 0,99; $p<0,05$) en los eventos cardiovasculares y no significativa del 5 al 7% en la mortalidad por todas las causas [53]. *Calidad de evidencia moderada (imprecisión).*

Certeza GLOBAL de la evidencia MODERADA.

ALCOHOL

En el último siglo se identificó una relación entre el consumo crónico de alcohol y el aumento de la prevalencia de HTA y de los valores de PA independientemente de otros factores de riesgo para el desarrollo de HTA [54,55]. La mayoría de los estudios muestran un efecto hipertensivo del consumo crónico cuando se sobrepasa los 40 a 60 g de alcohol diarios (y que comienza a los 20 g/día). Un consumo bajo de alcohol no acarrearía aumento del RCV. Sin embargo, hay incertidumbre si un consumo bajo de alcohol es cardioprotector comparado con abstinencia (curva en forma de "J").

EFFECTO HIPERTENSIVO DEL CONSUMO MODERADO A ALTO DE ALCOHOL:

El consumo de riesgo y perjudicial de alcohol muy probablemente esté asociado con mayores valores de PAS y PAD en la población general comparado con no bebedores, con gradiente dosis respuesta. En la cohorte internacional INTERSALT ya mencionada (1994, n=9.681) luego de ajustar por IMC y excreción urinaria de sodio y potasio en 24 hs, los hombres que bebían entre 300 y 499 ml de alcohol por semana tuvieron valores de PAS y PAD promedio más alta que los no bebedores (2,7 mmHg y 1,6 mmHg respectivamente)[56]. En aquellos que bebían más de 500 ml de alcohol por semana estos valores fueron aún mayores en comparación con los no bebedores (4,6 y 3,0 mmHg respectivamente). En mujeres (con un consumo semanal de alcohol mayor a 300 ml) la PAS fue mayor, en promedio, en 3,9 mmHg. Este efecto ya se reporta por encima de 20 g/día [57]. Calidad de evidencia moderada (parte de certeza baja por estudio observacional; sube 1 punto por gradiente dosis respuesta).

Un menor consumo de alcohol muy probablemente esté asociado a menores valores de PAS y PAD en la población general con gradiente dosis respuesta. Una RS-MA de 6 estudios observacionales realizados en personas normotensas, mostró que la disminución en el consumo de alcohol se asoció con una reducción (dosis dependiente) de la mediana de la PAS (-3,56 mmHg; IC95% -2,51 a -4,61 mmHg) y de la PAD (-1,8 mmHg; IC95% -0,58 a -3,03 mmHg) [58]. Calidad de evidencia moderada (parte de certeza baja por estudio observacional; sube 1 punto por gradiente dosis respuesta).

Certeza GLOBAL de la evidencia MODERADA.

Efecto sobre la PA de un leve a moderado consumo de alcohol:**Hay incertidumbre acerca de si el consumo leve a moderado de alcohol reduce la PAS y PAD en la población general.** Los efectos del consumo leve a moderado de alcohol en la PA son controvertidos. Algunos estudios han reportado una asociación lineal entre el consumo de alcohol y las cifras de PA en hombres; otros sólo reportan un umbral por encima del cual hay asociación entre consumo y la incidencia de HTA (tanto en hombres como en mujeres), y otros muestran una asociación en forma de J o U entre las mujeres que sugieren un menor riesgo de desarrollo de HTA en quienes presentan un consumo leve a moderado respecto a las abstemias [54,59–63].

La evidencia es muy incierta sobre el efecto en la incidencia de HTA del consumo de alcohol <20 g/día en los hombres. Consumos >31 g/día, en cambio estarían asociados a mayor riesgo de desarrollar HTA comparado con no bebedores. Entre las mujeres, existe incertidumbre sobre la asociación del consumo de alcohol entre 11 y 30 g/día y el efecto sobre la TA, mientras que consumos >31 g/día estarían asociados levemente a mayor riesgo de desarrollo de HTA. Una RS-MA publicada por Briassoulis y col. (2012, 16 cohortes prospectivas) con 33.904 hombres y 193.752 mujeres, evaluó estratos de consumo diario de alcohol y el riesgo de desarrollar HTA, comparado con no bebedores [57]. Resultados:

En comparación con los no bebedores, los hombres con consumo de alcohol presentaron un riesgo de desarrollar HTA:

- para un consumo <10 g/día: RR 1,03 (IC95% 0,94 a 1,13). Calidad de evidencia muy baja (parte de certeza baja por estudio observacional; baja 1 punto por imprecisión).
- para un consumo de 11 a 20 g/día: RR 1,15 (IC95% 0,99 a 1,33; p=0,06). Calidad de evidencia muy baja (parte de certeza baja por estudio observacional; baja 1 punto por imprecisión).
- para un consumo de 31 a 40 g/día: RR 1,77 (IC95% 1,39 a 2,26; p<0,001). Calidad de evidencia baja (estudio observacional).
- para un consumo >50 g/día: RR 1,61 (IC95% 1,38 a 1,87; p<0,001). Calidad de evidencia baja (estudio observacional).

Entre las mujeres el consumo de alcohol comparado con no consumo se asoció a un riesgo de desarrollar HTA:

- para un consumo <10 g/día: RR 0,87 (IC95% 0,82 a 0,92; p<0,001). *Calidad de evidencia baja (estudios observacionales).*
- para un consumo de 11 a 20 g/día: RR 0,9 (IC95% 0,87 a 1,04; p=0,17). *Calidad de evidencia muy baja (parte de certeza baja por estudio observacional; baja 1 punto por imprecisión).*
- para un consumo de 21 a 30 g/día: RR 1,16 (IC95% 0,91 a 1,46; p=0,23). *Calidad de evidencia muy baja (parte de certeza baja por estudio observacional; baja 1 punto por imprecisión).*
- para un consumo de 31 a 40 g/día: RR 1,19 (IC95% 1,07 a 1,32; p=0,002). *Calidad de evidencia baja (estudios observacionales).*

Este aparente efecto cardioprotector del alcohol puede ser explicado por defectos metodológicos en la evidencia, identificándose muchas veces un sesgo hacia la publicación de estudios que identifican tal beneficio y tasas más altas de enfermedad preexistente en abstemios (causalidad inversa), lo que daría dar lugar a resultados relativamente peores en estudios comparativos con bebedores de alcohol [64,65].

Los portadores de la variable genética asociada al menor consumo de alcohol (portadores de alelo A de ADH1B rs 1229984), tuvieron una PAS significativamente más baja (-0,88 mmHg; IC95% -1,19 a -0,56) y menos riesgo de desarrollar HTA (OR 0,94; IC95% 0,91 a 0,98) [66].

Utilizando el método epidemiológico tradicional, existiría una asociación en forma de J o U para la PA. Sin embargo, mediante aleatorización mendeliana existiría una asociación lineal, continua y positiva con el valor de PAS. En 2019 se publicó una cohorte prospectiva, multicéntrica en China (n=512.715, media de edad 52; hombres 210.205) con 10 años de seguimiento, para el comportamiento de la PA y la ocurrencia de eventos cardiovasculares, por un lado, de acuerdo al nivel de consumo de alcohol autorreportado según el análisis epidemiológico tradicional y, por el otro, según predicción de ingesta para seis categorías de genotipo basándose en determinación de causalidad por aleatorización mendeliana [67]. 161.498 participantes, fueron genotipados para 2 variantes genéticas presentes en la población del este asiático: ALDH2-rs671 y ADH1Brs-1229984 que modifican el metabolismo del alcohol y se asocian a una menor la ingesta media de alcohol (principalmente ALDH2-rs671). En 17.874 de ellos, se determinaron pruebas bioquímicas. Estratificaron por áreas geográficas y predicción de ingesta según área (para las variables genéticas). El fundamento se basa en que el gen ALDH2-rs671 acetila lentamente el acetaldehído (primer metabolito de alcohol) el cual al acumularse genera malestar y rubor por lo que esta variable genética se asocia a bajo consumo de alcohol. El gen ADH1Brs-1229984 es una variante menos importante que metaboliza el alcohol a acetaldehído y que afecta en menor medida el consumo. Durante el seguimiento de 10 años, se realizaron 2 encuestas con mediciones antropométricas y tuvieron 8,6% de fallecimientos y pérdida de sólo el 0,9%. Según consumo reportado fueron clasificados en bebedor actual, no bebedor, bebedor ocasional y ex-bebedor. El bebedor ocasional fue estratificado según nivel de consumo. La incidencia de enfermedad cardiovascular fue linealizada por documento único de identidad con los registros hospitalarios. Analizaron por regresión lineal para PA y regresión de Cox para RR de ACV isquémico, ACV hemorrágico e IAM. El análisis epidemiológico tradicional fue ajustado por área, edad, educación, ingresos económicos y tabaquismo. Resultados: entre los hombres, como línea de base, 33% tomaba alcohol. En el análisis con el método epidemiológico tradicional en base al consumo de alcohol autoinformado hubo una asociación en forma de J o U para la PA. Los que reportaron un consumo aproximado a 100 g de alcohol/semana (1 o 2 bebidas estándar/día) tuvieron menor PA que los no bebedores o que los bebedores pesados (curva J). Por el contrario, la ingesta media de alcohol prevista por el genotipo (mediante aleatorización mendeliana), mostró una asociación lineal, continua y positiva con el valor de PAS (M: 4,3 mmHg; IC95% 3,7 a 4,9 mmHg por c/280 g/semana; p=0,0001). Entre las mujeres, el consumo de alcohol fue muy bajo (2%) y estas variables genéticas tuvieron poco efecto sobre la PA. La aleatorización mendeliana se propone como método para transformar una cohorte en un equivalente a ECA donde se asume que la aleatorización se realizó por distribución genética de alelos. Esta metodología plantea que sus resultados asumen categoría de causalidad para el resultado de la rama genética y las diferencias con la rama comparadora se asumen como presencia de confundidores o causalidad reversa precisamente en esa rama. Se apoya en la segunda ley de Mendel que enuncia que la herencia de un rasgo es independiente de los demás rasgos. *Calidad de evidencia baja (estudio observacional).*

Hay incertidumbre acerca de si el consumo leve a moderado de alcohol reduce ECVM y mortalidad cardiovascular en la población general. Una RS-MA concluye que el consumo de alcohol leve a moderado se asocia con un riesgo reducido de eventos cardiovasculares [68]. Los riesgos relativos ajustados agrupados para los bebedores de alcohol en comparación con los no bebedores fueron RR

0,75 (IC95% 0,70 a 0,80) para la mortalidad CV (21 estudios); RR 0,71 (IC95% 0,66 a 0,77) para incidencia de enfermedad coronaria (29 estudios), RR 0,75 (IC95% 0,68 a 0,81) para mortalidad por enfermedad coronaria (31 estudios); RR 0,98 (IC95% 0,91 a 1,06) para incidencia de ACV (17 estudios) y RR 1,06 (IC95% 0,91 a 1,23) para mortalidad por ACV (10 estudios). El análisis de dosis-respuesta reveló que el riesgo más bajo de mortalidad por cardiopatía coronaria se produjo con 1-2 bebidas al día (15 a 30 g de alcohol), pero para la mortalidad por ACV se produjo con ≤1 bebida por día. El análisis secundario de mortalidad por todas las causas mostró un menor riesgo para los bebedores en comparación con los no bebedores (RR 0,87; IC95% 0,83 a 0,92). Los resultados de este metaanálisis de 2011 están en línea con lo publicado en metaanálisis similares previos [69,70]. *Calidad de evidencia muy baja (riesgo de sesgo de reporte, inconsistencia e imprecisión).*

Existe incertidumbre si el consumo leve a moderado de alcohol se asocia con reducción de la mortalidad por todas las causas. Un MA de Global Burden of Disease (2016, 592 estudios prospectivos y retrospectivos) observó curva J significativa para IAM en hombres (RR 0,86; IC95% 0,80 a 0,96) y mujeres (RR 0,82; IC95% 0,72 a 0,95) y no significativa para ACV isquémico. La reducción de riesgo fue con un consumo promedio de 0,83 bebida estándar/día en hombres y 0,92 bebida estándar/día en mujeres. El efecto protector para cardiopatía isquémica fue compensado cuando se consideró el riesgo general asociado al consumo de alcohol para la salud: muertes atribuibles al alcohol (195 países y territorios): 2,8 millones (IC95% 2,4 a 3,3 millones), lo que representa en mujeres el 2,2% (IC95% 1,5 a 3,0%) y en hombres 6,8% (IC95% 5,8 a 8,0%) luego del ajuste por edad [71]. *Calidad de evidencia muy baja (parte de certeza baja por estudio observacional, baja 1 punto por inconsistencia).*

Existe incertidumbre sobre la relación entre el bajo consumo de alcohol y la mortalidad. Por Una RS-MA reciente que incluyó 87 estudios que mostraban la clásica curva en forma de J, los bebedores de bajo volumen (1,3 a 24,9 g de etanol/día) presentaron un riesgo de mortalidad reducido (RR 0,86; IC95% 0,83 a 0,90); los bebedores ocasionales (<1,3 g/día) tuvieron un riesgo de mortalidad similar (RR 0,84; IC95% 0,79 a 0,89) y los ex bebedores tuvieron riesgo elevado (RR 1,22; IC95% 1,14 a 1,31) respecto a los abstemios [72]. Después del ajuste por sesgos y en relación a las características de calidad del estudio, el riesgo de mortalidad para los bebedores de bajo volumen fue RR 0,97 (IC95% 0,88 a 1,07). Los análisis de los estudios de mayor calidad no encontraron un riesgo de mortalidad reducido para los bebedores de alcohol de bajo volumen. Las estimaciones de riesgo para los bebedores ocasionales fueron similares a las de los bebedores de bajo y mediano volumen. *Calidad de evidencia muy baja (estudios observacionales, imprecisión e inconsistencia).*

Tanto los estudios de mejor calidad metodológica como aquellos que toman en cuenta posibles factores de influencia no encuentran prácticamente riesgo si el nivel de consumo alcohólico es bajo [17].

Certeza GLOBAL de la evidencia MUY BAJA.

FACTORES PSICOSOCIALES: ESTRÉS, ANSIEDAD Y DEPRESIÓN.

Se ha propuesto que estrés psicosocial como FR independiente para la HTA, enfermedad coronaria y mortalidad CV [73-77]. El estrés agudo muy probablemente no sea un FR para la HTA. El estrés crónico sin respuesta adaptativa adecuada es una situación plausible de elevación sostenida de la PA. El estrés relacionado con el trabajo también se ha planteado como relacionado con la HTA [78-80]. Si bien las respuestas hemodinámicas en condiciones de estrés podrían influir en la progresión de la aterosclerosis y de la PA, esta relación es de baja confianza (calidad) [81-85].

El estrés podría aumentar el desarrollo de casos de HTA. La RS-MA de Liu y col. (2017) relacionó al estrés psicosocial con un mayor riesgo de HTA (OR 2,40; IC95% 1,65 a 3,49). A su vez los hipertensos tuvieron mayor incidencia de estrés psicosocial que los normotensos (OR 2,69 ; IC95% 2,32 a 3,11) [86]. *Calidad de evidencia baja (estudios observacionales).*

El “desequilibrio esfuerzo-recompensa” podría aumentar la presión arterial. La RS-MA de Eddy y col. (2017) (22 estudios, n=93.817) evaluó la relación entre “desequilibrio esfuerzo-recompensa” y desenlaces cardiovasculares intermedios: aumento de HTA ($r=0,26$, $p<0,001$; $n=1180$), aumento del espesor de la íntima media ($r=0,23$, $p<0,01$; $n=828$) y fibrinógeno ($r=0,13$, $p=0,03$; $n=4.315$) [77]. Para el rasgo de “exceso de compromiso” la relación con el aumento de HTA y el aumento del espesor de la íntima media fue de $r=0,24$ ($p=0,02$; $n=899$) y $r=0,19$, ($p=0,02$; $n=828$) respectivamente. *Calidad de evidencia baja (estudios observacionales).*

La ansiedad podría aumentar el desarrollo de casos de HTA. La RS-MA de Pan y col. (13 estudios transversales, $n=151.389$) relacionó la ansiedad con desarrollo de HTA (OR agrupado 1,18; IC95% 1,02 a 1,37; $p<0,001$; I²=84,9%) [87]. *Calidad de evidencia baja (estudios observacionales).*

Hay incertidumbre sobre si la ansiedad podría aumentar la ECV. Un MA (37 estudios prospectivos; n=1.565.699) con seguimiento variable (entre 1-24 años), sugiere que la ansiedad (trastorno de ansiedad o un aumento de los síntomas de ansiedad), se asocia con la incidencia de ECV medida con cociente de riesgos instantáneos (CRI) de 1,52 (IC95% 1,36 a 1,71), comparado con la ausencia de ansiedad en personas sin ECV al inicio del estudio [88]. Al ajustar por depresión o medicación psicotrópica, persiste el aumento de incidencia de ECV asociada a ansiedad (CRI 1,41; IC95% 1,26 a 1,57). El HR combinado para las personas con ansiedad para desarrollar ECV fue de 1,52 (IC95% 1,36 a 1,71). Después de tener en cuenta el sesgo de publicación, esta relación se atenuó a 1,41 (IC95% 1,26 a 1,57). *Calidad de evidencia muy baja (MA de estudios observacionales con sesgo de publicación).*

La depresión podría aumentar el desarrollo de HTA. Meng y col. presentaron un MA de cohortes prospectivas (9 estudios; n=22.367), con un período de seguimiento medio de 9,6 años que relacionó la depresión con aumento de incidencia de HTA: RR ajustado 1,42 (IC95% 1,09 a 1,86; p=0,009) [89]. *Calidad de evidencia baja (estudios observacionales).*

La depresión podría aumentar el desarrollo de enfermedad coronaria. Rugulies y col. publicaron en 2002 un MA (11 estudios de cohortes) que relacionó depresión con desarrollo de enfermedad coronaria en personas inicialmente sanas (OR 1,64; IC95% 1,29 a 2,08) [90]. *Calidad de evidencia baja (estudios observacionales).*

La depresión podría aumentar el desarrollo de enfermedad coronaria tanto en hombres como en mujeres. El estudio INTERHEART (n=11.119 casos con un primer IAM y 13.648 controles, de 52 países) sobre FRCV incluyó la depresión -entre otros factores psicosociales-. Evaluaron depresión como autoreporte y autoevaluación retrospectiva adaptando la versión abreviada del cuestionario CIDI (Composite International Diagnostic Interview) del DSM-IV [92]. La depresión se asoció con un mayor riesgo de la enfermedad coronaria en ambos sexos (RR 3,5 para las mujeres y RR 2,3 para los hombres) con OR global de 1,55 (IC95% 1,42 a 1,69), sin modificaciones luego del ajuste. El riesgo atribuible (RA) fue del 40% en mujeres y del 25% en hombres. *Calidad de evidencia baja (estudio observacional).*

Basado en el Copenhagen City Heart Study (CCHS), una cohorte aleatorizada prospectiva para enfermedad cardiovascular iniciada en 1976, Schnohr y col. realizaron un ranking de los FR vinculados a enfermedad coronaria [93]. El tercer examen (1991-1994) comprendió n=8.882 hombres y mujeres sin ECV. Los eventos se evaluaron hasta abril de 2013. Durante el seguimiento, se registraron 1.731 eventos coronarios no fatales y fatales. En los hombres, los FR más altos para la enfermedad coronaria fueron el agotamiento vital alto -como síntoma somático de depresión-, versus bajo: HR 2,36 (IC95% 1,70 a 3,26; p<0,001) y PAS (\geq 160 mmHg o uso de antihipertensivos comparado con PAS <120 mmHg) HR 2,07 (IC95% 1,48 a 2,88; p<0,001). En las mujeres, fumar era de mayor importancia (\geq 15 g de tabaco/día versus nunca fumador HR 1,74 (IC95% 1,43 a 2,11; p<0,001), seguido de agotamiento vital (alto versus bajo) HR 2,07 (IC95% 1,61 a 2,68; p<0,001). El agotamiento vital ocupó el primer lugar en mujeres y el cuarto en hombres por fracción atribuible de la población de 27,7% (IC95%, 18,6 a 36,7%; p<0,001) y 21,1% (IC95% 13 a 29,2%; p<0,001), respectivamente [93]. *Calidad de evidencia baja (estudio observacional).*

Certeza GLOBAL de la evidencia para factores psicosociales BAJA.

Diagnóstico (2019)

RASTREO

Todas las guías seleccionadas que comprenden el rastreo en sus alcances, recomiendan a favor de realizarlo. Task Force recomienda realizar tamizaje a partir de los 18 años con una periodicidad de al menos cada 3 a 5 años en edades entre los 18 a 39 años, con valores de PA menores a 130/85 mmHg y sin otros factores de riesgo para HTA. En mayores de 40 años o con valores limítrofes de PA (PAS 131-139 mmHg o PAD 86-89 mmHg) o ante presencia de factores de riesgo para desarrollar HTA, sugieren al menos un control anual [94-97].

ESC, Canadá y Multisociedades no especifican la edad a la cual comenzar el rastreo [26,98,99]. Canadá y Multisociedades tampoco especifican la periodicidad [26,99]. ESC lo divide según el valor de PA detectado: PA menor a 120/80 mmHg repetir como máximo cada 5 años; PA 120-129/80-84 mmHg controlar como máximo cada 3 años y ante 130-139/85-89 mmHg controlar anualmente o más frecuentemente si hay oportunidad [98]. De forma similar, NICE no especifica una edad para comenzar el tamizaje de HTA y plantea una periodicidad de al menos cada 5 años, aunque sugiere hacerlo más frecuentemente ante valores próximos a 140/90 mmHg [100]. Por su parte Colombia recomienda tamizaje y prevención de HTA a partir de los 35 años [101].

El rastreo de HTA en población general se apoya en los criterios de Frame y Carlson [94,102,103]. De acuerdo con estos postulados, el rastreo de una enfermedad está justificado cuando: 1) se trata de una causa común de morbimortalidad; 2) es detectable y tratable en la etapa presintomática; 3) las determinaciones para diagnosticarla son sencillas y eficaces; 4) el tratamiento temprano es mejor que el tratamiento en la etapa sintomática o de diagnóstico habitual; 5) el daño potencial de la intervención es menor que el del tratamiento no precoz. El rastreo de HTA cumple con los cinco criterios.

Existe una estrecha vinculación entre los valores de PA y la ocurrencia de ECVM: IAM, ACV o muerte. En base a la cohorte de Framingham, en menores de 50 años que no recibían medicación antihipertensiva, por cada 10 mmHg de incremento de la PAD se incrementaron los ECVM con un HR 1,34 (IC95% 1,18 a 1,51); al tiempo que para la PAS fue de HR 1,14 (IC95% 1,06 a 1,24). En el subgrupo de 50 a 59 años de edad, tanto la PAS como la PAD resultaron comparables para predecir eventos. Por su parte, en personas de mayor edad el predictor más fuerte del riesgo de ECVM fue la presión de pulso, es decir la resta entre la PAS y la PAD, esto es, a mayor presión de pulso mayor riesgo (HR 1,24; IC95% 1,16 a 1,33) [104]. *Calidad de evidencia alta.*

El rastreo de HTA muy probablemente siga siendo efectivo en personas de 65 o más años. En ancianos, el ECA canadiense del programa Cardiovascular Health Awareness Program (CHAP), aleatorizado en racimos ("cluster"), en personas de 65 o más años, evidenció que el rastreo de HTA durante 10 semanas, redujo las internaciones por insuficiencia cardiaca e IAM, pero no por ACV, respecto al cuidado habitual [105]. *Calidad de evidencia moderada (riesgo de sesgo de medición e información).*

Certeza GLOBAL de la evidencia ALTA.

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO

El MAPA presenta mayor precisión y es el método de referencia. Los tres métodos, TPAC, MDPA y MAPA, correlacionan adecuadamente con el desarrollo de HVI, eventos CV y muerte, existiendo ligeras diferencias entre ellos.

El diagnóstico en consultorio supera otros métodos en disponibilidad y menor costo. Los valores de PA resultan algo mayores en TPAC que en MDPA y en MAPA, en relación a su asociación con ECVM, lo que explica los distintos puntos de corte en sus valores. MDPA y múltiples controles en consultorio muy probablemente sean comparables. El tensiómetro automático validado presenta ventajas sobre el aneroide manual.

TPAC (múltiples mediciones) y MDPA muy probablemente sean similares para diagnóstico de HTA. Un subestudio del ensayo Multicentre Dietary Approaches to Stop Hypertension trial (n=321 adultos) evaluó MDPA vs TPAC durante 5 días de consultas clínicas con el objetivo de valorar la precisión de los métodos, con MAPA como referencia [106]. Tanto en HTA como en normotensos, los valores de PAS obtenidos con MDPA fueron muy similares a los de TPAC, pero con una desviación estándar menor (8 mmHg en HTA y 6 mmHg en normotensos para MDPA; y 8,9 mmHg HTA y 5,9 mmHg en normotensos con TPAC). Además, los participantes se mostraron muy conformes de llevar adelante el MDPA [106]. *Calidad de la evidencia moderada (riesgo de sesgo por pérdida de seguimiento).*

Una RS-MA (20 estudios; n=5.863) con media de edad 48,8 años y 57% mujeres, metaanalizaron sólo 10 estudios debido a la heterogeneidad y a que no todos emplearon instrumentos actualmente recomendados [107]. Tomando como patrón de referencia el umbral de PA de 135/85 mmHg por MAPA, los valores de 140/90 mmHg con la TPAC tuvieron una S=74,6% (IC95% 60,7% a 84,8%) y E=74,6% (IC95% 47,9% a 90,4%), mientras que el MDPA tuvo una S=85,7% (IC95% 78% a 91%) y una E=62,4% (IC95% 48% a 75%). Convirtiendo esto a LR, la TPAC tendría un LR+=2,94 y un LR-=0,34, mientras que el MDPA tendría un LR+=2,28 y un LR-=0,23, siendo similares para confirmar el diagnóstico o descartarlo. En un análisis de sensibilidad incluyendo TPAC solamente valores de PA cercanos o superiores a 140/90 mmHg se incrementó la S=85,6% (IC95% 81 a 89,2) mientras que bajó la E=45,9% (IC95% 33 a 59,3). *Calidad de la evidencia moderada (inconsistencia).*

TPAC y MDPA muy probablemente sean comparables para la predicción de ECVM, mortalidad y el seguimiento del tratamiento antihipertensivo. Una cohorte n=4.939 hipertensos bajo tratamiento (media de edad de $70 \pm 6,5$ años; 48,5% hombres) fue seguida por $3,2 \pm 0,5$ años, con TPAC y MDPA [108]. Al evaluar ECVM fatales y no fatales, por cada 1 mmHg de aumento de la PAS en MDPA se incrementaron estos de forma significativa (HR 1,02; IC95% 1,01 a 1,02) mientras que el mismo incremento en la TPAC mostró una tendencia en la misma dirección (HR 1,01; IC95% 1,00 a 1,01). Algo similar ocurrió con la presión de pulso (HR 1,02; IC95% 1,01 a 1,03 para MDPA y HR 1,01; IC95% 1,00 a 1,02 para TPAC); en cambio para la PAD, solo MDPA predijo eventos. De forma independiente los valores de PAS y PAD en TPAC y

en MDPA no predijeron mortalidad total ni cardiovascular. Un modelo de regresión logística mostró que **HTA oculta** tuvo un riesgo de ECV de HR 2,06 (IC95% 1,22 a 3,47), similar a lo observado en HTA no controlados (PA elevada en domicilio y consultorio: HR 1,96; IC95% 1,27 a 3,02) [108]. *Calidad de evidencia moderada (imprecisión para TPAC en PAS y PAD).*

MDPA y MAPA muy probablemente sean comparables tanto para diagnóstico como para seguimiento en hipertensos. Una RS incluyó 16 estudios en hipertensos con y sin tratamiento, y evaluó el rol de la MDPA tomando al MAPA como patrón de referencia [27]. No realizaron metaanálisis, debido a las variaciones entre definiciones y métodos entre los estudios. MDPA y MAPA mostraron coeficientes de correlación (r): 1. HTA no tratada: PAS $r=0,67$ a $0,88$, PAD $r=0,75$ a $0,76$; 2. Diagnóstico de HTA de guardapolvo blanco: PAS $r=0,67$ a $0,71$, PAD $r=0,75$ a $0,78$; 3. Seguimiento en tratados (tratados al menos entre el 27 y 50% de los participantes): PAS $r=0,72$; PAD $r=0,89$; 4. HTA resistente tratada con al menos 3 drogas: PAS $r=0,52$ y PAD $r=0,85$. Estos coeficientes muestran correlación entre MDPA y MAPA. *Calidad de la evidencia moderada (inconsistencia).*

TPAC, MDPA y MAPA serían comparables para predecir ECVM y mortalidad (con diferentes puntos de corte de PA según el método). La cohorte italiana PAMELA ($n=2.051$) con edades entre los 25 y 74 años, fue una muestra representativa de los habitantes de Monzón, Milán, Italia [109]. Se enrizaron personas con y sin diagnóstico de HTA, a los que se les realizó TPAC, MDPA y MAPA y fueron seguidos prospectivamente durante una media de 10,92 años. Según diferentes modelos multivariados para predecir la ocurrencia de eventos CV, todas las mediciones de PA predijeron la ocurrencia de los mismos, y las mediciones ambulatorias de PA (MDPA y MAPA) no fueron superiores a la TPAC para predecir la ocurrencia de muerte CV. Todas las mediciones de PA realizadas predijeron la ocurrencia de mortalidad CV y global ($p<0,001$). Esta correlación correspondió con valores de PA más altos en el consultorio, y con valores progresivamente más bajos en el hogar, promedio diurno, promedio 24 horas y promedio noche (estas últimas tres del MAPA) con todas diferencias significativas entre los valores relacionados con la mortalidad respecto a los sobrevivientes ($p=<0,001$). *Calidad de evidencia baja (estudio observacional).*

MDPA y MAPA correlacionan con valores más bajos de PAS y PAD que en consultorio (TPAC) para mortalidad CV y global. En dicha cohorte PAMELA: la **PAS** de los sobrevivientes presentaban valores promedio en consultorio de $131,6$ mmHg $\pm 20,1$, y más bajo en el hogar de $123,6$ mmHg $\pm 18,6$ y en el MAPA diurno de $124,8$ mmHg $\pm 12,2$; los que murieron de causa CV presentaban en promedio valores más elevados con todos los métodos ($p<0,001$): en consultorio $155,3$ mmHg $\pm 22,8$, en el hogar $145,0$ mmHg $\pm 18,7$ y MAPA diurno $134,7$ mmHg $\pm 13,7$ [109]. Asimismo, los valores que correlacionaron con mortalidad global fueron valores promedio en consultorio de $146,9$ mmHg $\pm 21,3$, en el hogar $138,3$ mmHg $\pm 19,1$ y MAPA diurna $130,6$ mmHg $\pm 13,2$ ($p<0,001$). De modo similar para **PAD** los sobrevivientes presentaban valores promedio más altos en consultorio $83,5$ mmHg $\pm 10,6$, que en el hogar $76,1$ mmHg $\pm 10,2$ o MAPA diurno $79,0$ mmHg $\pm 8,0$. Los valores PAD entre sobrevivientes respecto de quienes murieron por causas CV o total fueron: mortalidad CV: consultorio $89,0$ mmHg $\pm 11,1$, hogar $83,4$ mmHg $\pm 11,1$ y MAPA diurno $81,5$ mmHg $\pm 8,2$. De esta manera el HR no difirió entre los métodos [109]. *Calidad de evidencia baja (estudio observacional)*

Algunas consideraciones de la cohorte PAMELA: a) la mayoría de los participantes de la cohorte presentaban normotensión, a diferencia del resto de los estudios, que se centraron en personas con HTA; b) el incremento en el riesgo de eventos CV por cada 1 mmHg de aumento de la PA fue mucho mayor para las cifras de PA ambulatoria que para la PA en consultorio; y c) la adición del MAPA o de la MDPA a la TPAC mejoró la bondad de ajuste del modelo, lo cual sugiere que la PA ambulatoria agregaría información a la PA en consultorio [109].

Fagard y col. ($n=391$ con HTA) realizaron un estudio de cohorte en ancianos, a partir de un registro de pacientes, con media de 71 ± 9 años, 40% hombres, seguidos durante una media de 10,9 años (rango de 0,04 a 13) [110]. La relación entre los eventos CV y los valores de PAS no fue significativa para TPAC (HR 1,13; IC95% 0,88 a 1,45; $p=0,34$), pero si para MDPA (HR 1,32; IC95% 1,06 a 1,64; $p=0,01$), PA diurna en MAPA (HR 1,33; IC95% 1,07 a 1,64; $p<0,01$) y PA nocturna en MAPA (HR 1,42; IC95% 1,16 a 1,74; $p<0,001$). Algo similar ocurrió con la PAD no relacionándose la ocurrencia de eventos CV con los registros de TPAC (HR 1,04; IC95% 0,82 a 1,34; $p=0,73$), pero si con los registros por MDPA (HR 1,4; IC95% 1,14 a 1,72; $p=0,001$), PA nocturna en MAPA (HR 1,4; IC95% 1,12 a 1,75; $p<0,01$) y de manera marginal para PA diurna en MAPA (HR 1,26; IC95% 1,00 a 1,59; $p=0,05$). Factores que dificultan el análisis son la alta mortalidad global ($n=165$; 42,2%) y la mayoría de causa no cardiovascular ($n=96$; 58,2%) no relacionándose así con la PA. A su vez, el punto final del estudio ($n=86$ eventos cardiovasculares) fue combinado, no incluyendo mortalidad total sino solo mortalidad CV y no detallando la ocurrencia de cada uno de los eventos por separado. Por otra parte, el rango de seguimiento fue muy amplio, probablemente vinculado al menos en parte con la elevada mortalidad. En este estudio los pacientes con HTA de guardapolvo blanco tuvieron un pronóstico similar al de los normotensos [110]. *Calidad de evidencia muy baja (riesgo de sesgo por registro de pacientes y sesgo de reporte).*

TPAC y MAPA muy probablemente sean comparables para la correlación con HVI. Un estudio de corte transversal valoró si la TPAC tenía una precisión similar al MAPA para correlacionar HVI en HTA (n=90) [11]. Se les realizó TPAC con tensiómetros automáticos validados y posterior MAPA. Si bien los valores de PAS registrados en consultorio fueron superiores (140 ± 15 mmHg comparado con 136 ± 16 mmHg en MAPA, $p<0,002$), no hubo diferencia para la PAD: 88 ± 12 mmHg en consultorio versus 87 ± 11 mmHg en MAPA ($p=0,08$). Respecto a la correlación de los valores de PA con la masa ventricular izquierda, ambos métodos tuvieron correlación similar ($r=0,37$). *Calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo.*

TENSÍOMETROS

El tensiómetro automático validado muy probablemente sea superior al aneroide. Un ECA canadiense (n=555 con HTA) randomizado por conglomerados (“cluster”) a TPAC con método automático (rama intervención) o manual (rama control), con el objetivo de valorar la correlación de ambas, comparadas con MAPA. El grupo con tensiómetro automático mostró mayor correlación entre las mediciones de PA en consultorio y ambulatorio (con una diferencia en el coeficiente de correlación de 0,24 IC95% 0,12 a 0,36 en favor de los tensiómetros automáticos) [112]. *Calidad de evidencia moderada (riesgo de sesgo por aleatorización en racimos (cluster)).*

HTA DE GUARDAPOLVO BLANCO (Y EFECTO DE GUARDAPOLVO BLANCO) E HTA OCULTA

HTA DE GUARDAPOLVO BLANCO

La guía europea remarca que, si bien el término de HTA de guardapolvo blanco inicialmente señalaba cifras elevadas de PA en consultorio, pero con valores de normotensión ambulatoria, y que por tanto no recibían tratamiento, actualmente se habla también del “efecto de guardapolvo blanco” para señalar las diferencias de PA obtenidas en consultorio y en domicilio, independientemente de encontrarse o no medicado [98]. Describe que la prevalencia de HTA de guardapolvo blanco varía, alcanzando alrededor del 50% en algunas series de paciente mayores de 70 años. Esta entidad es más frecuente en mujeres, personas mayores y en no fumadores. Por otra parte, su prevalencia es muy baja entre: quienes ya presentan DOB, cuando la TPAC se realiza en múltiples ocasiones en diferentes días (por el fenómeno de regresión a la media), cuando el médico no se encuentra presente al momento de la toma de PA, y en sujetos con cifras muy elevadas de PA [98]. ESC puntualiza que el pronóstico de la HTA de guardapolvo blanco no es tan benigno como previamente se pensaba y para su confirmación emplear MDPA o MAPA [98]. Multisociedades mantiene una línea similar, recomendando un seguimiento más estrecho en estos casos, pero sin aclarar una periodicidad [99].

La HTA de guardapolvo blanco podría vincularse a mayor mortalidad CV y global comparado con los normotensos. Una cohorte basada en un registro de pacientes (n=63.910, 2004-2014 en España), media de edad de $58,4 \pm 14,2$ años, 58% sexo masculino, media de seguimiento de 4,7 años analizó la asociación entre la HTA sostenida, de guardapolvo blanco y oculta con la mortalidad CV y total [113]. La PAS/PAD en consultorio promedio fue de $147,9/86,7$ mmHg y la PAS/PAD ambulatoria promedio de 24 horas fue de $129,2/76,5$ mmHg. Acorde a los valores de PA en consultorio y al MAPA, los participantes fueron clasificados en: normotensos (comparador), hipertensos, HTA de guardapolvo blanco e HTA oculta. Los participantes con HTA oculta presentaron alto riesgo de mortalidad total (HR 2,83; IC95% 2,12 a 3,79; $p<0,001$); aquellos con HTA de guardapolvo blanco (HR 1,79; IC95% 1,38 a 2,32; $p<0,001$). Mientras que aquellos con HTA sostenida bajo tratamiento médico presentaron HR 0,81 (IC95% 0,62 a 1,07; $p=0,13$) para mortalidad global. Si bien es posible que quienes presentaban HTA de guardapolvo blanco hayan evolucionado a HTA clínica y permanecido sin tratamiento durante un lapso de tiempo considerable, esta observación alerta respecto a la creencia de la inocuidad de la HTA de guardapolvo blanco. *Calidad de evidencia alta (Para pronóstico, los estudios observacionales parten de calidad de evidencia alta)*

HTA OCULTA

La prevalencia de HTA oculta, podría llegar hasta el 15% entre los normotensos en consultorio e incluso mayor proporción, dependiendo del subgrupo estudiado. Es más frecuente entre personas jóvenes, varones, tabaquistas, aquellos con alto nivel de AF, con mayor consumo de alcohol, marcada ansiedad y trabajos estresantes. Además, podría ser mayor en personas con obesidad, ERC, historia familiar de HTA, y en aquellos que presentan cifras límitrofes de PA en consultorio. [98,113].

FACTORES DE RIESGO (FR) PARA HTA

El peso corporal presenta relación lineal con el desarrollo de HTA. Una cohorte prospectiva (n=4.920 hombres normotensos) con una media de 14,5 años de seguimiento, encontró que incluso entre los participantes con peso normal (IMC menor a 25 Kg/m²), valores mayores de IMC se asociaron a mayor riesgo de desarrollar la enfermedad [114]. Comparado con los pacientes del quintil más bajo de peso (IMC menor a 22,4) aquellos con IMC de 22,4 a 23,6 tuvieron mayor riesgo de desarrollar HTA (RR 1,2; IC95% 1,09 a 1,32), aquellos con IMC de 23,7 a 24,7 fue RR 1,32 (IC95% 1,19 a 1,34), mientras que con IMC mayor a 24,8 tuvieron un RR 1,56 a 1,85 (IC95% 1,42 a 2,03) [114]. *Calidad de evidencia alta (Para pronóstico, los estudios observacionales parten de calidad de evidencia alta)*

Los diversos estudios han empleado diferentes estimadores de obesidad: IMC, perímetro abdominal o peso corporal, entre los más empleados [114-120].

La historia de HTA en familiares de 1º grado incrementa el riesgo de desarrollar HTA. Todas las cohortes que evaluaron este factor encontraron consistentemente que poseer algún familiar de primer grado con HTA incrementa el riesgo de desarrollar la misma [116,117,120]. Diferentes cohortes han estimado un HR de 1,20 a 1,26 (IC95% 1,04 a 1,39) para esta asociación. Una de las cohortes encontró que poseer ambos padres hipertensos multiplica el riesgo de desarrollarla, comparado con aquellos que sólo tuvieron a uno de ellos [117].

El uso crónico de corticoides o AINE (entre otros) se asocia a aumento del desarrollo de HTA o con la dificultad para controlarla. Si bien son múltiples los fármacos y drogas lícitas e ilícitas que pueden causar HTA o dificultar el control de la PA, los AINE y corticoesteroides suelen ser los principales y su uso crónico no suele ser referido espontáneamente por el paciente [121,122].

La ERC es FR para desarrollar HTA (y viceversa). La nefroesclerosis (nefropatía asociada principalmente a la HTA) es la segunda causa de ingreso a diálisis crónica en nuestro país y representa el 32% de los casos [123]. Por otra parte, quienes presentan ERC no debida a hipertensión presentan un riesgo incrementado de desarrollar HTA, debido a dificultades en el manejo del sodio, la volemia y las resistencias vasculares periféricas [124]. Por ello representan un subgrupo que requiere medir la PA con mayor periodicidad.

La Diabetes Mellitus se asocia a HTA. Se ha discutido si la diabetes representa un FR para desarrollar HTA, o son entidades que comparten FR. Independientemente de ello, la prevalencia de HTA entre quienes presentan diabetes es superior a la población general, por lo cual el tamizaje se propone con mayor frecuencia [125]. La prevalencia de HTA en adultos con diabetes es aproximadamente del 80%, y es al menos el doble de frecuente en personas con DM2, comparado con personas de la misma edad sin DM2 [126-128]. La coexistencia de HTA y diabetes aumenta notablemente el riesgo de desarrollar enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, ACV y mortalidad por ECV [129]. Adicionalmente, puede aumentar el riesgo de enfermedad microvascular, como nefropatía o retinopatía [128,130].

RASTREO DE HTA: EDAD Y FRECUENCIA

PREVALENCIA DE HTA EN ADULTOS EN ARGENTINA

En Argentina, según datos de la 4º Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (ENFR 2018) se estima una prevalencia combinada de HTA (autoreporte con tratamiento farmacológico y mediciones objetivas) en personas de 18 años y más del 46,6% [4].

La Sociedad Argentina de Cardiología realizó en el país, dos estudios de corte transversal: RENATA (REgistro NAcional de hiperTensión Arterial) 1 y 2 en los años 2008/9 y 2015/16 respectivamente [9,131]. Los objetivos fueron establecer la prevalencia de HTA en mayores de 18 años de diferentes ciudades de nuestro país, evaluar la proporción de hipertensos que conocían el diagnóstico, qué porcentaje de éstos se encontraban tratados con fármacos antihipertensivos y la proporción de éstos que se encontraban adecuadamente controlados. Ambos estudios contaron con mediciones objetivas de la PA mediante tensiómetros validados en la totalidad de la muestra. En RENATA 1 (n=4.006, edad promedio de 43,7 ± 17 años) la prevalencia de HTA fue 33,5% (IC95% 31,9 a 34,9), con predominio masculino (41,7% vs 25,7; p<0,001) [131]. Entre los hipertensos, el 37,2% desconocía su condición. Reportaron recibir tratamiento farmacológico el 56% de los encuestados hipertensos, pero el porcentaje de control efectivo (pacientes tratados y controlados/total de hipertensos) fue sólo del 26,5%, siendo la situación más desfavorable en los hombres (19,8% vs 36,8%; p<0,01).

En el RENATA 2 los resultados no fueron muy diferentes, aunque se relevó un mayor número de variables y se incrementó el tamaño muestral ($n=5.931$) con una representatividad mayor del territorio nacional [9]. La prevalencia de HTA en la población adulta fue del 36,3% (IC95% 35,1 a 37,6) y mayor en hombres (43,7% vs 30,4%; $p<0,0001$) similar al registro previo. La prevalencia aumentó con la edad en ambos sexos, pasando del 12,2% en menores de 35 años alcanzando el 77,4% en 65 años o más. En relación con el total de hipertensos, el 38,8% desconocía su condición mientras que solo el 55,5% recibía tratamiento y el porcentaje de control efectivo fue de 24,2%, siendo más elevado en las mujeres (33,0% vs 16,6%; $p<0,0001$). El 73,4% de los hipertensos tratados recibían monoterapia y en un modelo ajustado por sexo y edad, el mayor nivel educativo se asoció con una prevalencia menor HTA, siendo independiente de la existencia de cobertura.

El Estudio CESCAS es una cohorte poblacional prospectiva realizada en tres países del Cono Sur [19]. En Argentina, se realizó en 2 ciudades: San Carlos de Bariloche (Río Negro) y Marcos Paz (Buenos Aires). Incluye a 3.990 adultos entre 35 y 74 años, a los que se les realizó un cuestionario y se les registró la PA siguiendo un protocolo estandarizado, con tensiómetros oscilométricos validados. La prevalencia de HTA fue del 44,2% (IC95% 42,3 a 46,0), similar a la reportada por la ENFR para ese grupo etario, aunque solo el 54,7% conocía su condición de hipertenso. El 75% declaró recibir tratamiento para esta condición, pero solo el 34,9% de ellos se encontraba con sus cifras de PA adecuadamente controlada. Al final del día, solo 1 de cada 5 personas hipertensas se encontraban adecuadamente controladas.

EDAD, INCIDENCIA DE HTA Y FRECUENCIA DE RASTREO

El impacto de las cifras elevadas de PA en las muertes CV es similar en términos relativos en personas de 40 a 89 años; sin embargo, en términos absolutos esto adquiere mayor relevancia a medida que aumenta la franja etaria analizada [132]. Debido a esto las GPC y sociedades científicas recomiendan una mayor frecuencia de toma de PA a medida que la edad aumenta [26,99–101].

Task Force recomienda el tamizaje a partir de los 18 años: cada 3 a 5 años en menores 40 años, sin FR para HTA y con PA menores a 130/85 mmHg [94]. En personas de 40 o más años o con FR para HTA recomiendan una periodicidad anual [94]. NICE recomienda realizar tamizaje en adultos al menos cada 5 años, o más frecuentemente ante valores cercanos al diagnóstico [100]. Canadá no especifica un punto de corte de edad a partir del cual debería o no realizarse rastreo de HTA [26,99,133–135]. Colombia recomienda realizar tamizaje en personas con al menos un FR para HTA o a partir de los 35 años de edad [101].

La edad es un FR de desarrollo de HTA. Colombia incluye estudios que muestran incrementos del riesgo de HTA por cada 10 años, con rango de OR de 1,09 a 1,73 [115–120,136].

La detección de HTA se relaciona con el tiempo de seguimiento. Task Force aporta la tasa de incidencia de HTA (media ponderada) para rastreo en pacientes evaluados por sospecha de HTA, pero sin diagnóstico de la enfermedad. Así, al cabo de un año cabría esperar 2,5% de nuevos individuos a los que se les diagnosticó HTA (rango 2,5 a 4,4); a los 2 años 7,7% (rango 1,2 a 12,3); a los 3 años 14,2% (rango 6,6 a 24,9); a los 4 años 12,4% (rango 2,1 a 23,7) y a los 5 años 13,8% (2,1 a 28,4) [94]. En cambio, en adultos de 18 a 39 años sin FR cabría esperar una menor tasa de nuevos HTA (1% a 6% a los 2 años de seguimiento). Esto respalda la recomendación de realizar la medición con mayor frecuencia a mayor edad, o ante factores de riesgo. *Calidad de evidencia alta.*

Realizar el diagnóstico (y tratamiento) de la HTA en mayores de 80 años reduce los ECVM y mortalidad global incluso a corto plazo. El ECA HYVET ($n=3.845$; media de edad $83,5 \pm 3,2$ años y media de PAS mayor a 160 mmHg, con tomas de PA de pie luego de permanecer de pie por 2 minutos, tanto previo a la asignación, como en los controles ulteriores) aleatorizados a indapamida con eventual adición de perindopril o placebo, encontró que el tratamiento antihipertensivo redujo los ECVM al cabo de 2 años: reducción del 30% en la tasa de ACV fatal y no fatal (HR 0,7; IC95% 0,49 a 1,01), 39% de reducción en la tasa de ACV fatal (HR 0,61; IC95% 0,38 a 0,99), 21% en la reducción de mortalidad por cualquier causa (HR 0,79; IC95% 0,65 a 0,95) y 64% de reducción en la tasa de insuficiencia cardíaca (HR 0,36; IC95% 0,22 a 0,581) [137]. La reducción de la mortalidad de causa CV fue marginal (HR 0,77; IC95% 0,6 a 1,01). No hubo un incremento de EA en el grupo de tratamiento farmacológico. Se trata de una subpoblación que suele ser particularmente heterogénea, con un número considerable de individuos frágiles y vulnerables a los EA del tratamiento farmacológico (ver apartado de diagnóstico y metas, y Anexo de toma de PA) [137]. *Calidad de evidencia moderada por imprecisión.*

Puntos de corte para el diagnóstico y metas de tratamiento (2019)

Las GPC seleccionadas utilizan como punto de corte para diagnóstico de HTA cifras iguales o mayores a 140/90 mmHg, a excepción de Multisociedades, que define HTA (estadío I) como cifras de PA de 130-139/80-89 mmHg, e HTA estadío II como una PA mayor a 140/90 mmHg [99].

Hasta la publicación de la IV Declaración Conjunta del Comité Nacional para la detección, evaluación y tratamiento de la Hipertensión Arterial, conocido como JNC IV por su sigla en inglés del “*Joint National Committee*”, en el año 1988 los puntos de corte para diagnóstico de HTA eran cifras $\geq 160/90$ mmHg [138]. En 1993, el JNC V propuso los valores $\geq 140/90$ mmHg en adultos, lo cual ha sido universalmente aceptado y son los parámetros que se han utilizado hasta la actualidad [139]. En 2017 la guía Multisociedades bajó su punto de corte tanto de diagnóstico como metas a $\geq 130/80$ mmHg fundamentados en estudios y MA recientes, donde el mayor peso lo da el ECA SPRINT [99,140].

Metas intensivas (PAS menor a 120 mmHg) muy probablemente presenten un balance estrecho entre beneficios y riesgos. El ECA SPRINT ($n=9.361$ de alto RCVG, en 102 centros de EE.UU.), concluyó que la rama de tratamiento intensivo con PAS menor a 120 mmHg, redujo significativamente su punto final primario respecto al grupo control (HR 0,75; IC95% 0,64 a 0,89; $p<0,001$) [140]. Sin embargo, este estudio ha recibido diferentes cuestionamientos: 1. Técnica de medición de PA: la metodología empleada para medir la TA (mediciones con tensiómetros automáticos en una habitación, aislados sin la presencia de personal de salud) difiere sustancialmente de la utilizada en la práctica cotidiana. La complejidad de reproducir este método en la práctica diaria reduciría la validez externa de los hallazgos. Así, algunos expertos han sugerido que, si a los pacientes enrolados en el estudio SPRINT se les hubiera medido la PA de forma habitual, hubiesen tenido cifras tensionales 10 a 15 mmHg mayores. 2. Criterios de exclusión. No participaron personas con: diabetes, ACV previo, ECV establecida, proteinuria moderada o mayor, poliquistosis renal, causas secundarias de HTA, síntomas de insuficiencia cardíaca en los últimos 6 meses o deterioro de la FE menor a 35%, y pacientes “poco adherentes al tratamiento farmacológico”. Este es otro elemento que limita la validez externa del estudio. 3. Finalización prematura: planificado a 5 años, se detuvo a los 3,26, lo cual podría sobreestimar beneficios de la intervención estudiada e incrementar el riesgo de que las diferencias encontradas obedezcan al azar, máxime cuando la tasa de pérdida de seguimiento fue elevada (alrededor de 5% en cada grupo). 4. La reducción de eventos obtenida con el tratamiento intensivo (punto final primario) fue significativa, pero fue obtenida a expensas de reducción de la IC (HR 0,62; IC95% 0,45 a 0,84; $p=0,002$) y la mortalidad CV (HR 0,57; IC95% 0,38 a 0,85; $p=0,005$). El tratamiento intensivo fue impreciso para ACV (HR 0,89; IC95% 0,63 a 1,25; $p=0,5$), y no redujo síndromes coronarios agudos o IAM (HR 1,00; IC95% 0,64 a 1,55; $p=0,99$). La reducción en la insuficiencia cardiaca debe interpretarse a la luz de que los participantes del grupo intensivo recibieron diuréticos en el 67%, mientras que sólo 42,9% de los pacientes del tratamiento habitual lo hicieron (Tabla S2 del Apéndice). El análisis de la reducción de la mortalidad puede resultar un poco más complejo. En la Tabla S3 del Apéndice los autores aclaran que 71 de las 365 muertes (19,5%) no fueron clasificadas, y las reportaron los autores como “indeterminadas”. Además, la reducción absoluta de riesgo de muerte en el estudio fue de 0,6% para mortalidad CV y de 1,17% para mortalidad total. En otras palabras, el tratamiento intensivo redujo casi el doble del riesgo de mortalidad total respecto del riesgo de mortalidad CV (NNT=168 pacientes durante 3,26 años para reducir una muerte de origen CV) [140]. *Calidad de evidencia moderada (riesgo de sesgo por ECA abierto, detención prematura del mismo y sesgo de selección [“allocation concealment”]).*

Seguridad: en el SPRINT no hubo diferencias en la ocurrencia de EA entre los grupos. Sin embargo, la tasa de EA serios fue de 37,1% y 38,3% en el grupo control e intervención, respectivamente, lo cual constituye una tasa muy elevada de complicaciones asociada al tratamiento farmacológico. Sin embargo, dentro de estos EA serios se incluyeron cualquier suceso juzgado por los investigadores como riesgoso para los participantes. En su Tabla S5 enumera los EA serios posibles o definitivamente relacionados con la intervención: aquí la proporción fue de 4,7% en el grupo intensivo y 2,5% en el grupo control. Todos los EA resultaron estadísticamente más frecuentes en el grupo de tratamiento agresivo, a excepción de la bradicardia y las caídas en general (aunque las caídas que requirieron consulta a guardia o internación si lo fueron) y la intervención presentó NND=19,2 para EA que requirieron consulta a guardia o internación. Esto quiere decir que de acuerdo a los datos del estudio SPRINT, por cada 19 pacientes tratados buscando como objetivo terapéutico una PAS menor a 120 mmHg es esperable que 1 deba concurrir a guardia o sea hospitalizado a causa de EA serios vinculados a la medicación [140]. *Calidad de evidencia alta (sube por magnitud del efecto: duplica EA).*

En base a lo expuesto consideramos que, con la evidencia disponible hasta el momento, el balance entre beneficios y riesgos potenciales no respalda modificar el punto de corte diagnóstico de HTA de 140/90 mmHg, al tiempo que se refuerza la necesidad de ser lo más riguroso posible en la técnica de toma de PA (ver apéndice correspondiente).

A raíz de las críticas y controversias que despertó el estudio SPRINT, Salim Yusuf publicó en el año 2016 una editorial [141]. Allí compara al SPRINT con otro que él mismo llevó adelante, HOPE-3 [142]. Además, en este documento incluyó en la comparación otros 3 estudios, ADVANCE [143], ACCORD [144] y SPS 3 [143],[144],[145]. Yusuf planteó que entre los aspectos fundamentales que diferencian a SPRINT del resto de estos estudios se encuentran 4 puntos importantes: a) la técnica de la toma de PA; b) la detención prematura del estudio; c) las diferencias en la proporción de empleo de diuréticos entre los grupos; y d) el importante porcentaje de pacientes (87%) asintomáticos en la rama de tratamiento habitual a los que se les redujo la dosis de antihipertensivos, para mantener los valores de PA buscados.

En base a este planteo, y a las similitudes y diferencias de los estudios antes mencionados, decidimos metaanalizar los mismos para ponderar los beneficios y riesgos potenciales de una búsqueda de metas intensivas de TA.

El estudio ADVANCE [143,145] fue excluido de este análisis, ya que el promedio de PA de los pacientes al ingreso del estudio fue de 145/81 mmHg, y la reducción alcanzada en el grupo intervención fue en promedio de 5,6/2,2 mmHg en la PAS/PAD respectivamente.

Se incluyeron los siguientes ECA:

- HOPE-3 [142] (n=12.075) fue un estudio que incluyó participantes con RCV intermedio y sin ECV conocida, y los aleatorizó a dosis fija de candesartán/hidroclorotiazida (HCTZ) o placebo [142]. La PA promedio al ingreso fue 138/82 mmHg, y al cabo de 5,4 años el grupo intervención tuvo en promedio una PA 6 ± 13 mmHg menor que el grupo control. Los resultados del estudio fueron negativos, ya que no se evidenciaron beneficios en los puntos finales primarios o secundarios con la intervención. Sin embargo, un análisis de subgrupos preespecificado con los pacientes del tercio más alto de PA (PAS >143 mmHg) sí mostró beneficios en la reducción de ECVM.

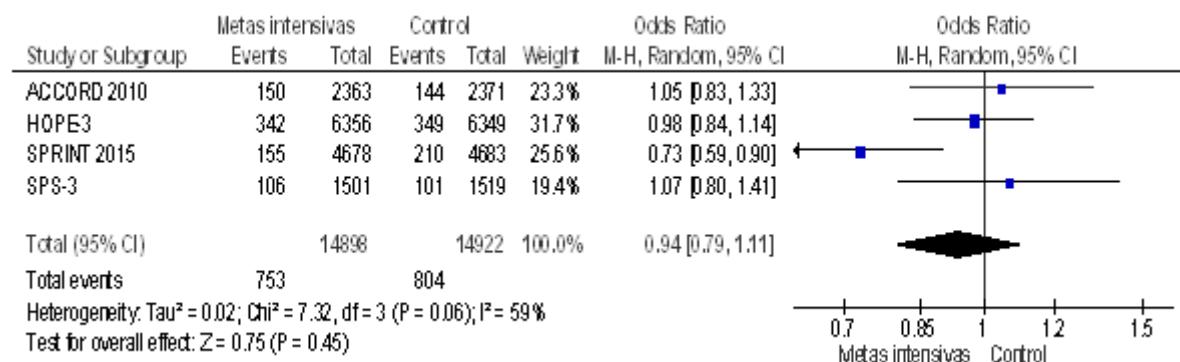
- ACCORD [144](n=4.733 diabetes mellitus 2) aleatorizó a una rama con PA objetivo <120 mmHg, y otra con PA objetivo <140 mmHg [144]. El promedio de PA al ingreso fue 139/76 mmHg, y al cabo de 4,7 años la PA en la rama intervención (tratamiento intensivo) había disminuido en promedio 14,2/6,1 mmHg. El estudio fue también negativo en su punto final primario, pero el tratamiento intensivo redujo la incidencia de ACV total y no fatal.

- SPS 3 [144,145] (n=3.020 con ACV lacunar reciente), aleatorizó a dos metas de control de PA: 130-139 mmHg comparado con <130 mmHg [144,145]. Al cabo de un año la PAS de la rama de tratamiento más intensivo fue en promedio 127 mmHg y la del grupo control 138 mmHg. Este estudio tampoco encontró diferencias en los puntos finales primarios o secundarios, pero la rama de tratamiento intensivo presentó estadísticamente menor ACV hemorrágico.

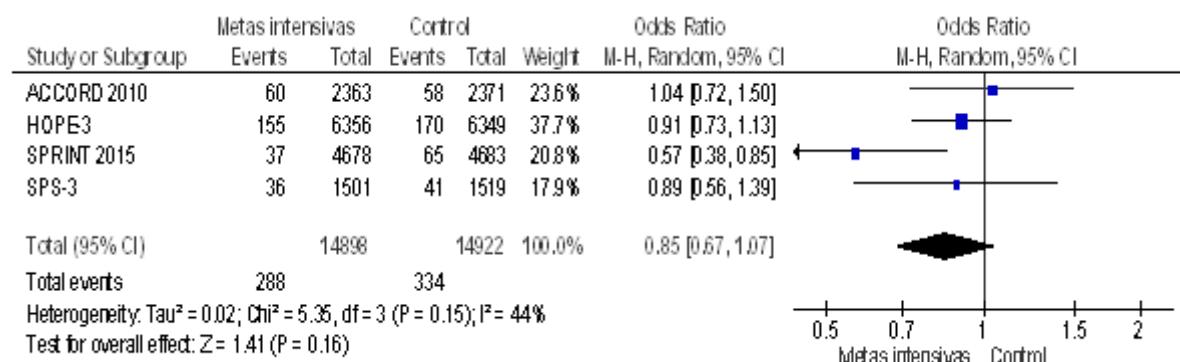
Analizados globalmente los 4 estudios (SPRINT, HOPE-3, ACCORD y SPS 3) tuvieron un OR 0,94 IC95% 0,80 a 1,10 para mortalidad total y OR 0,85 (IC95% 0,68 a 1,07) para mortalidad CV. En cambio al analizar los ECVM (ACV/AIT, IAM y síndromes coronarios agudos en su conjunto) el tratamiento intensivo redujo la ocurrencia de los mismos: OR 0,82 (IC95% 0,74 a 0,91). Sin embargo, al analizar los EA graves (definidos según el protocolo de cada estudio) el tratamiento intensivo aumentó los mismos: OR 1,98 (IC95% 1,59 a 2,46). No hubo un claro aumento de la insuficiencia renal: OR 1,65(IC95% 0,94 a 2,89), pero sí se incrementaron las caídas y los síncopes: OR 2,39 (IC95% 1,56 a 3,67). Por tanto consideramos que existiría un margen muy estrecho entre el beneficio potencial del tratamiento intensivo y las posibles complicaciones por esto acaecidas.

Metas más estrictas (cercanas a 130 mmHg), muy probablemente reduzcan más ECVM respecto a metas estándar, con buen balance respecto a EA. En nuestro propio MA encontramos que si bien metas más intensivas de PA que las habituales (objetivo promedio de PAS 130 mmHg) no reducirían la mortalidad total y cardiovascular, si tendrían beneficios en la reducción de eventos cardio y cerebrovasculares, al tiempo que tendrían menos EA que los reportados en el ECA SPRINT.

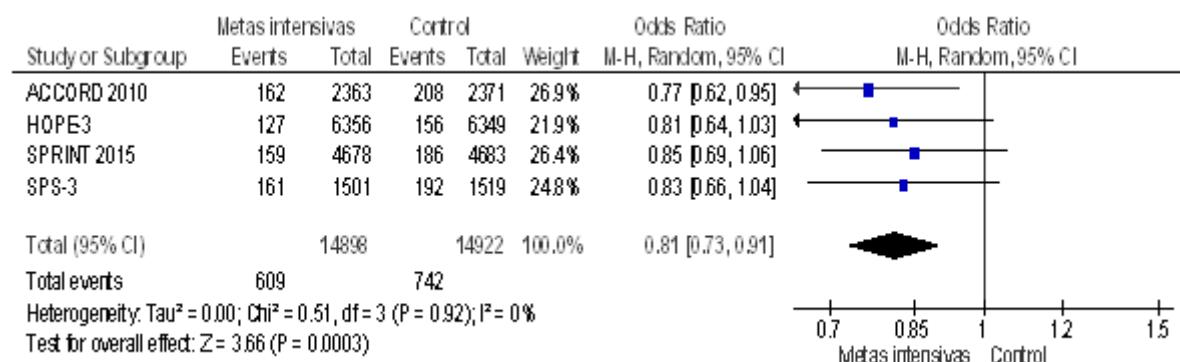
MORTALIDAD TOTAL:



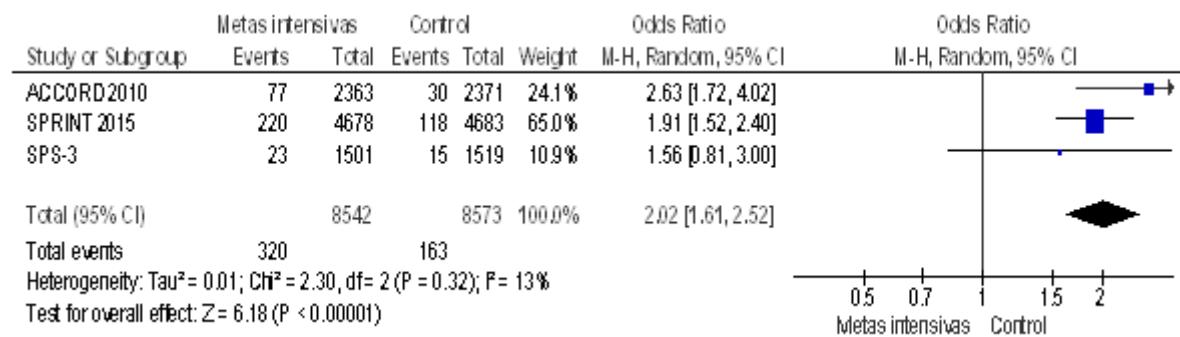
MORTALIDAD CARDIOVASCULAR:



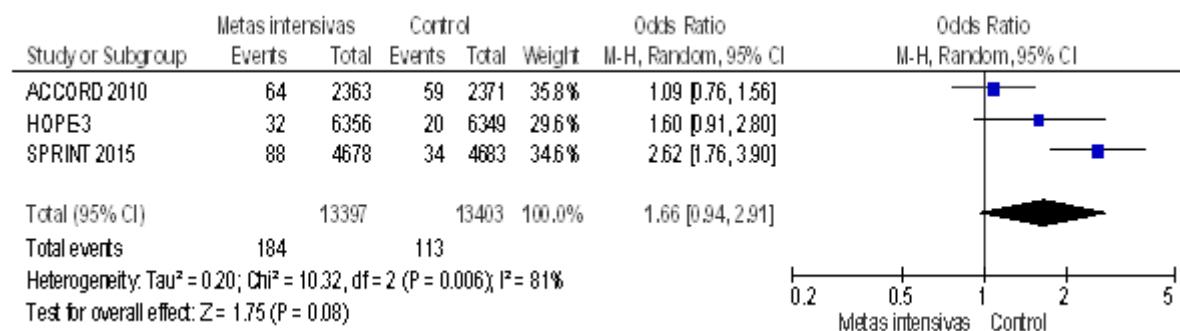
REDUCCIÓN DE EVENTOS CARDIOVASCULARES (IAM, ANGINA INESTABLE, ACV Y AIT)



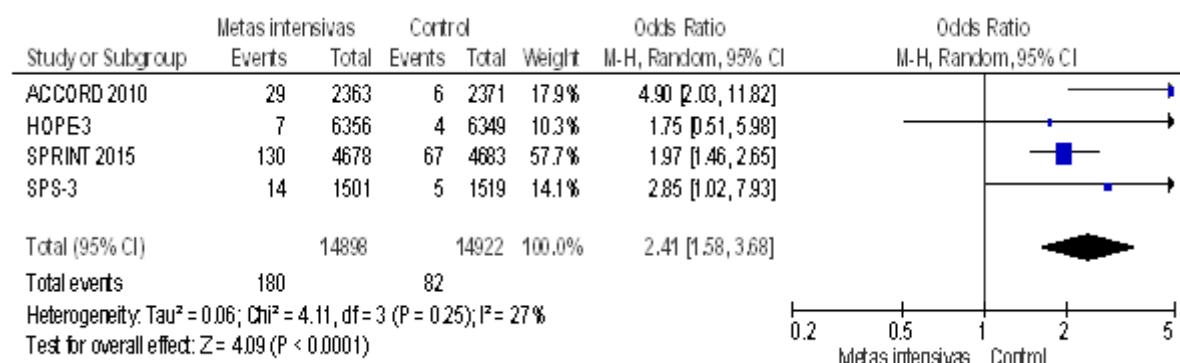
EFEKTOS ADVERSOS GRAVES



INSUFICIENCIA RENAL AGUDA



CAÍDAS Y SÍNCOPE



Debido al incremento en la tasa de EA, se recomienda individualizar qué pacientes podrían beneficiarse de esta estrategia. *Calidad de evidencia moderada (sesgo de publicación).*

Un reciente MA (11 estudios entre 1995-2013, n=47.872 y seguimiento medio de 4 años) media de edad de $65,2 \pm 9,5$ años, encontró que la valoración de FR concomitantes puede contribuir al manejo de las personas con HTA [146]. *Calidad de evidencia baja (riesgo de sesgo y sesgo de publicación).*

En mayores de 80 años, metas de PAS menores a 150 mmHg reducen a corto plazo los ACV, mortalidad, insuficiencia cardiaca y los ECVM en conjunto. Los ancianos mayores de 80 años, habitualmente están subrepresentados (o no incluidos) en la mayoría de los ECA. El ECA HYVET (n=3.845) en mayores de 80 años (promedio de edad de $83,6 \pm 3,2$ años) con PAS mayor a 160 mmHg sentados y de pie[137]. Fueron aleatorizados a tratamiento farmacológico o placebo, siendo las metas del grupo intervención una PA menor a 150/80 mmHg. Al cabo de un promedio de 1,8 años la rama intervención presentó menos ACV fatal (HR 0,61; IC95% 0,38 a 0,99; p=0,046), muerte total (HR 0,79; IC95% 0,65 a 0,95; p=0,02), insuficiencia cardiaca (HR 0,36; IC95% 0,22 a 0,58; p<0,001) y ECVM (HR 0,66; IC95% 0,53 a 0,82; p<0,001) comparado con la rama placebo. Asimismo, la rama intervención presentó una tendencia a menor mortalidad CV (HR 0,77; IC95% 0,6 a 1,01; p=0,06). *Calidad de evidencia alta para meta de PAS 150 mmHg.*

En el ECA SPRINT [140], el 28,2% de los participantes fueron mayores a 75 años (media de edad $79,8 \pm 4,1$). Si bien los autores realizaron un análisis de subgrupos, de acuerdo al cual los pacientes más viejos también se beneficiarían con metas intensivas, no discriminaron la ocurrencia de EA de acuerdo a la edad, siendo una población particularmente susceptible a ellos.

Además, en esta población resulta de interés descartar la presencia de pseudohipertensión. Se entiende por pseudohipertensión arterial al hallazgo de valores elevados de PA que no se corresponden con las cifras reales de presión de un sujeto, y que obedecen a una excesiva rigidez arterial. Esta es una condición frecuente en ancianos. Debe sospecharse pseudohipertensión cuando un paciente con signos de rigidez arterial presente síntomas de hipotensión asociados al empleo de fármacos antihipertensivos, pero con cifras elevadas en las mediciones de PA. Ante esta situación se debería considerar la valoración por un experto en HTA.

Tratamiento no farmacológico (2019)

ACTIVIDAD FÍSICA (AF)

La AF muy probablemente reduce la mortalidad en hipertensos. Una RS de autores canadienses (6 estudios; 48.448 hombres y 47.625 mujeres) evaluó la AF y mortalidad en hipertensos con un seguimiento entre 5 y 24 años [147]. Debido a la heterogeneidad encontrada (en la AF y en las definiciones de HTA) los autores no realizaron MA. Sin embargo, comunicaron que la realización de algún grado de AF se asoció con menor mortalidad total y CV, mientras que la no realización de AF con un aumento del doble de riesgo de muerte. *Calidad de evidencia moderada (A pesar del sesgo por seguimiento incompleto todos los posibles factores confundidores se mantuvo el efecto con relación dosis-respuesta por lo que sube la calificación).*

La AF reduce la PA en hipertensos. La guía NICE realizó su propio MA (17 ECA, n=1.357 hipertensos, con una media de seguimiento e intervención de 17 semanas) para valorar el efecto de la AF en la presión arterial de los individuos hipertensos [100]. De forma global la AF redujo la PAS -3,1 mmHg (IC95% -0,7 a -5,5 mmHg) y la PAD -1,8 mmHg (IC95% -0,2 a -3,5 mmHg). Si bien el promedio de descenso de la PA fue bajo, aproximadamente 31% (IC95% 23%-38%) de los participantes de la rama AF experimentaron un descenso de la PA de al menos 10 mmHg [100]. *Calidad de evidencia alta.*

El entrenamiento aeróbico en hipertensos muy probablemente reduce tanto la PA diurna como nocturna y presenta efecto aditivo al tratamiento farmacológico. Sosner y col publicaron recientemente un MA (37 estudios randomizados y no, n=847) que evaluó el rol del ejercicio aeróbico en el descenso de la PA ambulatoria con seguimiento entre 6 y 78 semanas [148]. El promedio de descenso de PA fue: PAS -4,06 mmHg y PAD -2,77 mmHg. Encontraron que el ejercicio aeróbico disminuyó tanto la PA diurna como nocturna, en ambos sexos, y sin diferencias etarias importantes. Asimismo, encontraron que el efecto era aditivo al logrado con fármacos y/o dieta, siendo este efecto mayor en la PA diurna, pero reduciendo también en la PA nocturna. *Calidad de evidencia moderada (riesgo de sesgo por falta de cegamiento).*

La AF y el ejercicio probablemente sean efectivos como único tratamiento en hipertensos jóvenes mientras se la realiza. Un MA de la división cardiovascular de Oxford (14 ECA; n=3.614) evaluó si la AF podría ser tratamiento suficiente en jóvenes con valores límitrofes de TA o HTA, con al menos un FRCV adicional, pero sin: obesidad grave (IMC <35) ni diabetes mellitus, síndrome metabólico, dislipemia, tabaquismo o consumo de alcohol [149]. Incluyeron estudios con media de edad entre 18 y 40 años o al menos un 25% de participantes menores de 40 años, con al menos 3 meses de seguimiento. Encotraron que a 3-6 meses de seguimiento, los asignados a la rama AF (asistencia a clases o minutos de AF autorreportada) disminuyeron la PAS -4,4 mmHg (IC95% -3,01 a -5,78 mmHg) y la PAD -4,17 mmHg (IC95% -2,93 a -5,42 mmHg). A mayor seguimiento (por al menos 12 meses) la AF y el ejercicio disminuyen la PA respecto del placebo sin significación estadística. Sin embargo, al analizar los ECA que más contribuyeron en este meta-análisis (20% cada uno) puede observarse que a 3-6 meses los individuos del grupo AF disminuyeron consistentemente su PA respecto de aquellos del grupo control. Este beneficio no se mantuvo en el seguimiento a largo plazo, aunque esto se debió a que las personas en los grupos asignados a AF no cumplían con las pautas prescritas de igual forma que al inicio de los ensayos.

Un análisis de subgrupos de este MA encontró que quienes realizaban ejercicio supervisado, así como aquellos que tuvieron mayor contacto con los investigadores, alcanzaron descensos de PA mayores. El beneficio de la AF se objetivó en todos los subgrupos estudiados, inclusive con valores de PAS menores a 140 mmHg y PAD menores a 90 mmHg, o en personas con menor peso corporal inicial y menor descenso de peso corporal a lo largo del seguimiento.

Calidad de evidencia moderada (riesgo de sesgo por falta de cegamiento).

La AF de intensidad moderada/alta reduce más la PA respecto a la AF leve. El mismo MA encontró que la AF de intensidad moderada-vigorosa se asoció a un descenso de PA casi del doble que el obtenido con AF de intensidad menor (descenso de PAS -6,19 mmHg y PAD -5,92 mmHg versus PAS -3,4 mmHg y PAD 2,58 mmHg, respectivamente) [149]. *Calidad de evidencia alta.*

El ejercicio a intervalos cortos de alta intensidad reduciría la PA respecto al no ejercicio, pero tendría menos efecto comparado con el ejercicio continuo. Una RS-MA de Aguilera Eguía y col. valoró el efecto del ejercicio intervalado de alta intensidad (EIAI: episodios repetidos de ejercicio entre 10 segundos a 5 minutos, a una intensidad mayor al umbral anaeróbico) para disminuir los FRCV, incluyendo la PA [150]. Comparado con la no intervención, el EIAI fue efectivo: reducción en el IMC ($p<0,001$), pero no para reducción en el perímetro abdominal ($p=0,08$), ni reducción en la PA ($p=0,1$). Al comparar EIAI con

ejercicio continuo de moderada intensidad, el continuo fue superior. *Calidad de evidencia baja (sesgo de publicación e imprecisión).*

INGESTA DE SODIO

La guía canadiense sostiene que para prevenir la hipertensión y disminuir los niveles de PA en adultos hipertensos se debe reducir la ingesta de sodio a 2000 mg (5 g de sal u 87 mmol de sodio por día)[26]. La guía NICE recomienda una ingesta máxima de 6 g por día en adultos para 2015 y 3 g para 2025 [100]. Para su recomendación realizó un MA con 5 estudios randomizados (cuatro con diseño en paralelo y una cohorte transversal) con medición del efecto de la reducción de sodio en la PA. Si bien no se pudo confirmar que la asignación al azar y el ocultamiento de las asignaciones fueran adecuados en ninguno de los estudios, la merma de sodio se asoció a una reducción en la PAS de 3,4 mmHg (IC95% 2,3 a 4,5) y PAD 2,2 mmHg (IC95% 1,5 a 3,0). Estos datos importan en el contexto que la disminución de 10 mmHg de la PAS se asoció a la reducción en un 22% de cardiopatía coronaria y 41% de ACV traduciéndose en aproximadamente 2,5 millones de muertes prevenibles cada año [151,152].

La disminución de la ingesta de sal reduce ligeramente la PAS en personas con HTA. En la RS-MA de Cochrane (2 ECA) realizada con el objetivo de valorar el impacto del descenso del consumo de sal en la prevención de ECV, la reducción en la ingesta de sal (DM -2,3 g/día; IC95% -1,8 a -2,8 g/día) se asoció a una disminución de la PAS (DM -4,14 mmHg; IC95% -2,43 a -5,84 mmHg) en personas con HTA [49]. *Calidad de evidencia alta.*

La disminución de la ingesta de sal podría reducir ligeramente la PAD en población con HTA. En la RS-MA de Cochrane (2 ECA) la reducción de la ingesta de sal (DM -2,3 g/día; IC95% -1,8 a -2,8 g/día) se asoció también a una disminución de la PAD (DM -3,74 mmHg; IC95% 0,93 a -8,41 mmHg) pero sin alcanzar significación estadística en personas con HTA [49]. *Calidad de evidencia moderada (imprecisión).*

La ingesta de sal (mayor o igual a 7 g/d) es muy probable que aumente el riesgo de evento cardiovascular mayor, mortalidad CV y mortalidad global, en personas con HTA. En el estudio PURE, una cohorte epidemiológica a gran escala con seguimiento de 156.424 personas entre 35 y 70 años de edad con residencia en 628 comunidades urbanas y rurales de 17 países (incluido Argentina) con niveles de ingresos bajos, medios, y altos, la excreción estimada de 7 g o más por día (en comparación con una excreción de sodio estimada de 4 a 5,99 g por día que fue la categoría de referencia) se asoció con un mayor riesgo de muerte de cualquier causa (OR 1,25; IC95% 1,07 a 1,48), evento cardiovascular mayor (OR 1,16; IC95% 1,01 a 1,34), muerte por causas cardiovasculares (OR 1,54; IC95% 1,21 a 1,95), y ACV (OR 1,29; IC95% 1,02 a 1,63) en el análisis multivariado [153]. El consumo de sodio menor a 3 g/día se asoció a mayor ocurrencia de eventos cardiovasculares, mostrando una curva en forma de J. Sin embargo, esta cohorte, a pesar de su robustez y gran escala, posee limitaciones metodológicas serias. La variable respuesta se definió con una única muestra de orina de "chorro medio" y no con recolección de orina de 24 hs (técnica recomendada para la medición de electrolitos). Por otro lado, el subgrupo de consumo de sodio <3 g/día poseía mayor colesterol LDL, mayor proporción de sujetos con ECV y mayor consumo de fármacos, incluido diuréticos, por lo que no se puede descartar que los hallazgos de PURE obedezcan en verdad a causalidad reversa, y no a una verdadera curva J. *Calidad de evidencia baja (estudio observacional).*

ALCOHOL

NICE recomienda determinar el consumo de alcohol de las personas y alentar una ingesta reducida si beben en exceso, ya que esto puede reducir la PA. Realizó un MA (3 ECA, n=397) para evaluar el efecto de la disminución del consumo de alcohol sobre la PA [100]. Las intervenciones para reducir el consumo de alcohol causaron reducciones significativas en la PAS de 3,4 mmHg (IC95% 0,9 a 6,0) y en la PAD de 3,4 mmHg (IC95% 1,5 a 5,4). La guía canadiense sostiene que para reducir los niveles de PA en adultos, se debería limitar el consumo de alcohol a 2 unidades estándar por día y no exceder de 9 y 14 U. estándar por semana para mujeres y hombres respectivamente [26].

La reducción del consumo de alcohol disminuye la PA dependiente de la dosis en hipertensos. Roerecke y col. en una RS-MA (36 ensayos; 2.464 hombres y 401 mujeres) evaluó la relación de ingesta de alcohol y PA en hipertensos [154]. En quienes bebían más de dos U. estándar por día, una reducción en el consumo de alcohol redujo la PA: PAS DM -5,5 mmHg (IC95% -6,7 a -4,3) y PAD DM -3,97 mmHg (IC95% -4,70 a -3,25). El descenso de la PA fue mayor en quienes de beber 6 seis o más U. estándar/día lo reducían en aproximadamente un 50%. Con bajo consumo de alcohol (dos o menos bebidas estándar/día), la reducción en el consumo no redujo la PA. *Calidad de evidencia moderada (riesgo de sesgo).*

FACTORES PSICOSOCIALES

TÉCNICAS DE RELAJACIÓN

Las técnicas de relajación podrían reducir la PA (PAS y PAD) en personas con HTA. NICE realizó un MA (23 ECA de diseño paralelo; n=1.481) para intervenciones de relajación, con una disminución de PAS -3,7 mmHg (IC95% -1,3 a -6,0 mmHg) y PAD -3,5 mmHg (IC95% -1,9 a -5,1 mmHg) [100]. La edad media de los participantes era 49 años y el 62% eran hombres, la HTA fue reportada al inicio en sólo 16 estudios (70% de los participantes). Solo seis estudios informaron el origen étnico y en estos alrededor del 84% eran blancos. La mediana de la duración de la intervención fue de 8 semanas, con un rango de cuatro semanas a seis meses; mientras que la mediana de la duración del seguimiento fue de 17 semanas, oscilando entre ocho semanas y cuatro años, reflejando efecto de las intervenciones aún mucho después de que la misma hubiera cesado. A pesar de la heterogeneidad de las intervenciones (ejemplos: educación, entrenamiento cognitivo, técnicas de respiración o relajación muscular progresiva, meditación, yoga, entrenamiento en asertividad, técnicas de control de ira, manejo del estrés, biorretroalimentación, o combinaciones), el 33% (IC95% 25 a 40) de los que recibieron terapias de relajación redujeron la PAS al menos -10 mmHg a corto plazo. La mayoría de estas sesiones de tratamiento duraron aproximadamente una hora (entre 30 y 90 minutos) generalmente realizadas una vez a la semana. *Calidad de evidencia baja (riesgo de sesgo y evidencia indirecta).*

La meditación trascendental reduciría la PA en prehipertensión e hipertensión. Rainforth y col. publicaron una RS-MA (17 ECA) sobre distintas técnicas de reducción del estrés en prehipertensión e hipertensión arterial [75]. Los cambios en la PAS/PAD fueron: para la biorretroalimentación -0,8/-2,0 mmHg (p=NS); biorretroalimentación asistida por relajación +4,3/+2,4 mmHg (p=NS); relajación muscular progresiva -1,9/-1,4 mmHg (p=NS); entrenamiento de manejo del estrés -2,3/-1,3 mmHg (p=NS); y la meditación trascendental -5,0/-2,8 mmHg (p=0,002/0,02).

Una revisión de todas las RS-MA (Ooi y col. 2017) encontró los mismos hallazgos con iguales señalamientos sobre los riesgos de sesgo y otras debilidades de los ECA. En este análisis global, practicar meditación trascendental (basada en la repetición de mantras) podría reducir PAS ~4 mmHg y PAD ~2 mmHg [155]. Asimismo, Anderson y col. en un MA también mostraron que la meditación trascendental reduciría la PAS -4,7 mmHg y PAD -3,2 mmHg [156]. *Calidad de evidencia baja (riesgos de sesgo -2 puntos-).*

El yoga podría contribuir a reducir la PA en prehipertensión e hipertensión arterial. La RS-MA de Cramer y col. (7 ECA, n=452) en 2014, evaluó el efecto del yoga en prehipertensión e hipertensión [157]. La media de edad fue 51,3 años, 50% mujeres, 25,2% blancos. El yoga (6 ECA, n=278) redujo la PAS con DM -9,65 mmHg (IC95% -17,23 a -2,06 mmHg; p=0,01); y la PAD con DM -7,22 mmHg (IC95% -12,83 a -1,62 mmHg; p=0,01). *Calidad de evidencia baja (riesgo de sesgo por falta de cegamiento y evidencia indirecta -población asiática-).*

Otra RS-MA publicado por Park y col. evaluó la meditación y el yoga como alternativas a la farmacoterapia antihipertensiva para la disminución de la PA en hipertensos [158]. El yoga (6 ECA; n=394) disminuyó la PAS con DM -4,59 mmHg (IC95% -5,54 a -3,64 mmHg; p=<0,001) y la PAD con DM -3,65 mmHg IC95% -4,26 a -3,03 mmHg; p=<0,001). *Calidad de evidencia baja (riesgo de sesgo por falta de ocultamiento de asignación en alguno de los estudios y sesgo de publicación).*

Las intervenciones musicales (musicoterapia) podrían contribuir a reducir la PA en hipertensos. Kühlmann y col. publicó una RS-MA (10 ECA, en 2016) sobre las intervenciones musicales en HTA [159]. La musicoterapia, tendió a disminuir la PA en hipertensos, pero con superposición de IC95%: PAS media de 144 mmHg (IC95% 137 a 152 mmHg) a 134 mmHg (IC95% 124 a 144 mmHg), y en PAD media de 84 mmHg (IC95% 78 a 89 mmHg) a 78 mmHg (IC95% 73 a 84 mmHg). *Calidad de evidencia baja (riesgo de sesgo (sesgo de selección y falta de cegamiento) e imprecisión).*

Similar resultó lo presentado en la RS-MA publicada por Do Amaral y col. (3 ECA, en 2016), en la que la musicoterapia redujo la PAS -6,58 mmHg (IC95% -9,38 a -3,79 mmHg), en comparación con el grupo de control; mientras que no se encontró diferencia en la PAD [160]. *Calidad de evidencia baja (riesgo de sesgo (sesgo de selección y reporte) y sesgo de publicación).*

La acupuntura sola no reduciría la PA, pero sí como coadyuvante de antihipertensivos. Zhao y col. realizaron un MA para evaluar la acupuntura sobre la PA [161]. La intervención sola (7 ECA, n=510) no mostró un efecto sobre la PAS/PAD: PAS con DM -0,56 mmHg (IC95% -3,02 a 1,89 mmHg; I²=60%); y PAD con DM -1,01(IC95% -2,26 a 0,24), ni en la tasa de eficacia en el análisis de subgrupos (10 ECA, n=963): OR 1,14 (IC95% 0,70 a 1,85; I²=54%). En cambio, la acupuntura en quienes reciben antihipertensivos (4 ECA; n=230) mejora el control de la PA con OR 4,19 (IC95% 1,65 a 10,67) comparado contra solo antihiper-

tensivos. *Calidad de evidencia baja (riesgo de sesgo por riesgo de selección y falta de cegamiento, e imprecisión).*

Diferentes intervenciones psicológicas podrían reducir la mortalidad CV. Una revisión Cochrane (35 ECA, n=10.703) sobre técnicas psicológicas y su efecto en personas con enfermedad coronaria establecida (adultos post IAM, revascularización o con angina, y/o enfermedad coronaria por angiografía) evidenció que las intervenciones psicológicas redujeron la mortalidad CV con RR 0,79 (IC95% 0,63 a 0,98) [162]. La mayoría de los estudios (23/35) evaluaron las intervenciones multifactoriales. Los componentes en común del tratamiento fueron: técnicas de relajación (20 estudios), autoconciencia y autocontrol (20 estudios), apoyo emocional o discusión dirigida por el paciente (15 estudios) y técnicas de reprogramación cognitiva (19 estudios). En cambio, para la mortalidad total fue impreciso con RR 0,90 (IC95% 0,77 a 1,05; n=7.776; 23 estudios) y lo mismo para revascularización (RR 0,94; IC95% 0,81 a 1,11). Tampoco encontraron una reducción del IAM no mortal (RR 0,82; IC95% 0,64 a 1,05), aunque hubo una reducción del 21% en la mortalidad CV (RR 0,79; IC95% 0,63 a 0,98). La duración del seguimiento fue variable (6 meses a 10,7 años, con mediana de 12 meses). *Calidad de evidencia baja (riesgo de sesgo por falta de información sobre la generación de secuencias aleatorias, la ocultación de la asignación o el cegamiento de los evaluadores de resultados e imprecisión).*

TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN

Distintas RS-MA en enfermedad coronaria muestran beneficio en la reducción de los síntomas de depresión con el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) [163-165]. El tratamiento de la depresión no fue estudiado exclusivamente para HTA, sino más frecuentemente los hipertensos eran una proporción de las personas con enfermedad coronaria, resultando todo este análisis indirecto.

En quienes ya presentan enfermedad coronaria el tratamiento antidepresivo (fármacos y/o psicoterapia), podrían reducir algunos eventos relacionados. Pizzi y col. MA (6 ECA o estudios de cohorte, n=2.461) en un análisis de subgrupo, los ISRS disminuyeron las readmisiones por enfermedad coronaria (RR 0,63; IC95% 0,46 a 0,86) y la mortalidad (RR 0,56; IC95% 0,35 a 0,88) en comparación con no recibir la intervención [163-165]. *Calidad de evidencia baja (ECA y estudios observacionales y evidencia indirecta por población heterogénea).*

Rutledge y col. realizaron un MA en población con enfermedad coronaria donde el tratamiento antidepresivo (fármacos y psicoterapia) redujo los eventos cardíacos (RAR 0,029; IC95% 0,007 a 0,051; NNT=34), pero no redujo la mortalidad total [166].

El tratamiento de la depresión podría reducir el IAM no fatal, la mortalidad cardiovascular y total. Una revisión Cochrane (35 estudios; n=10.703), incluyó un análisis de subgrupo (23 ECA; n=7.776) para desenlaces duros como mortalidad, revascularización e IAM [162]. Las terapias psicológicas (en comparación con la atención habitual) mostraron RR 0,90 (IC95% 0,77 a 1,05) para la mortalidad total; RR 0,82 (IC95% 0,64 a 1,05) para el IAM no fatal RR 0,79 (IC95% 0,63 a 0,98) para mortalidad CV. *Calidad de evidencia baja (riesgo de sesgo por problemas con la aleatorización, el ocultamiento de la asignación o el cegamiento de los evaluadores de resultados en la mitad de los estudios e imprecisión para IAM y mortalidad total y evidencia indirecta).*

Tratamiento farmacológico

NOTA VALORACIÓN DE LA EVIDENCIA: Respecto a la valoración global de la evidencia para fármacos antihipertensivos, si bien GRADE propone realizar la valoración global acorde a la menor calidad alcanzada para un desenlace crítico, también acepta que, “*un desenlace resulta no necesario si, a lo largo de todos los posibles efectos de la intervención de ese desenlace, la recomendación y su fuerza permanecerían iguales. Si hay calidad de evidencia más alta para algunos desenlaces críticos que apoyen una decisión, entonces no se necesitaría disminuir la calidad de la evidencia por baja confianza en el estimativo del efecto en otros desenlaces críticos que apoyan la misma recomendación*” [12].

EFICACIA DE LOS CINCO GRUPOS DE FÁRMACOS (2019)

Los cinco grupos de fármacos: IECA, ARAII, BB, AC-D y diuréticos TZ-STZ, reducen PA, enfermedad coronaria, ACV, insuficiencia cardíaca, mortalidad cardiovascular y global. Los BB a partir de los 60 años presentarían un balance más estrecho entre beneficios y riesgos ya que podrían no reducir ACV, a la vez que son fármacos con mayor tasa de abandono por EA respecto a los inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona (ISRAA).

Todas las guías seleccionadas, reconocen las cinco clases de fármacos como base del tratamiento antihipertensivo, por la eficacia para reducir de modo comparable PA, ECVM, mortalidad CV y mortalidad total. Recomiendan con algunas particularidades:

Canadá recomienda iniciar con alguno de los 5 grupos, manteniendo los BB con igual jerarquía que las otras drogas en menores de 60 años y prefieren como diurético los STZ frente a las TZ [26].

La guía europea recomienda iniciar con 2 antihipertensivos, preferencialmente ISRAA (IECA o ARAII) combinados con AC-D o diurético [98]. Reserva BB como tercera droga o para indicaciones específicas. Señala que se habrían identificado menos prevención del ACV con BB y menos prevención de insuficiencia cardiaca con AC-D.

NICE recomienda iniciar en menores de 55 años con IECA o ARAII; mientras que en mayores de 55 años y personas de raza negra de origen africano o caribeño de cualquier edad un AC-D preferencialmente, o alternativamente un diurético STZ [100]. Como diurético sugiere STZ, como clortalidona (12,5 mg a 25 mg una vez al día) o indapamida (1,5 mg de liberación lenta o 2,5 mg una vez al día). Los BB pueden ser considerados en personas jóvenes, particularmente los que tienen intolerancia o contraindicación a los IECA o ARAII, mujeres en edad fértil o personas con evidencia de un aumento del impulso simpático (ej: neuropatía autonómica diabética).

La guía multisociedades recomienda iniciar con alguno de los 4: TZ-STZ, AC-D, IECA o ARAII[99]. Los BB no los recomienda de primera línea, excepto cuando el paciente tenga enfermedad coronaria o insuficiencia cardíaca.

Colombia recomienda iniciar con cualquier grupo farmacológico, aunque el algoritmo inicia con TZ-STZ (hidroclorotiazida 25 a 50mg/día o clortalidona 12,5 a 25mg/día) [101].

Estudios de referencia (1999 a 2002)

Los estudios CAPP (1999) para IECA vs BB+diuréticos; INSIGHT (2000) para nifedipina vs HCTZ+amilorida; NORDIL (2000) para diltiazem vs BB+diuréticos y STOP-2 (1999) para IECA vs AC-D vs BB+diuréticos; son los principales ECA en demostrar la eficacia pronóstica de estos fármacos [167-170]. No se observaron diferencias significativas en los objetivos principales (muerte por todas las causas, ACV, IAM, eventos cardiovasculares totales (ACV fatal y no fatal, IAM fatal y no fatal y la ICC fatal y no fatal que requiera hospitalización) e insuficiencia renal terminal.

STZ, AC-D e IECA son efectivos para reducir la PA y los ECVM y muerte. El estudio ALLHAT (2002, n=33.357), comparó tres ramas de antihipertensivos de inicio en personas con HTA y al menos otro FRCV: clortalidona 12,5 a 25 mg/día (STZ, n=15.255); amlodipina 2,5 a 10 mg/día (AC-D, n=9.048); o lisinopril 10 a 40 mg/día (IECA, n=9.054), para control de PA, reducción de ECVM y muerte, analizado por intención de tratar con seguimiento medio de 4,9 años [171]. A los 5 años, el resultado primario (cardiopatía coronaria fatal o no fatal) se produjo en 2.956 participantes, sin diferencias entre los tratamientos (amlodipina vs clortalidona RR 0,98; IC95% 0,90 a 1,07; lisinopril vs clortalidona RR 0,99; IC95% 0,91 a 1,08). Resultados secundarios: muerte por todas las causas; no difirió entre los grupos (RR 1,00; IC95% 0,94 a 1,08). La PAS fue ligeramente más alta en los grupos de amlodipina (0,8 mmHg, p=0,03) y lisinopril (2 mmHg, p<0,001) en comparación con clortalidona; y la PAD fue algo menor con amlodipina (0,8 mmHg, p<0,001) [171].

Amlodipina vs clortalidona, fueron similares para los resultados secundarios (ACV, enfermedad coronaria y ECV) excepto por una mayor tasa de insuficiencia cardíaca a los 6 años con amlodipina (10,2% frente a 7,7%; RR 1,38; IC95% 1,25 a 1,52). Clortalidona vs lisinopril tuvo tasas mayores de ECV combinada a los 6 años (33,3% frente a 30,9%; RR 1,10; IC95% 1,05 a 1,16); ACV (6,3% vs 5,6%; RR 1,15, IC95% 1,02 a 1,30); e insuficiencia cardíaca (8,7% frente a 7,7%; RR 1,19, IC95% 1,07 a 1,31). Sin embargo, el análisis de los RR de ACV e insuficiencia cardíaca ajustados por las diferencias de PA entre los que recibieron diuréticos e IECA (2 mmHg en la PAS con una diferencia en el riesgo del 15%) explicarían, la conclusión del estudio [171].

RS-MA

Los cinco grupos de fármacos son efectivos para bajar la PA tanto a dosis baja, dosis media y dosis alta. Una RS-MA de Law y col. en 2003, (354 ECA, n=39.879 tratados y n=15.817 placebo) evaluó diferentes dosis de antihipertensivos TZ-STZ, BB, IECA, ARAII y AC-D, por separado y en combinación comparada con placebo u otro antihipertensivo[10]. Además, modelizó la correlación entre reducción de ACV y cardiopatía isquémica según descenso de la PA en un único estudio del mismo autor. A diferentes dosis (dosis baja (mitad de dosis media), dosis media y dosis alta (doble dosis media)), las reducciones de PA fueron similares para diferentes categorías de drogas, y ninguna categoría de fármaco fue más efectiva que otra. La reducción promedio de la PAS fue de -9,1 mmHg (IC95% -8,8 a -9,3) y de la PAD de -5,5 mmHg (-5,4 a -5,7 mmHg) para dosis media; y -7,1 mmHg (IC95% -6,8 a -7,5 mmHg) de PAS y -4,4 mmHg (IC95% -4,2 a -4,6 mmHg) de PAD (20% inferior) a dosis baja. *Calidad de evidencia alta.*

Un solo fármaco antihipertensivo a dosis baja (mitad de dosis media) es efectivo para reducir la PA. Dosis bajas de un antihipertensivo alcanzaron reducciones promedio de PAS -7,1 mmHg (IC95% -6,8 a -7,5 mmHg) y PAD -4,4 mmHg (IC95% -4,2 a -4,6 mmHg) [10].

Dosis bajas de un antihipertensivo a similar reducción de la PA producen menos efectos adversos. Siguiendo con la RS-Ma de Law y col 2003, en cuanto a los EA, TZ-STZ y AC-D causaron síntomas con poca frecuencia (2,0% y 1,6%) con dosis bajas (mitad de la dosis media), pero más comúnmente con la dosis media (9,9% y 8,3%; p<0,001) [10]. Los BB causaron síntomas en el 5,5% con dosis bajas y en el 7,5% con la dosis media (p=0,04). La tos (3,9%) fue prácticamente el único síntoma con los IECA y no varió con la dosis. Por otro lado, la prevalencia de síntomas suficientemente graves para interrumpir el tratamiento fue del 0,8% (IC95% 0,3% a 1,4%) para los BB, del 0,1% para las TZ-STZ y IECA, y nulo para los ARAII. *Calidad de evidencia alta.*

En personas sin y con antecedentes de ECV, los cinco grupos de antihipertensivos fueron eficaces en la prevención de ECVM y produjeron reducciones similares en la PA. En 2009, Law y col. publicaron una RS-MA (147 ECA, n=464.164), para evaluar la eficacia de los principales grupos de fármacos en la reducción de enfermedad coronaria y ACV en personas con o sin enfermedad vascular establecida [172]. Excluyendo los ECA de BB en ECV establecida, los 5 grupos de fármacos presentaron una eficacia similar en reducción de eventos coronarios y ACV, comparados con cualquier otro antihipertensivo, a excepción de AC-D que fueron superiores y BB que fueron inferiores en reducción de ACV respecto a los otros cuatro grupos de fármacos.

Para ECV los RR fueron similares: TZ-STZ 0,99 (IC95% 0,91 a 1,08); BB 1,04 (IC95% 0,92 a 1,17); IECA 0,97 (IC95% 0,90 a 1,03); ARAII 1,04 (IC95% 0,94 a 1,16); AC-D 1,00 (IC95% 0,91 a 1,10). Para ACV los RR no tuvieron diferencias para: TZ-STZ 0,94 (IC95% 0,82 a 1,09); IECA 1,06 (IC95% 0,94 a 1,20); ARAII 0,90 (IC95% 0,71 a 1,13). Sin embargo, los BB no serían tan protectores para ACV con RR 1,18 (IC95% 1,03 a 1,36). En cambio, para AC-D se encontraron RR protectores 0,91 (IC95% 0,84 a 0,98). A su vez, la reducción promedio de ECV y ACV para una reducción de PA de 10 mmHg para la PAS y 5 mmHg para la PAD fue RR 0,78 (IC95% 0,73 a 0,83) para ECV y RR 0,59 (IC95% 0,52 a 0,67) para ACV. En personas con antecedentes de ECV los BB tuvieron un efecto superior al atribuido a la disminución de la PA en la prevención de los eventos coronarios recurrentes: reducción de riesgo 29% (IC95% 22% a 34%); en comparación al 15% de reducción de eventos coronarios de BB en personas sin antecedentes de ECV o de los otros grupos de fármacos en personas con o sin antecedentes de ECV; RR 0,85 (IC95% 0,81 a 0,89). El efecto adicional se limitó a unos pocos años después del IAM, con una reducción del riesgo del 31% en comparación con el 13% en personas con enfermedad coronaria sin infarto reciente (p=0,04). *Calidad de evidencia alta.*

En la misma línea, Thomopoulos y col. en 2015 publicaron dos RS-MA para los cinco grupos, una comparando contra placebo y la otra comparando entre principios activos [173]. Comparó los grupos de antihipertensivos contra placebo o no tratados (55 ECA, n=195.267) analizaba el efecto para siete resultados fatales y no fatales. Los grupos analizados: diuréticos TZ-STZ, BB, AC-D, IECA y ARAII, redujeron ECVM respecto del placebo con algunas diferencias según resultado (ver detalles en cada sección). Los efectos de todas las clases de medicamentos no son significativamente diferentes en la mayoría de los resultados cuando la reducción de PA es equivalente [174]. *Calidad de evidencia alta.*

Una RS-MA de Cochrane 2018 (Chen y col) que incluyó 45 ECA, (n=66.625; PA media \geq 130/85 mmHg y media de 66 años) comparó la efectividad de los ISRAA con los BB, TZ-STZ y AC-D, con al menos seis meses de seguimiento [175]. No hubo diferencias entre los ISRAA en comparación con otros grupos farmacológicos para mortalidad: entre los ISRAA y los AC-D (5 ECA, n=35.226, RR 1,03; IC95% 0,98 a 1,09), entre ISRAA y TZ-STZ (1 ECA, n=24.309, RR 1,00; IC95% 0,94 a 1,07), entre ISRAA y BB (1 ECA, n=9.193, RR 0,89; IC95% 0,78 a 1,01). *Calidad de evidencia alta.*

Las TZ-STZ son efectivos para reducir ECVM y mortalidad respecto al placebo o ningún tratamiento en HTA moderada a severa. La RS-MA de Wright y col. en 2018, evaluó las clases principales de fármacos comparadas con placebo o ningún tratamiento, incluyendo ECA de al menos un año de duración [176]. Los resultados evaluados fueron: mortalidad, ACV, enfermedad coronaria, eventos cardiovasculares totales, disminución de la PAS/PAD y retiros debido a EA. No encontraron ECA para los ARAII o bloqueadores alfa, principalmente con personas adultas con HTA primaria moderada a severa. La edad media de los participantes fue de 56 años, y la duración media del seguimiento fue de tres a cinco años. Las TZ-STZ en dosis bajas (ej: hidroclorotiazida <50 mg/día, clortalidona <50 mg/día, indapamida <5 mg/día) de primera línea redujeron todos los resultados de morbilidad y mortalidad en comparación con placebo: mortalidad global RR 0,89 (IC95% 0,82 a 0,97), ACV fatal y no fatal RR 0,68 (IC95% 0,60 a 0,77), cardiopatía coronaria total (enfermedad coronaria, IAM fatal y no fatal y/o muerte súbita) RR 0,72 (IC95% 0,61 a 0,84), ECVM (ACV fatal y no fatal, cardiopatía coronaria total, hospitalización o muerte por ICC y otras muertes vasculares significativas, como rotura de aneurismas))RR 0,70 (IC95% 0,64 a 0,76). Los IECA y los AC de primera línea pueden ser igualmente efectivos que las TZ-STZ, en comparación con

placebo. La excepción fueron las TZ-STZ en dosis altas (ej: hidroclorotiazida \geq 50 mg/día, clortalidona \geq 50 mg/día, indapamida \geq 5 mg/día) y los BB de primera línea, que resultaron inferiores, aunque con evidencia de menor calidad (ver detalles en cada sección). *Calidad de evidencia alta.*

En comparación con otros antihipertensivos, los BB probablemente sean menos eficaces en la prevención de ACV. En 2005, la RS-MA de Lindholm y col. señaló que los BB serían menos efectivos que otros fármacos para reducir la incidencia de ACV: el RR de ACV 16% mayor para los BB (IC95% 4 a 30) [177].

Los BB probablemente sean menos eficaces en la prevención de ACV en mayores de 60 años. La RS-MA de Khan y col. en 2006 (21 ECA, n=145.811), exploró el resultado compuesto de ECVM -incluidos ACV, IAM y muerte-, de BB en grupos de edad (mayores >60 años, y menores como \leq 60 años), en comparación con placebo u otros antihipertensivos [178]. En los ECA contra placebo, los BB redujeron los ECVM en menores de 60 años (RR 0,86; IC95% 0,74 a 0,99; 794 eventos, n=19.414); pero no en mayores de 60 años (RR 0,89; IC95% 0,75 a 1,05; 1.115 eventos, n=8.019). En los ECA con comparador activo, los BB demostraron una eficacia similar a otros agentes antihipertensivos en menores de 60 años (RR 0,97; IC95% 0,88 a 1,07; 1.515 eventos, n=30.412), pero no en mayores de 60 años (RR 1,06; IC95% 1,01 a 1,10; 7.405 eventos, n=79.775) donde el exceso de riesgo está especialmente marcado por los ACV (RR 1,18; IC95% 1,07 a 1,30). Law en 2009 (ya señalado arriba) obtuvo similares resultados [172]. *Calidad de evidencia moderada (evidencia indirecta).*

Certeza GLOBAL de la evidencia MODERADA.

HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA

La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) está presente con frecuencia en las personas con HTA, y predice morbilidad y mortalidad cardiovascular. La terapia antihipertensiva dirigida a reducir la PA puede producir regresión de HVI [179,180] y reducir el riesgo de ECV mayores [181].

Los IECA y los ARAII muy probablemente sean similares para la prevención o regresión de la HVI. El ECA multicéntrico CATCH (Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy) comparó candesartán (8 a 16 mg/día) y enalapril (10 a 20 mg/día) con la posible adición de hidroclorotiazida (12,5 a 25 mg/día) en el índice ecocardiográfico de masa ventricular izquierda (IMVI), en 239 hipertensos con HVI (IMVI $>$ 120 g/m² en hombres y $>$ 100 g/m² en mujeres). La PAS y PAD se redujeron de manera significativa e igual con los dos tratamientos. Candesartán y enalapril redujeron el IMVI en la misma medida, es decir, en 15 y 13,1 g/m² (-10,9% y -8,4%; p<0,001 para ambos). La incidencia detos fue menor con candesartán (p<0,03). *Calidad de evidencia moderada [182].*

Los ARAII, los IECA y los AC-D probablemente sean efectivos para reducir la masa del ventrículo izquierdo. Una RS-MA (2003) exploró la relación del tratamiento para la reducción de PA y el efecto sobre la masa ventricular izquierda [183]. Incluyó 80 ECA con 4.113 participantes (n=3.767 en el grupo de tratamiento activo y n=346 en el grupo placebo) evidenciando que el IMVI disminuyó en un 13% con ARAII (IC95% 8 a 18), en un 11% con AC-D (IC95% 9 a 13), en un 10% con IECA (IC95% 8 a 12), en un 8% con TZ-STZ (IC95% 5 a 10), y en 6% con BB (IC95% 3 a 8). *Calidad de evidencia moderada (inconsistencia).*

Los BB cardioselectivos por receptores beta 1 (BB-1: atenolol, bisoprolol, nebivolol) probablemente sean efectivos para reducir HVI de modo similar a IECA o ARAII. Un MA de Xing y col. en 2017 (41 ECA, n=2.566 con HTA y HVI), exploró la eficacia de BB-1 (liposolubles y selectivos) comparando con los otros 4 antihipertensivos (IECA, ARAII, AC y diuréticos) en la regresión de la HVI [184]. El metaanálisis de la red bayesiana no indicó diferencias entre BB-1 e ISRAA: BB-1 vs IECA (DM -7,09; IC95% -14,99 a 1,27); BB-1 vs ARAII (DM -2,66; IC95% -12,02 a 6,31). Aunque BB-1 redujo en comparación con los diuréticos (DM 13,04; IC95% 3,38 a 22,59) o AC (DM 10,90 IC95% 1,98 a 19,49). *Calidad de evidencia moderada(inconsistencia).*

ISRAA: IECA Y ARAII

Los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona incluyen IECA y ARAII. Las GPC seleccionadas recomiendan el uso de IECA y ARAII en la primera línea del tratamiento de HTA [26,98-101,133].

RS-MA

IECA y ARAII son tan efectivos como los otros antihipertensivos en reducir ECVM. Thomopoulos y col. (RS-MA ya introducidas) en 2015 encontraron que los IECA y ARAII lograron diferencias menores para PAS y PAD en comparación a otros grupos de fármacos, (principalmente porque en la mayoría de estos ECA se evaluó el efecto del antihipertensivo versus placebo en pacientes que venían recibiendo

un tratamiento antihipertensivo previo) [173]. No obstante, se obtuvieron reducciones significativas para ACV, enfermedad coronaria e insuficiencia cardiaca, o combinados, para los IECA (12 ECA, n=35.707); y de ACV, ICC o combinados para ARAII (13 ECA, n=65.256), pero no para enfermedad coronaria y mortalidad CV. *Calidad de evidencia alta.*

En cuanto a la RS-MA de Thomopoulos y col. (2015) que compara entre principios activos, sugería que los IECA podrían ser ligeramente más efectivos en la prevención de la enfermedad coronaria y podrían tener menor efecto en la prevención ACV respecto a los otros 4 grupos; y ARAII serían ligeramente inferiores en la prevención de la enfermedad coronaria [174].

IECA y ARAII son tan efectivos como los otros antihipertensivos en reducir la mortalidad. En 2018, Cochrane Hypertension Group (Chen y col.) realizó una RS-MA [175]. Se incluyeron 45 ECA (n=66.625, PA $\geq 130/85$ mmHg y media de 66 años), que compararon ISRAA con otros antihipertensivos y que informaron sobre morbilidad, con al menos seis meses de seguimiento. Se excluyeron los pacientes con hipertensión secundaria confirmada. Para la mortalidad por todas las causas, no hubo diferencias entre los ISRAA y los AC-D (5 ECA, n=35.226 RR 1,03 IC95% 0,98 a 1,09), ni entre los ISRAA y TZ-STZ (1 ECA, n=24.309 RR 1,00; IC95% 0,94 a 1,07), ni con BB (1 ECA, n=9.193 RR 0,89; IC95% 0,78 a 1,01). Tampoco hubo diferencias entre los ISRAA y TZ-STZ para eventos CV totales (2 ECA, n=24.379 RR 1,05; IC95% 1,00 a 1,11); IAM (2 ECA, n=24.379 RR 0,93; IC95% 0,86 a 1,01); ERC grado 5 (1 ECA, n=24.309 RR 1,10; IC95% 0,88 a 1,37). No hubo diferencias entre los ISRAA y los BB en insuficiencia cardíaca (1 ECA, n=9.193 RR 0,95; IC95% 0,76 a 1,18); ni IAM (2 ECA, n=9.239 RR 1,05; IC95% 0,86 a 1,27). *Calidad de evidencia alta.*

Los ISRAA podrían variar el efecto protector para algunos eventos cardiovasculares, comparado con otro antihipertensivo. Siguiendo con la RS-MA de Chen y col. en comparación con TZ/STZ, los ISRAA fueron inferiores para insuficiencia cardíaca (1 ECA, n=24.309; RR 1,19; IC95% 1,07 a 1,31) y ACV (1 ECA, n=24.309; RR 1,14; IC95% 1,02 a 1,28) [175]. En comparación con AC-D los ISRAA podrían ser superiores para insuficiencia cardíaca (5 ECA, n=35.143; RR 0,83; IC95% 0,77 a 0,90; RRA 1,2%) pero inferiores para ACV (4 ECA, n=34.673; RR 1,19; IC95% 1,08 a 1,32; aumento del riesgo absoluto 0,7%). En comparación con BB, los ISRAA redujeron los ECV totales (2 ECA, n=9.239; RR 0,88; IC95% 0,80 a 0,98; RRA 1,7%) y disminuyeron el ACV (1 ECA, n=9.193; OR 0,75; IC95% 0,63 a 0,88; RRA 1,7%). No hay información acerca de los eventos adversos graves. *Calidad de evidencia baja (inconsistencia).*

COMBINACIÓN DE IECA+ARAI Y LOS EFECTOS RENALES

La guía europea recomienda en contra del uso combinado de IECA y ARAII, debido al potencial exceso de eventos adversos renales[98]. Se basan principalmente en un ECA con DM2, con un IFGe entre 30 y 89,9 ml/min/1,73m² y albúmina urinaria de al menos 300 mg [185].

La combinación IECA+ARAI ante nefropatía (principalmente por diabetes), muy probablemente se asocie con un mayor riesgo de eventos adversos renales e hiperkalemia. En dicho ECA comenzaban con 50 mg/día de losartán (ARAI), que aumentaron a 100 mg/día sólo si la kalemia era menor a 5,5 mmol/litro y la creatinina no aumentaba en más del 30% del basal [185]. A los 30 días, se aleatorizaron 1:1 para recibir lisinopril (IECA) o placebo (n=1.448, mediana de seguimiento de 2 años). El estudio se detuvo tempranamente debido a preocupaciones sobre la seguridad que incluían deterioro de la función renal (definido como descenso ≥ 30 ml/min/1,73m² si el filtrado glomerular inicial estimado fue ≥ 60 ml/min/1,73m²; o descenso $\geq 50\%$ si el filtrado glomerular inicial estimado fue <60 ml/min/1,73m²), mortalidad, lesión renal aguda (IRA) e hiperkalemia. No hubo diferencias en el deterioro de la función renal: 152 eventos en el grupo de monoterapia y 132 en el grupo de terapia de combinada (HR 0,88; IC95% 0,70 a 1,12; p=0,30) ni en la mortalidad (RR= 1,04; IC95% 0,73 a 1,49; p=0,75). La IRA fue la mayor tasa de eventos adversos graves en el grupo de terapia combinada (HR 1,7; IC95% 1,3 a 2,2; p<0,01) con 190 eventos (12,2 eventos por 100 personas/año) en comparación con 105 eventos en el grupo de monoterapia (6,7 eventos por 100 persona/año). La hipertotasemia también fue mayor con terapia combinada (HR=2,8; IC95% 1,8 a 4,3; p<0,01). *Calidad de evidencia moderada (riesgo de sesgo de selección).*

COMPARACIÓN ENTRE IECA Y ARAII

Los IECA y ARAII muy probablemente sean similares entre sí, para la reducción de ECVM y mortalidad.

Inicialmente, la RS-MA de Van Vark y col. (20 ECA, n=158.998) para IECA (7 ECA), incluido el ALLHAT y para ARAII (13 ECA), comparó IECA o ARAII vs tratamiento control (placebo, control activo o cuidado habitual) [186]. Los IECA y ARAII redujeron la mortalidad por todas las causas (HR 0,95; IC95% 0,91 a 1,00; p=0,032) y la mortalidad CV (HR 0,93; IC95% 0,88 a 0,99; p=0,018; I²=15%) en poblaciones con una alta prevalencia de hipertensión ($\geq 66\%$). La reducción de mortalidad por todas las causas fue un beneficio marcado de los IECA (HR 0,90; IC95% 0,84 a 0,97; p=0,004).

Otra RS-MA de Li y col. en 2014, que incluyó búsquedas en el registro especializado Cochrane Hypertension Group y en la plataforma internacional de registro de ECA de la OMS (9 ECA, n=11.007) no encontró diferencia entre IECA y ARAII para mortalidad total (RR 0,98; IC95% 0,88 a 1,10), eventos cardiovasculares (RR 1,07; IC95% 0,96 a 1,19) o mortalidad CV (RR 0,98; IC95% 0,85 a 1,13). Hubo una incidencia ligeramente menor de retiro debido a EA para los ARAII versus IECA (RR 0,83 IC95% 0,74 a 0,9) con una reducción absoluta del riesgo de 1,8%, principalmente atribuible a una mayor incidencia de tos seca con IECA [187]. *Calidad de evidencia alta.*

En 2015, Brugts y col. realizaron una RS-MA para ISRAA (n=152.886, 18 ECA: IECA=7 y ARAII=11; seguimiento medio 4,3 años) para reducción de IAM, ACV, muerte CV y muerte por todas las causas en HTA [188]. Los ISRAA para evitar una muerte, presentaron NNT=113 (IECA: NNT=67; ARAII: NNT=335); mortalidad CV: IECA NNT=116 y ARAII NNT=409; IAM: IECA NNT=80 y ARAII NNT=338 y ACV (IECA NNT=131 y ARAII NNT=337).

Los IECA y ARAII muy probablemente sean similares para la reducción de eventos y mortalidad. La RS-MA de Ettehad y col. (2016), no encontró diferencias significativas entre IECA y ARAII [189]. La reducción de -10 mmHg en la PAS redujo significativamente el riesgo de ECVM (RR 0,80; IC95% 0,77 a 0,83), enfermedad coronaria (RR 0,83; IC95% 0,78 a 0,88), ACV (RR 0,73; IC95% 0,68 a 0,77), e insuficiencia cardíaca (RR 0,72; IC95% 0,67 a 0,78), que llevó a una reducción significativa del 13% en todas las causas de mortalidad (RR 0,87; IC95% 0,84 a 0,91). El efecto sobre la insuficiencia renal no fue significativo (RR 0,95; IC95% 0,84 a 1,07). La evidencia también sugirió que los BB tendrían menor eficacia en la prevención de la mortalidad por todas las causas (RR 1,06; IC95% 1,01 a 1,12) sin que haya diferencia entre el uso de los otros grupos de fármacos, incluidos IECA y ARAII.

Calidad global de la evidencia moderada (imprecisión para distintos resultados críticos).

FIBRILACIÓN AURICULAR

La HTA está presente en más del 80% de los pacientes con FA [190].

En hipertensión arterial, los IECA y ARAII probablemente reduzcan la recurrencia de FA de modo superior a AC-D o BB. En 2015 la RS-MA de Zhao y col. (11 ECA; n= 42,892; n=20,491 en el grupo IECA/ ARAII y n=22,401 en el grupo de BB o AC-D) tuvo como objetivo la efectividad y seguridad de los IECA y ARAII en la prevención y recurrencia de la FA en pacientes con HTA primaria [191]. Los IECA/ARAI redujeron recurrencia de FA en comparación con los AC-D (RR 0,48; IC95% 0,40 a 0,58; p<0,00001) o BB (RR 0,39; IC95% de 0,20 a 0,74; p=0,005). No se observaron efectos significativos en la incidencia de primer evento de FA comparando IECA/ARAI con AC-D (RR 0,96; IC95% 0,74 a 1,24) ni con BB (RR 0,87; IC95% 0,62 a 1,21). *Calidad de evidencia moderada (riesgo de sesgo por falta o problemas en la randomización).*

Los IECA y ARAII reducirían el riesgo global de presentar FA, particularmente ante insuficiencia cardíaca o post cardioversión. En 2005 se realizó una RS-MA comparando IECA o ARAII vs placebo u otros grupos farmacológicos (n=56.308; 11 ECA: 4 en pacientes con insuficiencia cardíaca, 3 ECA en HTA esencial, 2 ECA post cardioversión de FA y 2 ECA post IAM) [192]. Los IECA y ARAII redujeron el RR de FA en un 28% (IC95% 15% a 40%, p=0,002) en forma global y fue mayor en pacientes con insuficiencia cardíaca (RRR=44%, p=0,007) o después de la cardioversión (RRR=48%; IC95% 21 a 65). En HTA esencial los IECA y ARAII serían similares a otros antihipertensivos para prevenir FA (RRR=12%, p=0,4). *Calidad de evidencia baja (inconsistencia).*

RAZA NEGRA

Los IECA se asocian con un aumento del riesgo de angioedema, en personas de raza negra. En caso de usar un ISRAA, debería preferirse un ARAII.

En hipertensos de raza negra, los ISRAA serían menos efectivos para reducir ACV que los AC o diuréticos. Palla y col. en una RS-MA de 2017 (n=38.983) con una edad media de 60 años y una media de seguimiento de 4 años, evaluó los efectos de los ISRAA frente a otros agentes antihipertensivos en los resultados cardiovasculares en personas de raza negras con HTA [193]. No se encontraron diferencias significativas en la mortalidad por todas las causas, el IAM, la insuficiencia cardíaca y las tasas de mortalidad CV entre los pacientes tratados con ISRAA en comparación con los AC, los diuréticos y los BB. Aunque, la incidencia de ACV aumentó en los pacientes tratados con ISRAA en comparación con los AC (OR 1,56; IC95% 1,31 a 1,87; p<0,001; I²=0%) y comparado con diuréticos (OR 1,59; IC95% 1,16 a 2,17; p=0,004; I²=56%).

TIAZIDAS (TZ) Y SIMIL TIAZIDAS (STZ)

Las TZ (ej: hidroclorotiazida) o STZ (ej: clortalidona, indapamida) fueron las primeras drogas en demostrar control de PA, reducción de eventos y muerte.

La guía europea recomienda a los diuréticos asociados a IECA o ARAII como una de las combinaciones de inicio [98].

Canadá 2016 recomienda el inicio del tratamiento farmacológico con una TZ (bendrofluazida, bendroflumetiazida) o STZ (clortalidona o indapamida) [26]. En la actualización de 2017, introduce la preferencia al uso de diuréticos STZ de acción prolongada (clortalidona, indapamida), aunque TZ (ej hidroclorotiazida) siguen siendo una opción de tratamiento inicial.

NICE recomienda fármacos del grupo TZ-STZ (bendrofluazida/bendroflumetiazida, clortalidona, indapamida, hidroclorotiazida) como tratamiento de primera línea basado en MA realizados por el equipo elaborador que no evidenciaron diferencias significativas con los demás grupos de fármacos en mortalidad y eventos cardiovasculares[100]. Dosis baja de TZ-STZ (ej. 12,5 mg de HCTZ o 12,5 mg clortalidona) reducen un 9% en mortalidad, 22% en IAM y 31% en ACV [100].

Multisociedades, incluye al grupo TZ-STZ como primera línea de tratamiento de HTA, con igual jerarquía que IECA, ARAII y AC-D [99].

Colombia propone en su algoritmo general iniciar el tratamiento farmacológico con diuréticos TZ-STZ (hidroclorotiazida 25-50mg/día, clortalidona 12,5-25mg/día) [101].

RS-MA

Las TZ-STZ reducen la PA y ECVM. La RS-MA de 2009, Law y col. 2009 ya analizada (147 ECA, n=464.164), no encontró diferencias significativas en la incidencia de enfermedad coronaria y ACV con TZ-STZ u otra clase de antihipertensivo (RRR 0%; IC95% -9 a 8% para enfermedad coronaria y RRR 1%; IC95% -8 a 9% para ACV) [172]. *Calidad de evidencia alta.*

Las TZ-STZ reducen ECVM respecto al placebo. Una RS-MA de Olde Engberink y col. en 2015 (21 estudios) exploró los efectos de los diuréticos TZ-STZ en relación a eventos cardiovasculares y mortalidad[194]. En comparación con placebo, los diuréticos TZ-STZ redujeron significativamente el número de eventos cardiovasculares (TZ: RR 0,67; IC95% 0,56 a 0,8; I²=37% y STZ: RR 0,67; IC95% 0,60 a 0,75; I²=0%). Además, las TZ-STZ redujeron significativamente el número de ACV (TZ: RR 0,52; IC95% 0,38 a 0,69; I²=25% y STZ: RR 0,68; IC95% 0,57 a 0,80; I²=0%) e insuficiencia cardíaca (TZ: RR 0,36; IC95% 0,16 a 0,84; I²=14% y STZ: RR 0,47; IC95% 0,36 a 0,61; I²=0%) en comparación con el placebo. *Calidad de evidencia alta.*

Las STZ probablemente reducen más la PA que las TZ. En otra RS-MA (14 ECA, n=883) el uso de indapamida o clortalidona (ambas STZ) tendió a una mayor reducción de la PAS y PAD en comparación con hidroclorotiazida: PAS -5,1 mmHg IC95% -8,7 a -1,6 mmHg (p=0,004), y PAD -3,6 mmHg; IC95% -7,3 a 0,0 mmHg (p=0,052) sin diferencia en EA (hipokalemia: RR -0,1 mEq/l; IC95% -0,3 a 0,2 mEq/l, hiponatremia: RR 1 mEq/l; IC95% -1 a 3 mEq/l, colesterol total: RR -5 mg/dL; IC95% -17 a 7 mg/dL e hiperglucemia: RR 4 mg/dL; IC95% -3 a 11 mg/dL) [195]. Las dosis fueron equivalentes en 8 de los 14 ECA incluidos. En los 6 ECA restantes, la dosis relativa fue mayor para el grupo hidroclorotiazida. *Calidad moderada (imprecisión).*

Las STZ reducirían ligeramente los eventos coronarios respecto a TZ. En un RS-MA para MA en red (21 ECA, ninguno comparó cabeza a cabeza TZ vs STZ), las STZ marginalmente redujeron un 12% (p=0,05) el riesgo para eventos coronarios. En insuficiencia cardíaca reducirían un 21% el riesgo (p=0,02). En comparación con tiazidas, después de ajustar por diferencias en la reducción de la PA el tratamiento con STZ reduciría los eventos coronarios (RR 0,76; IC95% 0,61 a 0,96; I²=0%) y mortalidad por todas las causas (RR 0,84; IC95% 0,74 a 0,96; I²=0%) en comparación con las tiazidas clásicas [194]. *Calidad de evidencia baja (imprecisión y evidencia indirecta).*

Las TZ-STZ muy probablemente reducen el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca en forma similar a los IECA, pero mayor respecto a AC-D. Una RS-MA realizado para la guía de multisociedades, compararon TZ-STZ: 5 ECA vs AC-D; 1 ECA vs IECA; y 1 ECA vs IECA y AC-D, no identificaron estudios que comparen con BB. Los participantes que recibieron TZ-STZ presentaron menor riesgo de desarrollar falla cardíaca que los participantes que recibieron AC-D (RRR 23%; IC95% 16 a 29%) [196]. No se identificaron diferencias en la incidencia de falla cardíaca entre las personas que recibieron TZ- STZ o IECA (RR 1,2; IC95% 0,91 a 1,5). *Calidad de evidencia moderada.*

DOSIS DE HCTZ Y CLORTALIDONA EN HTA

Las dosis de HCTZ equivaldría en un 50-75 % la dosis de clortalidona. Una RS incluyó estudios de 1960 hasta 2003 para evaluar efectos farmacocinéticos y de disminución de la PA de clortalidona e HCTZ [197]. La clortalidona fue aproximadamente de 1,5 a 2,0 veces más potente que la hidroclorotiazida, y la primera tiene una duración de acción más prolongada (clortalidona: vida media de 40 hs y duración de acción de 24 a 48 hs; HCTZ: vida media de 6 a 9 hs y duración de acción de 12 hs). Esto sugiere que 50 mg HCTZ es aproximadamente equivalente a 25 a 37 mg de clortalidona. *Calidad de evidencia moderada.*

BETABLOQUEANTES (BB)

Los BB se han usado como primera línea de tratamiento de la HTA desde los años 60 y son superiores al placebo para todos los desenlaces clínicos relacionados. Sin embargo, comparado con otros antihipertensivos probablemente reduzcan menos los ACV a partir de los 60 años. A su vez los BB suelen asociarse a mayor tasa de abandono por efectos adversos (ej: fatiga y disfunción sexual). Dado que algunos de los BB reducen el gasto cardíaco e inducen vasoconstricción, algunos eventos adversos frecuentes resultan: frialdad de las extremidades y astenia. Por ello algunas guías lo mantienen solamente en menores de 60 años, o bien los dejan exclusivamente en combinaciones.

Los BB, debido al beneficio adicional de reducción de la frecuencia cardiaca (FC), son de elección ante situaciones específicas como antihipertensivos ante angina de pecho, post IAM reciente, insuficiencia cardíaca, arritmias, jóvenes con hipertensión y taquicardia y/o cualquier otra situación clínica que requiera control de la frecuencia cardíaca.

ECA Y RS-MA

Eventos cardiovasculares mayores

En comparación con el placebo, los BB reducen la PA, la insuficiencia cardíaca y los ECVM. Una RS-MA de Thomopoulos y col. en 2015 (5 ECA, n=18.724) evaluó varios antihipertensivos, evidenciando que los BB redujeron significativamente la PA (diferencia de PAS/PAD -10,5/-7 mmHg), los ACV, la insuficiencia cardíaca y los principales eventos cardiovasculares, comparado con placebo [173]. La inclusión del ensayo STOP (en el que dos tercios de los pacientes recibieron tratamiento con BB, pero un tercio fue tratado solo con diuréticos) mostró una reducción de la mortalidad cardiovascular RRR -23% (IC95% -1 a -40%) [198]. La incidencia de muerte CV promedió 3,7% en 5 años. La RRA con BB fue de 7% para ACV y 16% para ECVM cada 1000 pacientes tratados durante 5 años (NNT=136 ACV y NNT=64 ECVM). *Calidad de evidencia alta.*

En forma consistente, la RS-MA de Wright y col. en 2018, evaluó las clases principales de fármacos comparadas con placebo o ningún tratamiento, incluyendo ECA de al menos un año de duración [176]. Los resultados evaluados fueron: mortalidad, ACV, enfermedad coronaria, eventos cardiovasculares totales, disminución de la PAS/PAD y retiros debido a EA. El tratamiento con BB redujo los ACV (3,4% con control versus 2,8% con tratamiento; RR 0,83; IC95% 0,72 a 0,97; n=19.313; ECA=5; I2=7%) y los eventos cardiovasculares totales (7,6% con control versus 6,8% con tratamiento; RR 0,89; IC95% 0,81 a 0,98; n=19.313; ECA=5; I2=54%). *Calidad de evidencia alta.*

En comparación con otras drogas antihipertensivas, los BB probablemente sean menos eficaces en la prevención de ACV. En 2005, la RS-MA de Lindholm y col. encontró que los BB fueron menos efectivos que otros fármacos para reducir la incidencia de ACV: RR de ACV 16% mayor para los BB (IC95% 4% a 30%) [177].

Esta menor eficacia de los BB respecto a reducir ACV, muy probablemente ocurra en mayores de 60 años. La RS-MA de Khan y col. en 2006 (21 ECA, n=145.811), exploró el resultado compuesto de ECVM -incluidos ACV, IAM y muerte-, de BB en diferentes grupos de edad (mayores de 60 años o bien en 60 años o más), en comparación con placebo u otras drogas antihipertensivas [178]. En los ECA con placebo, los BB redujeron los ECVM en pacientes menores de 60 años (RR 0,86; IC95% 0,74 a 0,99; 794 eventos, n=19.414); pero no en pacientes mayores de 60 años (RR 0,89; IC95% 0,75 a 1,05; 1.115 eventos, n=8.019). En los ECA con comparador activo, los BB demostraron una eficacia similar a otros agentes antihipertensivos en menores de 60 años (RR 0,97; IC95% 0,88 a 1,07; 1.515 eventos, n=30.412), pero no en mayores de 60 años (RR 1,06; IC95% 1,01 a 1,10; 7.405 eventos, n=79.775) donde el exceso de riesgo está especialmente marcado por los ACV (RR 1,18; IC95% 1,07 a 1,30). *Calidad de evidencia moderada en mayores de 60 (evidencia indirecta: el exceso de riesgo está especialmente marcado por los ACV).*

Mortalidad

Los BB (principalmente atenolol) probablemente reduzcan menos la mortalidad global y cardiovascular que otros antihipertensivos, pero los BB son más efectivos que el placebo. La RS-MA de Atle Fretheim y col. en 2012, (25 ECA) exploró las diferentes clases de antihipertensivos para reducir ECVM en personas sanas con riesgo de enfermedad cardiovascular [199]. Los BB (principalmente atenolol) resultaron inferiores para la mortalidad total comparado con los ARAII (RR 1,14 IC95% 1,02 a 1,28). *Calidad de evidencia moderada (inconsistencia).*

De manera similar, la RS-MA de Wiysonge y col. en 2017 revisó el uso de los BB para HTA [200]. Incluyó ECA realizados entre 1970-2000 (n=40.245 con BB (75% =atenolol)). En comparación con los AC-D, tanto la mortalidad global como la CV fue mayor para los BB: mortalidad global (4 ECA, n=44.825: RR 1,07; IC95% 1,00 a 1,14, I²=2%); mortalidad CV (2 ECA, n=19.915: RR 1,18; IC95% 1,08 a 1,29); aunque fue menor en comparación con placebo (4 ECA, n=23.613: RR 0,88 IC95% 0,79 a 0,97; I²=21%). También el ACV fue mayor en BB en comparación con AC-D (RR 1,24; IC95% 1,11 a 1,40) y en comparación con ISRAA (RR 1,30; IC95% 1,11 a 1,53); aunque menor en BB en comparación con placebo (4 ECA, n=23.613 participantes: RR 0,80; IC95% 0,66 a 0,96; I²=0%). *Calidad de evidencia baja (riesgo de sesgo por sesgo de detección diferencial).*

Resultados de revisión de Wiysonge

BB	BB versus placebo	BB versus diuréticos	BB versus AC	BB versus ISRAA
Estudios/h	4 ECA/23.613	5 ECA/18.241	4 ECA/44.825	3 ECA/10.828
Mortalidad global	RR 0,99 IC95% 0,88 a 1,11	RR 1,04 IC95% 0,91 a 1,19	RR 1,07 IC95% 1,00 a 1,14	RR 1,10 IC95% 0,98 a 1,24
Mortalidad cardiovascular	RR 0,88 IC95% 0,79 a 0,97	RR 1,13 IC95% 0,99 a 1,28	RR 1,18 IC95% 1,08 a 1,29	RR 1,0 IC95% 0,72 a 1,38
Accidente cerebrovascular	RR 0,80 IC95% 0,66 a 0,96	RR 1,17 IC95% 0,65 a 2,09	RR 1,24 IC95% 1,11 a 1,40	RR 1,30 IC95% 1,11 a 1,53
Enfermedad coronaria	RR 0,93 IC95% 0,81 a 1,07	RR 1,12 IC95% 0,82 a 1,54	RR 1,05 IC95% 0,96 a 1,15	RR 0,90 IC95% 0,76 a 1,06
Retiro debido a un efecto adverso	RR 3,38 IC95% 0,82 a 13,95	RR 1,69 IC95% 0,95 a 3,00	RR 1,20 IC95% 0,71 a 2,04	RR 1,41 IC95% 1,29 a 1,54

Los BB reducirían la mortalidad en personas con insuficiencia cardíaca con función ventricular conservada. El MA en red de Xing y col. de 2017 exploró el efecto de los BB sobre la mortalidad en personas con insuficiencia cardíaca con función ventricular conservada [184]. Incluyó 5 estudios observacionales con *propensity score* (n=12.315), 6 estudios observacionales sin *propensity score* (n=15.275) y 3 ECA (n=1.046), con más del 70% de personas con hipertensión como antecedente. El uso de BB se asoció con una mejor supervivencia: RR 0,79 (IC95% 0,66 a 0,95) en estudios con *propensity score*, RR 0,70 (IC95% 0,52 a 0,94) sin *propensity score*, pero no significativo en los ECA con RR 0,80 (IC95% 0,61 a 1,05). En el análisis agrupado el uso de BB redujo el riesgo de mortalidad en un 21% (RR 0,79; IC95% 0,71 a 0,88). *Calidad de evidencia baja (riesgo de sesgo e imprecisión en ECA).*

Efectos adversos (EA)

El uso de BB probablemente se asocie a mayor tasa de abandono por efectos adversos en comparación con los ISRAA, pero similar a diuréticos, AC-D o placebo. La RS Cochrane de Wiysonge y col. en 2017 ya citada [200], compararon BB con: placebo (4 ECA, n=23.613), diuréticos (5 ECA, n=18.241), AC-D (4 ECA, n=44.825 participantes) e ISRAA (3 ECA, n=10.828). Los EA se registraron como cualquiera que conllevara a la interrupción de medicación, aunque se buscaron activamente algunos específicos: depresión, fatiga y disfunción sexual. Los participantes que tomaron BB tuvieron más probabilidades de interrumpir el tratamiento debido a los EA que los participantes que tomaron ISRAA (RR 1,41; IC95% 1,29 a 1,54), pero hubo poca o ninguna diferencia con placebo, diuréticos o AC-D. *Calidad de evidencia moderada (riesgo de sesgo por sesgo de detección diferencial).*

Es probable que el uso de BB reduzca el riesgo de caídas en adultos mayores, en comparación con placebo o diuréticos. Una RS-MA de Ang y col. en 2018 (78 estudios) exploró antihipertensivos y caídas entre adultos mayores (≥ 60 años) [201]. Los antihipertensivos se asociaron con menor riesgo de caídas perjudiciales, en comparación con los controles (los controles se definieron como no usuarios por tratarse de placebo o diuréticos): IECA (OR 0,85; IC95% 0,81 a 0,89), BB (OR 0,84; IC95% 0,76 a 0,93) y AC-D (OR 0,81; IC95% 0,74 a 0,90). *Calidad de evidencia moderada (riesgo de sesgo por pérdidas en el seguimiento).*

El uso de BB post IAM en ancianos podría disminuir la funcionalidad en aquellos con deterioro cognitivo (moderado o severo), o con dependencia funcional severa. Un estudio de cohorte prospectivo de 2017 de residentes de hogares de ancianos de larga estancia ($n=15.720$, con media de edad de 83 años) con el fin de explorar la asociación entre BB después del IAM con el deterioro funcional, la mortalidad y la rehospitalización [202]. Los nuevos usuarios de BB ($n=8.953$) tuvieron más probabilidades de experimentar disminución funcional (OR 1,14; IC95% 1,02 a 1,28; NND=52 (IC95% 32 a 141) comparado con los no usuarios ($n=6.767$); fueron particularmente susceptibles aquellos con deterioro cognitivo moderado o severo OR 1,34; IC95% 1,11 a 1,61; o con dependencia funcional severa: OR 1,32; (IC95% 1,10 a 1,59). A su vez tuvieron tasas similares de rehospitalización (HR 1,06; IC95% 0,98 a 1,14) y menos probabilidades de morir (HR 0,74; IC95% 0,67 a 0,83). *Calidad de evidencia baja (estudios observacionales).*

Efecto de clase o drogas individuales

Los BB disminuyen la PA y la mayoría de los eventos cardiovasculares en menores de 60 años. Probablemente los hallazgos en contra de BB (ej. inferioridad para ACV en mayores de 60 años comparación a otros antihipertensivos) provienen de atenolol (hidrofílico). Sin embargo, los BB incluyen un grupo mixto de drogas con diversas propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas, siendo las características diferenciales más importantes: cardioselectividad (afinidad mayor por receptores beta 1), lipofilia, y vasodilatación periférica. En este sentido, es probable que los BB lipofílicos (ej. propranolol) reduzcan la mortalidad CV respecto a los hidrofílicos. A su vez, los nuevos BB vasodilatadores -ej: nebivolol, carvedilol-, podrían ofrecer ventajas adicionales.

	Cardioselectividad	Lipofilia	Vasodilatación
Atenolol	sí	baja	no
Bisoprolol	sí	moderada	no
Carvedilol	no	moderada	sí
Nebivolol	sí	moderada	sí
Propranolol	no	alta	no

Los BB lipofílicos (ej. propranolol) reducirían la mortalidad cardiovascular, en comparación con BB hidrofílicos (ej. atenolol). Un NMA de Zhang y col. en 2017 (13 ECA, $n=90.935$), comparó entre los BB lipofílicos (metoprolol, propranolol y oxprenolol) y los BB hidrofílicos (atenolol), explorando la mortalidad global, la enfermedad coronaria, el ACV y la muerte CV [203]. Los BB lipofílicos redujeron la mortalidad CV (OR 0,72; IC95% 0,54 a 0,97) en comparación con atenolol (hidrofílico); pero con igual mortalidad por cualquier causa (OR 0,86; IC95% 0,72 a 1,03) y enfermedad coronaria (OR 0,88; IC95% 0,64 a 1,23). Cuando se evaluó el riesgo de ACV utilizando la estratificación por edad, los BB lipofílicos mostraron una reducción significativa (OR 0,63; IC95% 0,41 a 0,99) en comparación con el atenolol (BB hidrofílico) en menores de 65 años. *Calidad de evidencia baja (imprecisión e inconsistencia).*

USO PREFERENCIAL DE BB EN SITUACIONES CLÍNICAS ESPECIALES

Edad fértil

Los BB muy probablemente sean antihipertensivos seguros en el embarazo. La HTA preexistente antes del embarazo o diagnosticada antes de la semana 20 de gestación, ocurre en aproximadamente 1 a 5% [204]. La indicación en mujeres en edad fértil se debe a la seguridad de la droga durante el embarazo y considerando que son personas susceptibles al mismo. Las GPC NICE y europea explicitan los BB como drogas a utilizar en edad fértil o embarazo [98,100]. La Food and Drug Administration (FDA) (Agencia regulatoria de alimentos y drogas de EE.UU) clasifica a la mayoría de los BB como categoría C, es decir, los estudios en animales han mostrado un efecto adverso en el feto y no existen estudios adecuados y bien controlados en humanos, pero los beneficios potenciales pueden justificar el uso del medicamento en mujeres embarazadas a pesar de los riesgos potenciales) [205].

Control de frecuencia cardíaca

Los BB selectivos del receptor adrenérgico beta-1 (BB-1: ej. atenolol, bisoprolol, nebivolol) reducen la PAS, la PAD y la FC, en comparación con placebo en personas con HTA. La RS Cochrane de Wong y col. en 2016 (56 ECA; n=7.812 con HTA primaria) cuantificó los efectos relacionados con la dosis y tipos de BB-1 en la PA versus placebo [206]. Los fármacos BB-1 son atenolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, esmolol, metoprolol, nebivolol, pafenolol, practolol. La mayoría de los BB-1 redujeron significativamente la PAS y la PAD. En personas con HTA leve a moderada, los BB-1 disminuyeron la PA en un promedio de -10/-8 mmHg y redujeron la FC en -11 latidos por minuto (lpm). La reducción máxima de la PA de los BB-1 se produjo al doble de la dosis inicial. Fue evidente una dosis-respuesta graduada sobre la FC: las dosis más altas de BB-1 redujeron la FC más que las dosis más bajas. Los BB-1 redujeron la PAS en un grado similar y redujeron la PAD en mayor grado, comparado con diuréticos, IECA y ARAII. *Calidad de evidencia alta.*

Los BB reducen la FC, en comparación con IECA, ARAII o placebo. Un MA de Niu y col. en 2016 (27 ECA), evaluó el impacto de los diferentes BB (incluye bisoprolol, carvedilol, nebivolol, entre otras drogas antihipertensivas) en la rigidez arterial según la velocidad de la onda del pulso, la PA y la FC, en comparación con placebo, IECA o ARAII [207]. Respecto a la reducción de la FC (en latidos por minuto -lpm-), los BB la redujeron tanto en comparación con el placebo (-12,33 lpm; IC95% -22,73 a -1,93, p=0,02), como comparado con IECA (-9,85 lpm; IC95% -11,75 a -7,96, p<0,01), como vs ARAII (-8,81 lpm; IC95% -9,75 a -7,87; p<0,01). *Calidad de evidencia alta.*

Enfermedad isquémica o IAM previo

Los BB en personas con HTA y enfermedad cardiovascular isquémica estable o antecedente de IAM, reducen la mortalidad, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad cardiovascular (ver sección enfermedad cardíaca establecida).

ANTAGONISTAS CÁLCICOS

Los Antagonistas Cálcicos incluyen drogas muy diferentes entre sí, ya que es una familia de fármacos extensa y heterogénea. Sus principales diferencias están expresadas por sus efectos clínicos y sus mecanismos de acción. Se clasifican en dihidropiridinas (AC-D, mayor selectividad vascular) y no dihidropiridinas (AC-ND, mayor selectividad miocárdica e inhibición del sistema de conducción).

Sin embargo, su uso como antihipertensivo se restringe en la práctica a los AC-D (ej: amlodipina, lercanidipina, nifedipina). Mientras los AC-ND (ej: diltiazem o verapamilo) se limitan a situaciones específicas, como arritmias concomitantes, desaconsejando su utilización en HTA y deterioro de función ventricular, y evitando la combinación con BB debido a la eventual marcada reducción en la frecuencia cardíaca.

ECA

Antihipertensivo y protección cardiovascular

La nitrendipina (AC-D) comparada con placebo, reduce ACV y todos los ECVM, en mayores de 60 años. Un ECA multicéntrico de varios países europeos, incluyó personas mayores de 60 años con hipertensión sistólica aislada y RCV basal de 27% [208]. Se aleatorizaron a tratamiento (n=2.398) con nitrendipina 10 a 40 mg/día (AC-D), con la posible adición de enalapril 5 a 20 mg/día e HCTZ 12,5 a 25 mg/día; o placebo (n=2297). A una mediana de seguimiento de 2 años, el tratamiento activo redujo la tasa total de ACV de 13,7 a 7,9 puntos finales por 1000 pacientes/año (42% de reducción; p=0,01), el ACV no fatal disminuyó en un 44% (p=0,01), los desenlaces cardíacos no fatales disminuyeron en un 33% (p=0,03) y todos los desenlaces finales cardiovasculares fatales y no fatales en un 31% (p<0,01). La mortalidad cardiovascular fue menor en el tratamiento activo (-27%, p=0,07), pero la mortalidad por todas las causas no fue influenciada (-14%; p=0,22). *Calidad de evidencia alta.*

La amlodipina (AC-D) fue tan efectiva como clortalidona (STZ) o lisinopril (IECA) en prevenir enfermedad coronaria mortal, IAM no fatal y mortalidad. El ALLHAT, ya mencionado anteriormente, fue un ECA que incluyó un total de 33.357 participantes de 55 años o más con HTA y otro FRCV, de 623 centros [171]. Los participantes se asignaron al azar para recibir clortalidona 12,5 a 25 mg/d (n=15.255); **amlodipina (AC-D)** 2,5 a 10 mg/d (n=9.048); o lisinopril 10 a 40 mg/d (n=9.054), para un seguimiento medio de 4,9 años. El resultado primario fue la combinación de enfermedad coronaria mortal o IAM no fatal, analizado por intención de tratar; que se produjo en 2.956 participantes, sin diferencias entre los antihipertensivos. En comparación con la clortalidona (tasa de 6 años, 11,5%), amlodipina (tasa de 6 años, 11,3%) RR 0,98; (IC95% 0,90 a 1,07), y lisinopril (tasa de 6 años, 11,4%) RR 0,99; (IC95% 0,91 a 1,08). Asimismo, la mortalidad por todas las causas no difirió entre los grupos. *Calidad de evidencia alta.*

Uso combinado con IECA o ARAII

Los AC-D+ARAI muy probablemente reducen la PA tan efectivamente como ARAII+STZ. Un ECA (n=64) con HTA no controlada con valsartán 160 mg/día, para asignar al azar a dos grupos: A (n=35) benazepril 20 mg/día o clortalidona 12,5 mg/día, mientras el grupo B (n=29) fueron asignados a benazepril 20 mg/día o amlodipina 5 mg/día [209]. Ante la falta de control con monoterapia a dosis completa de ARAII, la adición de un diurético, un AC-D o IECA proporcionaron un efecto antihipertensivo adicional significativo. Las combinaciones ARAII-diurético y ARAII-AC fueron superiores a la combinación de ARAII-IECA. *Calidad de evidencia moderada (riesgo de sesgo por falta de información sobre el ocultamiento de la asignación aleatoria y falta de cegamiento de los participantes o los investigadores).*

Combinar AC-D+ARAI (candesartán) podría reducir el daño renal en hipertensos no diabéticos. Un ECA de 2006 adicionó candesartan (ARAI) ante HTA no diabéticos tratados con AC-D durante al menos 12 meses [210]. Se aleatorizaron a recibir candesartan adicional o placebo. El candesartán adicional disminuyó significativamente la velocidad de la onda del pulso y la excreción urinaria de albúmina, en comparación con el placebo, pero el grosor íntimo y medio no se modificó con el candesartán o el placebo. *Calidad de evidencia baja (riesgo de sesgo por sesgo de selección y por falta de información sobre el ocultamiento de la asignación aleatoria, e inconsistencia).*

Es probable que la combinación IECA+AC-D retrase la progresión de la nefropatía, comparado con IECA+TZ. El ECA ACCOMPLISH realizado en cinco países (Estados Unidos, Suecia, Noruega, Dinamarca y Finlandia), que incluyó 11.506 pacientes con HTA y alto RCVG aleatorizados a recibir benazepril (IECA, 20 mg) más amlodipina (AC-D, 5 mg; n=5744) o benazepril (20 mg) más HCTZ (TZ, 12,5 mg; n=5762), una vez al día [211]. El ensayo se detuvo en forma temprana debido a la eficacia superior de benazepril más amlodipina (AC-D) en retardar la progresión de la nefropatía: HR 0,52; IC95% 0,41 a 0,65; p<0,01. *Calidad de evidencia moderada (riesgo de sesgo por detención temprana).*

Raza negra

El verapamilo (AC-ND) podría reducir más la PA, comparado con atenolol o captopril, en personas de raza negra con HTA. Un ECA de 1990 (n=394) comparó la eficacia y la seguridad de atenolol, captopril y verapamilo de liberación sostenida (BB, IECA y AC-ND respectivamente) como agentes únicos en el tratamiento de personas de raza negra con HTA leve a moderada [212]. El tratamiento con atenolol, captopril y verapamilo se asoció con PA controlada durante el primer período de tratamiento (4 semanas): 55,1%, 43,8% y 65,2% respectivamente; y durante el segundo período (otras 4 semanas) de tratamiento 59,6%, 57,1% y 73,0 % del tiempo. *Calidad de evidencia baja (riesgo de sesgo de selección e imprecisión).*

Es probable que amlodipina (AC-D) sea tan efectiva como clortalidona (STZ) o lisinopril (IECA) en prevenir eventos cardiovasculares en personas de raza negra. Un análisis de subgrupo preespecificado de ALLHAT subgrupos raciales, exploró IECA o AC versus diurético TZ en la reducción de la incidencia de enfermedad cardiovascular [213]. En los subgrupos de raza negra y personas no negras, las tasas no fueron más bajas en los grupos de amlodipina o lisinopril que en el grupo de clortalidona para la enfermedad coronaria o cualquier otro resultado; y el tratamiento basado en diuréticos produjo el riesgo más bajo de insuficiencia cardíaca. *Calidad de evidencia moderada (riesgo de sesgo).*

RS-MA

Los AC reducen la PA y ECV de modo similar a otros antihipertensivos. La RS-MA de Law y col. de 2009, (147 ECA, n=958.000) evaluó la eficacia de las diferentes clases de fármacos para bajar la PA en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad coronaria y ACV [172]. Respecto al ACV, los AC mostraron un mayor efecto preventivo que otros fármacos: RR 0,91; IC95% 0,84 a 0,98; p=0,01. Los AC redujeron la insuficiencia cardíaca en un 19% (P=0,01), aunque los ensayos de comparación de fármacos mostraron que fueron menos efectivos que las otras cuatro clases de fármacos (RR 1,22; IC95% 1,10 a 1,35; p<0,001). *Calidad de evidencia alta.*

La RS-MA de Fretheim y col. de 2012 (25 ECA) exploró diferentes antihipertensivos para reducir la incidencia de ECV en personas sanas [199]. Los IECA resultaron inferiores a AC en relación con el riesgo de ACV (RR 1,19; IC95% 1,03 a 1,38), pero superiores con respecto al riesgo de insuficiencia cardíaca (RR 0,82; IC95% 0,69 a 0,94).

En forma consistente, el MA de Thomopoulos y col. de 2015, concluyó que todas las drogas son efectivas para controlar la PA [174]. Sin embargo, los AC que resultaron superiores en la prevención de ACV y muerte por cualquier causa, pero inferiores en la prevención de la insuficiencia cardíaca. *Calidad de evidencia alta.*

ESQUEMA DE INICIO DE TRATAMIENTO (2024)

RS-MA

La evidencia es muy incierta sobre el efecto del inicio de tratamiento antihipertensivo con dos fármacos a dosis bajas en la mortalidad total y en la incidencia de eventos cardiovasculares, comparado con 1 fármaco a dosis media.

Una RS-MA Cochrane actualizada 2020 3 ECA (n=568) comparó inicio de tratamiento antihipertensivo con terapia combinada vs monoterapia, para mortalidad total, mortalidad CV y eventos cardiovasculares (IAM, ACV, muerte súbita, hospitalización o muerte por insuficiencia cardíaca congestiva, y otros eventos vasculares significativos como la ruptura de aneurismas) a largo plazo [214].

Los resultados para cada resultado individual fueron:

Mortalidad total: RR 1,35 (IC95% 0,08 a 21,72) (3 ECA, n=568).

Mortalidad CV: no se observó ningún evento en los 3 ECA incluidos.

Eventos cardiovasculares totales: RR 0,98 (IC95% 0,22 a 4,41) (3 ECA, n=568).

EA graves totales: RR 0,77 (IC95% 0,31 a 1,92) (3 ECA, n=568).

Retiros debido a EA: RR 0,85 (IC95% 0,53 a 1,35) (3 ECA, n=568).

La gran heterogeneidad impidió agregar el resultado de 'alcanzar el control de la presión arterial'. El análisis de subgrupos por objetivo de presión arterial no abordó esta heterogeneidad.

Luego de un año, la DM de la PAS fue -2,06 (IC95% -5,39 a 1,27) (3 ECA, n=568) y de la PAD, -0,12 (IC95% -1,21 a 0,96) (2 ECA, n=443) entre los grupos que comenzaron con monoterapia o con terapia combinada. Sin embargo, los IC incluyeron diferencias mayores de 5 mmHg (diferencia clínica mínimamente importante) para la PAS.

RS-MA PROPIO

Iniciar tratamiento con dos antihipertensivos a dosis baja comparado con 1 antihipertensivo a dosis media,

- logra que más personas alcancen metas de control de PA,
- probablemente reduce más la PAS,
- no aumenta los EA totales,
- probablemente se asocia a un menor número de EA serios.

Se realizó una búsqueda sistemática de ECA que compararon terapia antihipertensiva combinada versus monodroga y estuvieran disponibles en español o inglés, en los siguientes motores de búsqueda: PubMed/Medline, Biblioteca Virtual en Salud, colaboración Cochrane, Google Scholar.

Se encontraron 53 ECA potencialmente elegibles. Se excluyeron 27 por haber comparado dos fármacos a dosis media con 1 fármaco a dosis media, o bien por no brindar información clara sobre eficacia y seguridad de las intervenciones evaluadas. Se excluyó 1 estudio adicional por encontrarse disponible solo en idioma ucraniano.

Finalmente se incluyeron en el meta-análisis 25 estudios, que se listan en la Tabla 11:

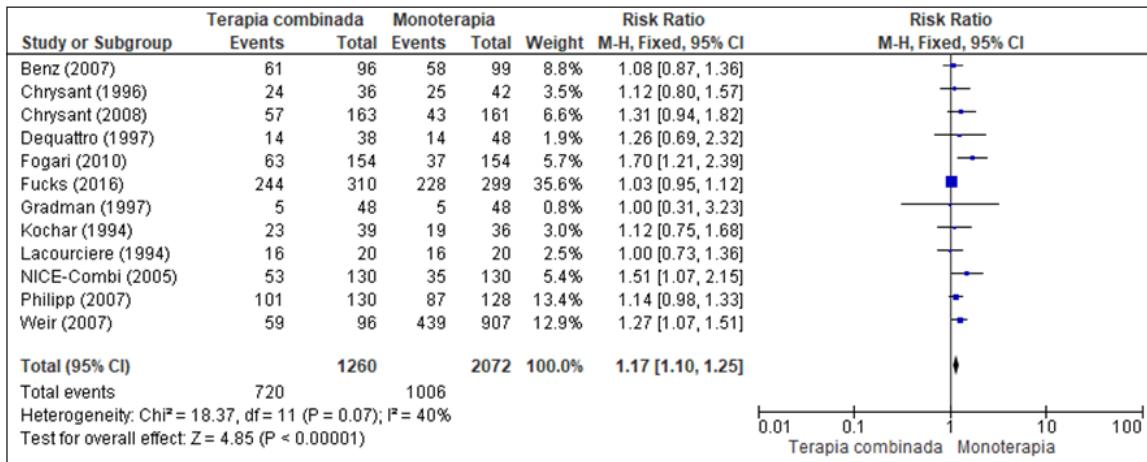
Autor	Año	Tratamiento combinado	Monodroga	“n”
Asmar[215]	2001	Indapamida 0,625 mg + Perindopril 2 mg	Atenolol 50 mg	406
Benz[216]	1998	Valsartán 80mg + HCTZ 12,5 mg	Valsartán 160 mg	195
Burris[217]	1990	Diltiazem 60mg + HCTZ 12,5 mg	Diltiazem 120 mg	30
Chan[218]	1997	Diltiazem 120 mg + Lisinopril 10 mg	Diltiazem 240 mg	52
Chrysant[219]	1994	Lisinopril 10 mg + HCTZ 12,5 mg	HCTZ 25 mg	169
Chrysant[220]	1996	Benazepril 10 mg + HCTZ 12,5 mg	Benazepril 20 mg	78
Chrysant[221]	2008	Olmesartan 10 mg + Amlodipina 5 mg	Olmesartan 20 mg	324
Cushman[222]	1998	Enalapril 5 mg + Diltiazem 120 mg	Diltiazem 180 mg	302
DeQuattro[223]	1997	Trandolapril 2 mg + Verapamil 120 mg	Verapamil 240 mg	86
Fogari[224]	2010	Valsartán 80 mg + Amlodipina 5 mg	Valsartán 160 mg	308
Frishman[225]	2006	Felodipina 2,5 + Metoprolol 25	Felodipina 10 mg	134
Fuchs[226]	2016	Clortalidona 12.5 mg + Amiloride 2.5 mg	Losartan 50 mg	655
Giles[227]	2014	Nebivolol 5 mg + Valsartán 80 mg*	Valsartán 160 mg*	1110
Gradman[228]	1997	Felodipino 2,5 mg + Enalapril 5 mg	Enalapril 20 mg	96
Lacourciere[229]	1994	Nevibolol 5 mg + HCTZ 12,5 mg	Nevibolol 10 mg	40
Kochar[230]	1999	HCTZ 12,5 mg + Irbesartán 37,5 mg	Irbesartán 100 mg	75
Myers[231]	2000	Perindopril 2 mg + Indapamida 0,625 mg	Indapamida 1,25 mg	125
NICE-Combi[232]	2005	Candesartan 8 mg + Nifedipina 20 mg	Candesartan 12 mg	260
Philipp[233]	2007	Valsartán 80 mg + Amlodipina 2,5 mg	Valsartán 160 mg	258
Pool[234]	1997	Fosinopril 10 mg + HCTZ 12,5 mg	HCTZ 37,5 mg	61
Pordy[235]	1994	Cilazapril 0,5 mg + HCTZ 12,5 mg	HCTZ 25 mg	189
Saruta[236]	2007	Losartan 50 mg + HCTZ 12,5 mg	Losartan 50 mg	310
Scholze[237]	1998	Trandolapril 0,5 mg + Verapamilo 120 mg	Verapamilo 180 mg	60
Wang KL[238]	2020	Valsartán 80 mg + Amlodipina 5 mg	Valsartán 160 mg	42
Weir[239]	2007	Valsartán 80 mg + HCTZ 12,5 mg	Valsartán 160 mg	1003

Tabla 11: ECA incluidos en el meta-análisis, y estrategias de tratamiento utilizados en cada uno de ellos. HCTZ: Hidroclorotiazida

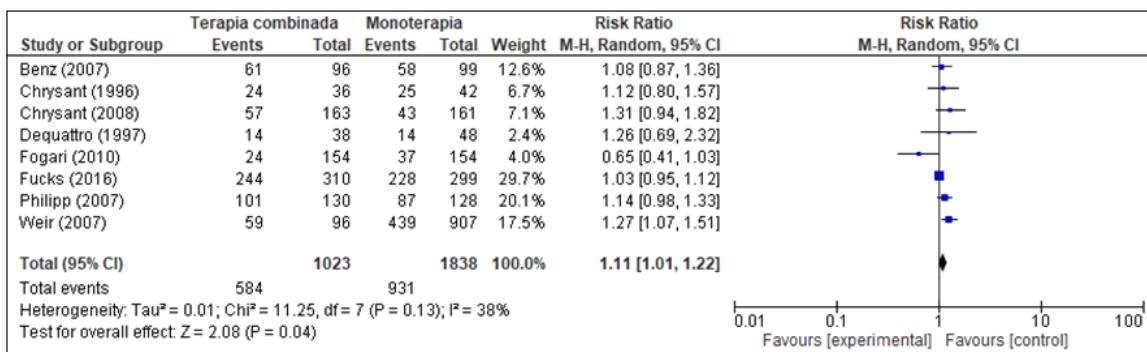
5 ECA (n=1.134) evaluaron el descenso de PAS, 5 ECA (n=1.134) el descenso de la PAD, 12 ECA (n=3.332) analizaron la cantidad de pacientes que alcanzaron objetivos de control de PA y 14 ECA (n=3.883) reportaron ocurrencia de EA. Debido a que algunos estudios la intervención era terapia combinada con dos fármacos a dosis baja, y en cambio otros utilizaron un fármaco a dosis baja y otro a dosis media (ejemplo, amlodipina 5 mg) comparado con un fármaco a dosis media, se realizó un análisis de subgrupo para cada uno de los desenlaces, incluyendo solamente estudios donde la terapia combinada haya sido con dos fármacos a dosis bajas.

Control de PA: el número de participantes que alcanzaron valores objetivo de PA fue mayor con terapia combinada respecto a la monodroga: RR 1,17 (IC95% 1,10 a 1,25) (12 ECA; n=3.332).

Análisis de subgrupo: considerando los estudios que incluyeron sólo fármacos a dosis baja en el grupo de terapia combinada, el RR fue de 1,11 (IC95% 1,01 a 1,22%) (8 ECA; n=2.861).



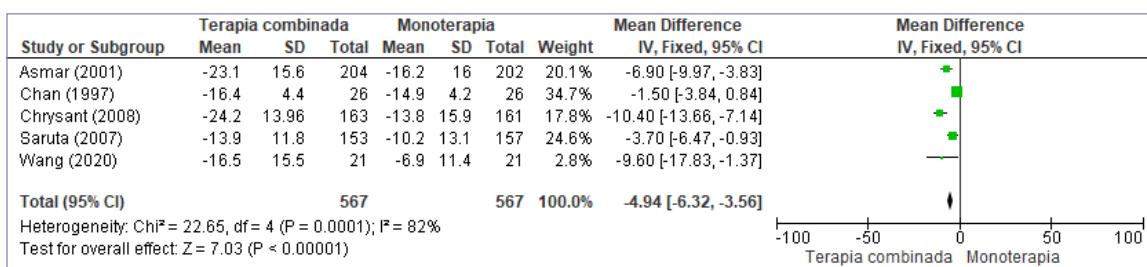
Metaanálisis propio: control de PA. Terapia combinada vs. Monoterapia



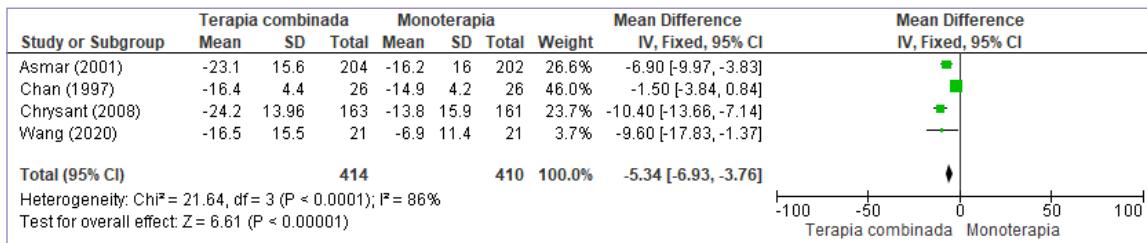
Metaanálisis propio: control de la PA. Análisis de subgrupo: Terapia combinada (dos fármacos a dosis bajas) vs. Monoterapia.

PAS: al final del seguimiento la DM entre el descenso de PAS respecto al valor basal, del grupo de terapia combinada y el grupo monoterapia fue de -4,94 mmHg (IC95% -6,32 a -3,56 mmHg) (5 ECA; n=1.134).

En el análisis de subgrupo, la DM fue -5,34 mmHg (IC95% -6,93 a -3,76 mmHg;) (4 ECA; n=824).



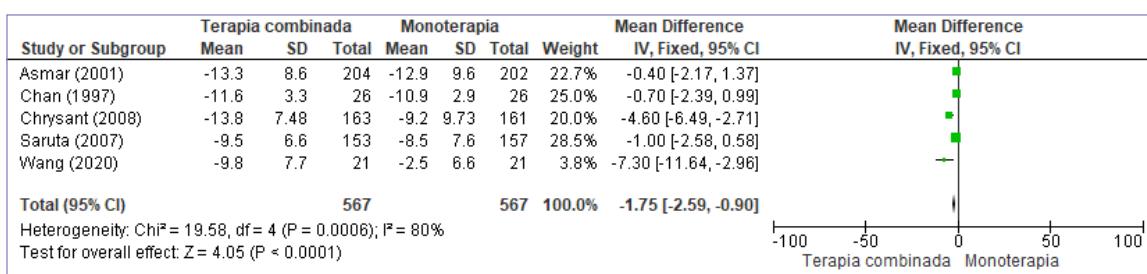
Metaanálisis propio: reducción de PAS. Terapia combinada vs. Monoterapia



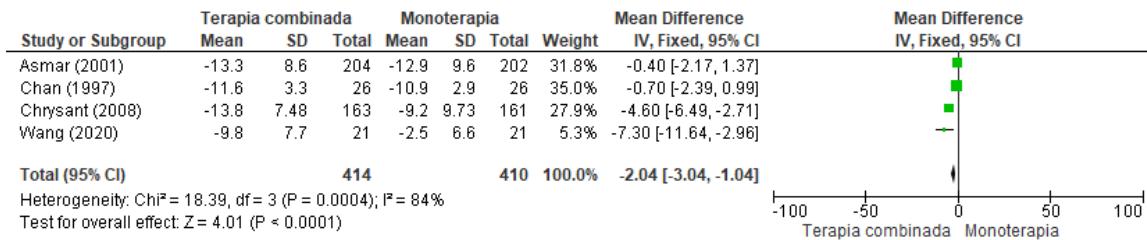
Metaanálisis propio: reducción de PAS. Análisis de subgrupo: Terapia combinada (dos fármacos a dosis bajas) vs. Monoterapia.

PAD: al final del seguimiento la DM en el descenso de PAD respecto al valor basal, del grupo terapia combinada y el grupo monoterapia fue de -1,75 mmHg (IC95% -2,59 a -0,90 mmHg). (5 ECA; n=1.134).

En el análisis de subgrupo: considerando los estudios que incluyeron sólo fármacos a dosis baja en el grupo de terapia combinada, la DM fue -2,04 mmHg (IC95% -3,04 a -1,04 mmHg) (4 ECA; n=824).



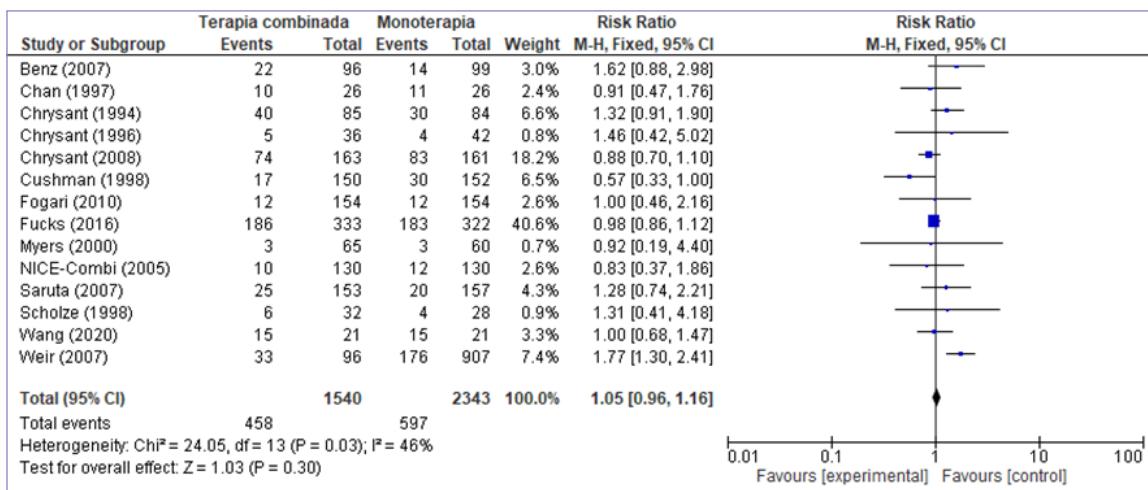
Metaanálisis propio: reducción de PAD. Terapia combinada vs. Monoterapia



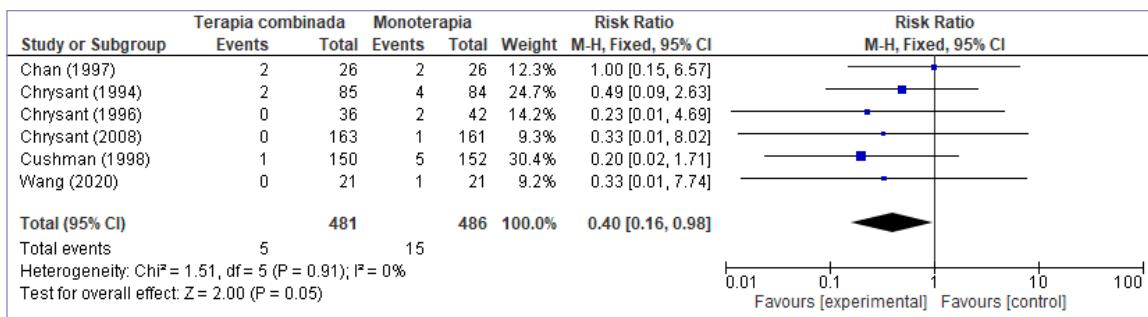
Metaanálisis propio: reducción de PAD. Análisis de subgrupo: Terapia combinada (dos fármacos a dosis bajas) vs. Monoterapia.

Efectos adversos totales: para el uso de terapia combinada comparado con monoterapia el RR fue 1,05 (IC95% 0,96 a 1,16) (14 ECA; n=3.883).

Efectos adversos serios: RR fue 0,40 (IC95% 0,16 a 0,98). La definición de EA serios se basó en la clasificación utilizada por los autores en cada uno de los estudios.



Metaanálisis propio: cualquier efecto adverso. Terapia combinada vs. Monoterapia



Metaanálisis propio: efectos adversos serios. Terapia combinada vs. Monoterapia

COMBINACIÓN DE IECA-ARAI Y LOS EFECTOS RENALES (2019)

La combinación IECA+ARAI, muy probablemente se asocie con un mayor riesgo de eventos adversos renales o hiperkalemia. La guía europea recomienda en contra del uso combinado de IECA y ARAII, debido al potencial exceso de eventos adversos renales [98]. Para argumentar se basan, principalmente, en un ECA con DM2, con un filtrado glomerular estimado entre 30 y 89,9 ml/min/1,73m² y albúmina urinaria de al menos 300 mg [185]. Comenzaban con 50 mg/día de losartán (ARAI), que aumentaron a 100 mg/día sólo si la kalemia era menor a 5,5 mmol/litro y la creatinina no aumentaba en más del 30% del basal. A los 30 días, se aleatorizaron 1:1 para recibir lisinopril (IECA) o placebo (n=1.448, mediana de seguimiento de 2 años). El estudio se detuvo tempranamente debido a preocupaciones sobre la seguridad que incluían deterioro de la función renal (definido como descenso ≥30 ml/min/1,73m² si el filtrado glomerular inicial estimado fue ≥60 ml/min/1,73m²; o descenso ≥50% si el filtrado glomerular inicial estimado fue <60 ml/min/1,73m²), mortalidad, lesión renal aguda (IRA) e hiperkalemia. No hubo diferencias en el deterioro de la función renal: 152 eventos en el grupo de monoterapia y 132 en el grupo de terapia de combinada (HR 0,88; IC95% 0,70 a 1,12; p=0,30) ni en la mortalidad (RR= 1,04; IC95% 0,73 a 1,49; p=0,75) pero si en los otros dos puntos de seguridad. La IRA fue la mayor tasa de eventos adversos graves en el grupo de terapia combinada (HR 1,7; IC95% 1,3 a 2,2; p<0,01) con 190 eventos (12,2 eventos por 100 personas/año) en comparación con 105 eventos en el grupo de monoterapia (6,7 eventos por 100 persona/año). La hipertotasemia también fue mayor con terapia combinada (HR=2,8; IC95% 1,8 a 4,3; p<0,01). Calidad de evidencia moderada (riesgo de sesgo de selección).

MUJERES EN EDAD FÉRTIL (2019)

En Argentina, según datos aportados por el Sistema Informático Perinatal para la Gestión se estima que 6 de cada 10 embarazos son no planificados, por lo tanto, resulta apropiado indicar antihipertensivos seguros para el embarazo en mujeres en edad fértil [240].

EFFECTO SOBRE EL USO DE IECA O ARAII DURANTE EL EMBARAZO

El uso de **IECA/ARAI** durante el segundo y tercer trimestre del embarazo ha sido contraindicado por su asociación con un mayor riesgo de patología fetal, clasificadas por la FDA como categoría D (es decir: se han efectuado estudios que demuestran efectos teratógenos sobre el feto humano, pero en ocasiones el beneficio obtenido puede superar el riesgo esperado).

IECA/ARAII durante el embarazo, particularmente en el segundo y tercer trimestre, muy probablemente se asocien a distintas fetopatías. El uso de estos fármacos durante el segundo y el tercer trimestre está asociado con fetopatías, ya que afecta el desarrollo de los riñones fetales, el crecimiento fetal intrauterino, provoca oligoamnios, displasia renal fetal, anuria, falla renal, hipoplasia de la bóveda craneana, hipoplasia pulmonar, deformidades de cara y miembros e incluso muerte fetal [241,242].

Los IECA en el primer trimestre probablemente se asocia a malformaciones mayores (principalmente cardíacas y del SNC) en el feto. En una cohorte de 29.507 bebés nacidos entre 1985 y 2000, identificaron 209 lactantes con exposición a IECA en el primer trimestre [243]. Estos infantes tuvieron un aumento del riesgo de malformaciones cardiovasculares congénitas (RR 2,71; IC95% 1,72 a 4,27) y del sistema nervioso central (RR 3,72; IC95% 1,37 a 14,02). Las anomalías incluyen defectos septales auricular y ventricular, conducto arterioso permeable, espina bífida y displasia renal. *Calidad de evidencia moderada (por riesgo de sesgo).*

DIABETES MELLITUS Y ERC (2019)

La prevalencia de HTA en adultos con diabetes es aproximadamente del 80%, y es al menos el doble de frecuente en personas con DM2, comparado con personas de la misma edad sin DM2 [126-128]. La coexistencia de HTA y diabetes aumenta notablemente el riesgo de desarrollar enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, ACV y mortalidad por ECV [129]. Adicionalmente, puede aumentar el riesgo de enfermedad microvascular, como nefropatía o retinopatía [128,130]. La ERC se produce en 25 a 40% de las personas con diabetes dentro de los 20 a 25 años de evolución de la enfermedad.

Los beneficios del tratamiento antihipertensivo incluyen efectos a largo plazo de las drogas sobre otros desenlaces como la reducción de la caída del filtrado glomerular, la albuminuria/proteinuria, la retinopatía [244] y la enfermedad renal en etapa terminal [245,246].

El curso natural de la mayoría de las formas de ERC parece ser una progresión hacia la insuficiencia renal terminal. Aunque los mecanismos subyacentes no se conocen completamente, muchos datos experimentales han sugerido que las alteraciones adaptativas en la hemodinámica glomerular y la hipertrofia glomerular, que siguen a la reducción en el número de nefronas, pueden resultar perjudiciales para los glomérulos residuales [247,248].

Además, el aumento de la presión arterial sistémica se considera un FR relevante de desarrollar ERC [249]; El adecuado control de la presión arterial se considera un factor pronóstico favorable [250,251].

En personas con HTA y diabetes, con o sin ERC, los 5 grupos de antihipertensivos reducen eventos cardiovasculares respecto al placebo. A corto y mediano plazo no habría diferencias entre los grupos de antihipertensivos tanto para reducción de eventos CV como renales. Sin embargo, los IECA disminuyen la proteinuria y mejoran el filtrado glomerular independientemente de la PA y la diabetes. Los IECA combinados con AC-D probablemente retrasen la progresión de la nefropatía. Los IECA y los ARAII, es probable que reduzcan la progresión de la enfermedad renal a la etapa terminal.

En personas con HTA y ERC no diabética los IECA y los ARAII, comparados con placebo u otros antihipertensivos reducen la albuminuria/proteinuria y la progresión a enfermedad renal en etapa terminal. En el subgrupo de pacientes con proteinuria (albuminuria mayor a 300 mg/día), también reducen los ECV. La asociación de IECA+ARAII aumenta el riesgo de EA graves.

DIABETES MELLITUS (2019)

AUMENTO DE INCIDENCIA DE DIABETES COMO EVENTO ADVERSO

El tratamiento antihipertensivo basado en AC-D solo (o combinado con IECA) muy probablemente se asocie a menor incidencia de diabetes en comparación con BB solo (o combinado con TZ). El riesgo de aparición de nueva diabetes de algunos antihipertensivos fue tomado, originalmente, del estudio ASCOT [152]. Dado que la evidencia en ese entonces sugería que los antihipertensivos más nuevos presentarían ventajas sobre los diuréticos y los BB, se propusieron comparar atenolol más una tiazida (BB+TZ), versus amlodipina con perindopril (AC-D+IECA). Se trata de un ECA multicéntrico (n=19.257 hipertensos entre 40 y 79 años, con al menos otros tres FRCV) aleatorizados a 5 a 10 mg de amlodipina, agregando 4 a 8 mg de perindopril (n=9.639), o bien, a 50 mg de atenolol agregando bendroflumetiazida 1,25 a 2,5 mg y potasio (n=9.618), según necesidad de intensificación. El objetivo primario fue comparar la eficacia y seguridad de las 2 combinaciones para la disminución de PA. No fue significativo para el IAM no mortal -incluido el IAM silente-: HR 0,90 (IC95% 0,79 a 1,02; p=0,10). Sin embargo, se observaron mejores resultados a favor de (AC-D+IECA) para los desenlaces secundarios: mortalidad por todas las

causas (HR 0,89; IC95% 0,81 a 0,99; p=0,02); eventos y procedimientos cardiovasculares (HR 0,84; IC95% 0,78 a 0,90; p<0,01); y ACV fatal y no fatal (HR 0,77; IC95% 0,66 a 0,89; p<0,01). Como objetivo terciario, se exploró el desarrollo de diabetes, siendo menor en el régimen a base de AC-D (HR 0,70; IC95% de 0,63 a 0,78; p<0,01). *Calidad de evidencia moderada (riesgo de sesgo en la asignación y en el cegamiento de los observadores).*

Los ARAII, IECA y AC-D se asocian a menor incidencia de diabetes comparado con diuréticos o BB. El MA en red de Elliott y col. de 2007 (22 ECA, n=143.153) exploró la proporción de pacientes que desarrollaron diabetes [252]. La terapia farmacológica antihipertensiva incluyó: ARAII (1189/14185, 8,38%), IECA (1618/22941, 7,05%), AC-D (2791/38607, 7,23%), placebo (1686/24767, 6,81%), BB (2705/35745, 7,57%), o diuréticos (998/18699, 5,34%). La asociación de los fármacos con el desarrollo de diabetes (respecto de los diuréticos como comparador) resultó protectora para los ARAII (OR 0,57; IC95% 0,46 a 0,72) y los IECA (OR 0,67; IC95% 0,56 a 0,80), los AC-D (OR 0,75; IC95% 0,62 a 0,90) y el placebo (OR 0,77 IC95% 0,63 a 0,94). Los BB (OR 0,90; IC95% 0,75 a 1,09) tuvieron la misma incidencia que los diuréticos. *Calidad de evidencia alta.*

Es muy probable que los BB y AC-D aumenten el riesgo de diabetes en comparación con el placebo. En forma consistente y más actualizada, otro MA en red (Li y col. 2017) comparó antihipertensivos y desarrollo de nuevos casos de diabetes (38 estudios, n=224.140) [253]. Los BB y AC-D aumentaron la probabilidad de desarrollo de diabetes: OR 2,18 (IC95% 1,36 a 3,50) y OR 1,16 (IC95% 1,05 a 1,29) respectivamente. *Calidad de evidencia moderada (riesgo de sesgo por falta de cegamiento).*

TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO EN DIABETES

Mortalidad y eventos macro y micro vasculares

Los 5 grupos de fármacos antihipertensivos reducen PA y ECV en comparación con el placebo, en población con y sin diabetes. Un MA de Thomopoulos y col. en 2017 incluyó 72 ECA con clase de fármaco en comparación con placebo (n=260210) y 50 ECA comparativos de fármacos de cabeza a cabeza (n=247006) [246]. Exploró eventos cardiovasculares no fatales y fatales, enfermedad renal en etapa terminal, y muerte por todas las causas, en pacientes con y sin diabetes. Los 5 grupos de antihipertensivos redujeron PA y ECV mayores en comparación con el placebo, tanto en población con y sin diabetes. En comparación con otras clases, IECA y ARAII fueron la única clase más efectiva en la diabetes. *Calidad de evidencia alta.*

En DM2, es probable que la reducción de 10 mmHg de PAS reduzca la mortalidad por todas las causas y reduzca eventos macro y micro vasculares. La RS-MA de Emdin y col. de 2015 (40 ECA; n=100.354) exploró asociación entre el tratamiento para la reducción de PA y la enfermedad vascular en DM2 [244]. Evidenció que una reducción de 10 mmHg en la PAS se asoció significativamente con menor mortalidad por todas las causas (RR 0,87; IC95% 0,78 a 0,96), menor tasa de eventos CV (RR 0,89; IC95% 0,83 a 0,95) y de cardiopatía coronaria (RR 0,88 IC95% 0,80 a 0,98). También se consideraron otros desenlaces secundarios: albuminuria (RR 0,83 IC95% 0,79 a 0,87) y retinopatía (RR 0,87; IC95% 0,76 a 0,99). Al igual que en población general, se observaron pocas diferencias para reducción de la PA y los resultados según las diferentes clases de drogas utilizadas [244], excepto: los **AC-D** presentaron menor riesgo de **ACV**: RR 0,86; IC95% 0,77 a 0,97; impulsada por estudio LIFE [254]; los **diuréticos** se asociaron con un riesgo menor de **insuficiencia cardíaca**: RR 0,83 (IC95% 0,72 a 0,95), en comparación con todas las demás drogas, impulsadas en gran medida por los resultados de ALLHAT; y similar a los **ARAI** [171]. *Calidad de evidencia moderada (riesgo de sesgo en la asignación y en el cegamiento).*

Ante HTA y diabetes sin daño renal, IECA o ARAII, probablemente no reduzcan la enfermedad renal terminal, en comparación con otros antihipertensivos. La RS-MA de Bangalore y col. en 2016 exploró si los IECA o ARAII son superiores a otros antihipertensivos (AC-D, BB, diuréticos) para la prevención de eventos CV y renales duros en personas con diabetes [255]. Los resultados fueron muerte, muerte CV, IAM, angina de pecho, ACV, insuficiencia cardíaca, revascularización y enfermedad renal terminal. Se incluyeron 19 ECA con 25.414 participantes con diabetes, media de seguimiento 3,8 años (95.910 pacientes/año). Cuando se compararon con otros agentes antihipertensivos, los IECA/ARAI no mostraron diferencias en el desenlace enfermedad renal terminal (RR 0,99; IC95% 0,78 a 1,28). *Calidad de evidencia moderada (evidencia indirecta por corto seguimiento).*

Los IECA disminuyen la proteinuria y mejoran la tasa de filtración glomerular, independiente-miente de las reducciones de PA y de la diabetes. Un MA de Maki y col. de 1995 (n=14 ECA) con seguimiento de al menos 6 meses con diabéticos con y sin nefropatía, y pacientes con hipertensión esencial o enfermedad renal primaria [256]. Los efectos beneficiosos a largo plazo de los antihipertensivos sobre la proteinuria (reportado coeficiente de regresión antes/después) y la tasa de filtración glomerular (reportada como mL/min por mes) son proporcionales a las reducciones de la PA (cada reducción de 10

mmHg en la PA disminuyó la proteinuria en -0,14; IC95% -0,22 a -0,06), y son similares en personas diabéticas y no diabéticas con enfermedad renal. Adicionalmente los IECA y AC-ND tienen efectos beneficiosos adicionales sobre la proteinuria, con disminuciones de -0,45; (IC95% -0,58 a -0,32) y -0,38; (IC95% -0,70 a -0,06) respectivamente, que son independientes de las reducciones de la PA y la diabetes. Los IECA producen mayor disminución de la proteinuria (media agrupada de -0,51; IC95% -0,68 a -0,35), mejora en la tasa de filtración glomerular (0,13 mL/min por mes; IC95% 0,10 a 0,16), y mayor disminución en la PA (media de -4,0 mmHg; IC95% -4,9 a -3,0 mmHg). *Calidad de evidencia alta.*

Es probable que la combinación de antihipertensivos IECA+AC-D retrase la progresión de la nefropatía, comparado con IECA+TZ. El estudio ACCOMPLISH, un ECA doble ciego realizado en cinco países (EE.UU., Suecia, Noruega, Dinamarca y Finlandia), incluyó 1506 personas con HTA y alto RCV o enfermedad CV establecida: antecedentes de eventos coronarios, IAM, revascularización, ACV, ERC, enfermedad arterial periférica, HVI o diabetes [211]. Fueron asignados en una proporción de 1:1 para recibir benazepril (20 mg) + amlodipina (5 mg; n=5.744) [IECA + AC-D] o benazepril (20 mg) más hidroclorotiazida (12,5 mg; n=5.762) [IECA + TZ], una vez al día. La progresión de la ERC se definió como la duplicación de la concentración de creatinina en suero o enfermedad renal en etapa terminal (IFGe <15 ml/min/1,73m² o necesidad de diálisis). El estudio finalizó en forma temprana (con promedio de seguimiento de 2,9 años) debido al efecto protector de IECA+AC-D. Hubo 113 (2,0%) eventos de progresión de la ERC en el grupo de benazepril más amlodipina, en comparación con 215 (3,7%) en el grupo de benazepril más hidroclorotiazida (HR 0,52; IC95% 0,41 a 0,65; p<0,01). Los pacientes con ERC tenían una tasa de diabetes similar a los que no la padecían (58,9% versus 60,5%; p=0,302). *Calidad de evidencia moderada (riesgo de sesgo por único ensayo con detención temprana).*

Ante diabetes y afectación renal (particularmente en aquellos con proteinuria), la reducción intensiva de la PA podría proteger contra los eventos de insuficiencia renal. Una RS-MA de Jicheng Lv de 2013 incluyó personas con enfermedad renal (sólo algunos estudios con diabetes) para evaluar los efectos renales y cardiovasculares de la disminución intensa de la PA en personas con ERC (definida como un compuesto de duplicación del nivel de creatinina sérica, o una disminución del 50% en la tasa de filtración glomerular o enfermedad renal en etapa terminal) [257]. Incluyó 11 ECA (n=9.287 con ERC y 1.264 eventos de insuficiencia renal), con asignación de los pacientes con ERC a diferentes niveles de PA objetivo. La reducción intensiva de la PA redujo el riesgo de insuficiencia renal (HR 0,73; IC95% 0,62 a 0,86), pero no en pacientes sin proteinuria al inicio del estudio (HR 1,12; IC95% 0,67 a 1,87). *Calidad de evidencia baja (riesgo de sesgo por falta de cegamiento y evidencia indirecta porque sólo algunos estudios incluyeron personas con enfermedad renal diabética).*

Los IECA o ARAII, es probable que reduzcan la progresión a enfermedad renal en etapa terminal. Un MA en red de Palmer y col. de 2015 investigó los beneficios y daños de los antihipertensivos en adultos con diabetes y enfermedad renal [258]. Se incluyeron 157 estudios (n=4.356 principalmente con DM2 y ERC). La enfermedad renal en etapa terminal fue significativamente menos probable con ARAII: RR 0,77; IC95% 0,65 a 0,92, en comparación con placebo. *Calidad de evidencia moderada (riesgo de sesgo de indicación).*

Los IECA o ARAII probablemente reduzcan la albuminuria y la aparición o progresión de la nefropatía diabética, con mayor eficacia que otras drogas. El MA de Thomopoulos y col. de 2017 incluyó 41 ECA con diabetes (n=61.772) y 40 ECA sin diabetes (n=191.353) [246]. Los IECA redujeron tanto la enfermedad coronaria (RR estandarizado 0,40 IC95% 0,29 a 0,59; p<0,01) como la mortalidad global (RR 0,61; IC95% 0,40 a 0,95; p=0,01). Los datos para la insuficiencia renal estaban disponibles solo en 14 ECA con diabetes (n=33.313) y 10 ECA sin diabetes (n=36.599). Mientras que, en pacientes con diabetes, se informaron 1031 casos de enfermedad renal en etapa terminal con una RRR del 21% (IC95% 5 a 34%) cuando la reducción de la PAS/PAD se estandarizó a 10/5 mmHg (RRA de 8 casos cada 1000 pacientes tratados durante 5 años); en los pacientes sin diabetes, los casos informados de enfermedad renal en etapa terminal fueron bastante menos (con 300 casos y RR 1,01; IC95% 0,82 a 1,24). Los ARAII fueron la clase más efectiva en la diabetes, para reducir la albuminuria y la aparición o progresión de la nefropatía diabética con mayor eficacia que otras drogas. *Calidad de evidencia de moderada (inconsistencia, múltiples subdivisiones en subgrupos).*

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (2019)

Todas las guías seleccionadas que incluyen ERC (NICE, multisociedades, europea y Canadá), priorizan IECA o ARAII (ISRAA), solos o combinados con AC-D o diuréticos, ante proteinuria, albuminuria y otro deterioro renal, por ser efectivos en la reducción de la proteinuria y la progresión de la ERC [26,98–100]. Además, recomiendan evitar la asociación IECA+ARAII. NICE y multisociedades sugieren monitorear el filtrado glomerular y la kalemia.

La guía multisociedades define albuminuria como la presencia de albúmina ≥ 300 mg/día o ≥ 300 mg/g de creatinina en muestra de orina aislada) [99].

NICE recomienda utilizar IECA o ARAII para las personas con ERC y diabetes y una relación albúmina/creatinina en orina ≥ 30 mg/g; HTA y relación albúmina/creatinina ≥ 300 mg/g; o bien relación albúmina/creatinina ≥ 70 mg/mmol o ≥ 600 mg/g o más (independientemente de la hipertensión o la presencia de enfermedad CV) [100].

Los IECA reducen la PAS/PAD, la proteinuria y la progresión a ERC en personas con HTA y ERC no diabética comparados con placebo u otros antihipertensivos. La RS-MA de Jafar y col. (2001; 11 ECA, n=1.860), evaluó IECA vs placebo u otro antihipertensivo en personas con ERC no diabética para reducción de PA, proteinuria, evolución a ERC en etapa terminal y un resultado combinado de duplicación de creatininemia o ERC en etapa terminal; la media de seguimiento fue de 2,2 años [259]. Los IECA fueron superiores para reducir la PAS (DM -4,5 mmHg IC95% -3,0 a -6,1 mmHg), la PAD (DM -2,3 mmHg; IC95% -1,4 a -3,2 mmHg) y la proteinuria (DM -0,46 g/d; IC95% -0,33 a -0,59). Luego de ajustar por características del paciente al inicio del estudio y por los cambios de PAS y proteinuria durante el seguimiento, los IECA mostraron ser superiores para progresión a ERC en etapa terminal (RR 0,69; IC95% 0,51 a 0,94) y el resultado combinado de duplicación de creatininemia o ERC en etapa terminal (RR 0,70; IC95% 0,55 a 0,88). Quienes presentaban valores más altos de proteinuria al inicio del estudio, obtuvieron mayores beneficios. *Calidad de evidencia alta.*

IECA o ARAII reducen los eventos renales en ERC de causa no diabética con albuminuria y podrían reducir los eventos renales en el grupo sin proteinuria. La RS-MA de Mishima y col. (2019; 42 ECA) evaluó la eficacia de los ISRAA (IECA o ARAII) en adultos con HTA y ERC no diabética [260]. Los efectos del tratamiento se revisaron por separado en pacientes con y sin proteinuria (proteinuria de 24 hs mayor a 500 mg o índice albúmina/creatinina mayor a 300 mg/g). Los resultados medidos fueron: eventos de insuficiencia renal (incluyeron requerimiento de diálisis o trasplante, duplicación de creatininemia y reducción del 50% del filtrado glomerular), aumento de proteinuria o desarrollo de albuminuria y ECVM (resultado compuesto de IAM fatal y no fatal, internación por angina de pecho, ACV fatal y no fatal, y muerte súbita) y eventos adversos (hiperkalemia y eventos de hipotensión). En el grupo con proteinuria (18 ECA, n=2732), los ISRAA redujeron los eventos de insuficiencia renal en un 37% en comparación con placebo u otro antihipertensivo (RR 0,63; IC95% 0,52 a 0,75) [260]. *Calidad de evidencia alta.* En el grupo sin proteinuria (4 ECA, n=557) mostraron RR 0,64; IC95% 0,18 a 2,30). *Calidad de evidencia baja por muy seria imprecisión.*

Ante ERC de causa no diabética con albuminuria, IECA o ARAII reducen la progresión de la proteinuria y microalbuminuria. A su vez, en el grupo con albuminuria mayor a 300 mg/g (23 ECA, n=2788) los ISRAA redujeron la proteinuria (DM -0,42 g/día; IC95% -0,58 a -0,26) [260]. En el grupo con albuminuria menor o igual a 300 mg/g (5 ECA, n=980) disminuyeron la microalbuminuria (DM -16,3 mg/g; IC95% -30,1 a -2,6, en comparación con placebo u otro antihipertensivo. *Calidad de evidencia alta.*

Ante ERC de causa no diabética con albuminuria, IECA o ARAII probablemente reduzcan los ECVM en comparación con placebo u otro antihipertensivo. En el grupo proteinuria (15 ECA, n=2326) para ECVM combinados, el RR fue 0,77 (IC95% 0,51 a 1,16) y en el grupo sin proteinuria (4 ECA, n=1574) fue RR 1,06 (IC95% 0,85 a 1,32) [260]. *Calidad de evidencia moderada (imprecisión).*

Ante ERC de causa no diabética con albuminuria, los IECA o ARAII aumentan la hiperkalemia. En el grupo con proteinuria (14 ECA, n=2356) los ISRAA aumentaron el riesgo de hiperkalemia con RR 2,01; IC95% 1,07 a 3,77. El único ECA disponible en población sin proteinuria que valoró este evento, no reportó ningún caso.

Ante ERC de causa no diabética con proteinuria, los IECA o ARAII probablemente aumenten ligeramente el riesgo de hipotensión. En el grupo con proteinuria (10 ECA n=1557): RR 1,21; IC95% 0,64 a 2,28. No se encontró información disponible en personas sin proteinuria.

Certeza GLOBAL de la evidencia MODERADA.

Los IECA o ARAII probablemente reduzcan la albuminuria y la aparición o progresión de la nefropatía diabética, con mayor eficacia que otras drogas. El MA de Thomopoulos y col. (2017; 41 ECA con diabetes, n=61.772; y 40 ECA sin diabetes, n=191.353), los IECA redujeron tanto la enfermedad coronaria (RR estandarizado 0,40; IC95% 0,29 a 0,59; p<0,01) como la mortalidad global (RR 0,61; IC95% 0,40 a 0,95; p=0,01) [246]. Para insuficiencia renal (14 ECA con diabetes, n=33.313; y 10 ECA sin diabetes, n=36.599), en pacientes con diabetes, hubo 1.031 casos de enfermedad renal en etapa terminal con una RRR del 21% (IC95% 5 a 34) cuando la reducción de la PAS/PAD se estandarizó a 10/5 mmHg (RRA de 8 casos cada 1000 pacientes tratados durante 5 años); en los pacientes sin diabetes, los casos informados de enfer-

medad renal en etapa terminal fueron bastante menos (con 300 casos y RR 1,01; IC95% 0,82 a 1,24). Los ARAII fueron la clase más efectiva en la diabetes, para reducir la albuminuria y la aparición o progresión de la nefropatía diabética con mayor eficacia que otras drogas. *Calidad de evidencia de moderada (inconsistencia, múltiples subdivisiones en subgrupos).*

Los ISRAA y AC-D muy probablemente sean similares para reducir PA, ECVM y muerte en personas hipertensas con enfermedad renal en estadio avanzado. La RS-MA de Lin y col de 2017 (21 ECA, n=9.492) con HTA y ERC avanzada (definida como estadio 3: filtrado glomerular de 30 a 59 ml/min/1,73m², estadio 4: filtrado glomerular de 15 a 29 ml/min/1,73m² y estadio 5: filtrado glomerular menor de 15 ml/min/1,73m² o diálisis) comparó el tratamiento entre AC-D y IECA o ARAII [261]. No mostró diferencias significativas entre los dos grupos farmacológicos: PA (DME 0,05; IC95% -0,07 a 0,16); I2=59%, mortalidad (n=7 ECA; OR 1,09; IC95% 0,96 a 1,24), insuficiencia cardíaca (n=3 ECA; RR 1,13; IC95% 0,87 a 1,47), ACV (n=4 ECA; RR 0,96; IC95% 0,72 a 1,28) y resultados renales (requerimiento de diálisis, cambios en la tasa de filtrado glomerular o en la excreción de proteínas urinarias) (necesidad de diálisis: RR 1,12; IC95% 0,95 a 1,31; tasa de filtrado glomerular: RR 1,14; IC95% 0,95 a 1,37 y cambios en la excreción de proteínas urinarias: RR 0,84; IC95% 0,65 a 1,15).

Los subgrupos para estadios 3 y 4 tampoco mostraron diferencias entre dos medicamentos: mortalidad (OR 1,11; IC95% 0,96 a 1,28), insuficiencia cardíaca (RR 0,99; IC95% 0,86 a 1,14), ACV (RR 1,06; IC95% 0,86 a 1,31). *Calidad de evidencia moderada (inconsistencia).*

La asociación de IECA o ARAII con un AC-D probablemente reduzca progresión de la enfermedad renal, con mayor eficacia que la asociación de un IECA o ARAII más una tiazida en pacientes con HTA y RCV aumentado. Los autores del estudio ACCOMPLISH (HTA y RCV aumentado), realizaron un análisis de los resultados renales del estudio [262]. La progresión de la ERC, fue un punto final preespecificado y se definió como la duplicación de la creatinina sérica o evolución a enfermedad renal en estadio terminal (IFGe <15 ml/min/1,73m² o necesidad de diálisis). El análisis fue por intención de tratar. Hubo 2% de progresión de la enfermedad en el grupo de benazepril más amlodipina en comparación con 3,7% en el grupo de benazepril más grupo hidroclorotiazida (HR 0,52; IC95% 0,41 a 0,65, p<0,0001). El EA más frecuente en pacientes con enfermedad crónica fue edema periférico (benazepril más amlo-dipina: 33,7%; benazepril más hidroclorotiazida: 16%). *Calidad de evidencia moderada (riesgo de sesgo por único ensayo con detención temprana).*

La asociación de un IECA+ARAI aumenta la incidencia de efectos adversos graves. El estudio ONTARGET (2008) investigó los efectos renales del ramipril (IECA), el telmisartán (ARAI) y su combinación en pacientes de 55 años o más con enfermedad vascular aterosclerótica establecida o con diabetes con DOB [263]. Los participantes (n=25.620) fueron aleatorizados a ramipril (10 mg/día), telmisartán (80 mg/día), o a combinación de ambos y se midió la función renal y la proteinuria. El resultado primario fue combinado (diálisis, duplicación de la creatinina sérica o muerte). Suspendieron la terapia debido a hipotensión sintomática 784 pacientes (406 en terapia combinada, 149 en ramipril y 229 en telmisartán). El resultado final primario fue similar para telmisartán (13,4%) y ramipril (13,5%) (HR 1,00; IC95% 0,92 a 1,09), pero se incrementó con la terapia de combinación (14,5%) (HR 1,09; IC95% 1,01 a 1,18; p=0,037). El resultado renal secundario (diálisis o duplicación de la creatinina sérica) fue similar con telmisartán (2,21%) y ramipril (2,03%) (HR 1,09; 0,89 a 1,34) y más frecuente con la terapia de combinación (2,49%) (HR 1,24; 1,01 a 1,51; p=0,038). La tasa de tasa de filtrado glomerular se redujo menos con ramipril que con telmisartán (-2,82 mL/min/1,73/m² vs -4,12 mL/min/1,73/m²; p<0,0001) o con la terapia de combinación (-6,11 mL/min/1,73/m²; p<0,0001). El aumento en la excreción urinaria de albúmina fue menor con telmisartán (p=0,004) o con terapia de combinación (p=0,001) que con ramipril. Los efectos del telmisartán en los resultados renales importantes son similares a los del ramipril. Aunque la terapia de combinación reduce la proteinuria en mayor medida que la monoterapia, empeora los resultados renales importantes.

Para evaluar su seguridad y su efecto sobre la progresión de la enfermedad renal se diseñó el estudio VA NEPHRON-D (2014) donde se comparó el uso de losartán 100 mg/día combinado con lisinopril 10 a 40 mg/día, comparado con losartán 100 mg más placebo en DM2 con proteinuria (albúmina urinaria de al menos 300 mg, y una tasa de filtrado glomerular estimada de 30 a 89,9 ml/min/1,73 m² de área de superficie corporal) [264]. El punto final primario fue la aparición de un cambio en la tasa de filtrado glomerular (disminución de ≥ 30 ml/min/1,73m² o enfermedad renal en etapa terminal o muerte. Los resultados de seguridad incluyeron mortalidad, hiperkalemia y daño renal agudo. El estudio se detuvo temprano debido a preocupaciones de seguridad. Entre los 1.448 pacientes asignados al azar con una mediana de seguimiento de 2,2 años, hubo 152 eventos de punto final primario en el grupo de monoterapia y 132 en el grupo de terapia de combinación (RR 0,88; IC95% 0,70 a 1,12; p=0,30). No hubo beneficio con respecto a la mortalidad (RR 1,04; IC95% 0,73 a 1,49; p=0,75) o eventos CV. La terapia de combinación aumentó el riesgo de hiperkalemia (6,3 eventos por 100 personas/año vs 2,6 eventos por 100 personas/

año con monoterapia; P <0,001) y lesión renal aguda (12,2 vs. 6,7 eventos por 100 persona-años, p<0,001). La terapia de combinación con un IECA+ARAII se asoció con un mayor riesgo de eventos adversos entre los pacientes con nefropatía diabética.

ENFERMEDAD CARDIACA ESTABLECIDA (2019)

Existen fuertes relaciones epidemiológicas entre la HTA y la enfermedad coronaria. Se estima que la HTA explica 1 de cada 4 IAM [265]. A su vez, a partir de los 30 años, la cardiopatía isquémica (angina e infarto de miocardio) representaría el 43% de los años de vida perdidos por HTA [266], por lo que resulta imprescindible el tratamiento antihipertensivo para reducir el riesgo de desarrollar enfermedad coronaria y evitar un segundo evento en quienes ya presentan enfermedad establecida.

La mayor parte de la evidencia orienta a la utilización de IECA o ARAII en personas con HTA y enfermedad coronaria establecida. A su vez, ante angina de pecho, síndrome coronario agudo reciente (<1 año), el uso de BB podría aportar beneficios debido a sus propiedades anti-isquémicas.

La guía europea sugiere en personas HTA con antecedente de IAM utilizar BB + (IECA o ARAII). En quienes padecen angina sintomática, usar BB y/o AC-D [98].

Canadá sugiere dividir en subpoblaciones [26]:

1. HTA y cardiopatía isquémica: en la mayoría IECA o ARAII y, al combinar, preferir IECA+AC-D antes que IECA+TZ-STZ. Ante angina de pecho estable (pero sin insuficiencia cardíaca previa), IAM o by pass coronario se puede indicar BB o AC como tratamiento inicial (NO usar nifedipina de acción corta).
2. HTA y IAM reciente: incluir como terapia inicial un BB+IECA (o ARAII cuando es intolerante al IECA) particularmente ante disfunción sistólica del VI. Los AC pueden usarse como alternativa, cuando los BB están contraindicados o no son efectivos.

La guía NICE define ECV establecida a la presencia de enfermedad cardíaca isquémica o insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica; o al alto riesgo de enfermedad cardiovascular (por ejemplo: diabetes o ERC) [100]. Sin embargo, las recomendaciones hacen hincapié en el desenlace sobre incidencia de insuficiencia cardíaca:

- etapa 1: TZ-STZ, si hay evidencia de insuficiencia cardíaca o un alto riesgo de insuficiencia cardíaca.
- etapa 2: TZ-STZ, cuando el AC no es adecuado para el tratamiento debido a un edema o intolerancia, o si hay evidencia de insuficiencia cardíaca o un alto riesgo de insuficiencia cardíaca.

Adicionalmente, sugieren considerar el uso de BB en pacientes con angina de pecho, IAM e insuficiencia cardíaca crónica, usar con precaución AC en personas con insuficiencia cardíaca y adicional precaución para la asociación BB+AC.

La guía multisociedades menciona una subpoblación particular en la que se han demostrado beneficios particulares de la terapia con medicamentos antihipertensivos: **cardiopatía isquémica estable** (por ejemplo: IAM previo o angina estable), pero los subdivide en 2 grupos adicionales para la elección de las drogas antihipertensivas: personas sin y con insuficiencia cardíaca [99]. A los fines de esta guía se hace foco sólo en el primer escenario (sin insuficiencia cardíaca), donde recomiendan:

Como primera línea de tratamiento:

- BB: carvedilol, metoprolol, bisoprolol, propranolol (no atenolol).
- IECA o ARAII

Con la adición, según sea necesario, de:

- AC-D,
- diuréticos TZ
- y/o antagonistas de aldosterona (ejemplos: espironolactona, eplerenona, canrenona).

Colombia excluye las personas con HTA con desenlaces previos como historia de eventos vasculares, falla cardíaca o renal avanzada [101].

ECA

IECA Y ARAII

Es probable que el ramipril (IECA), ante enfermedad vascular establecida o alto riesgo CV, reduzca ECVM y mortalidad, comparado con placebo. Un ECA del 2000, incluyó 9297 personas con alto riesgo CV (55 años de edad o más) que tenían evidencia de enfermedad vascular o diabetes más otro FRCV, asignados al azar para recibir ramipril de 10 mg/día (IECA) o placebo durante cinco años, sin conocer Fey o insuficiencia cardíaca [267]. El resultado primario fue un compuesto de IAM, ACV o muerte CV. Un total de 651 pacientes que fueron asignados a ramipril (14%) alcanzaron el punto final primario, en comparación con 826 pacientes que fueron asignados a placebo (17,8%), con RR 0,78 (IC95% 0,70 a 0,86; p<0,01). El tratamiento con ramipril redujo las tasas de muerte CV (6,1% comparado con 8,1%) con RR 0,74; p<0,01; IAM (9,9% versus 12,3%) con RR 0,80; p<0,01; ACV (3,4% contra 4,9%) y RR 0,68; p<0,01; muerte por cualquier causa (10,4% contra 12,2%) con RR 0,84, p=0,01; procedimientos de revascularización (16,3% frente a 18,8%) con RR de 0,85; p<0,01; paro cardíaco (0,8% frente a 1,3%) con RR 0,62; p=0,02; insuficiencia cardíaca (9,1% frente a 11,6%) con RR 0,77; p<0,01; y complicaciones relacionadas con la diabetes (6,4% contra 7,6%) con RR 0,84; p=0,03. *Calidad de evidencia moderada (riesgo de sesgo por pérdidas en el seguimiento).*

El perindopril (IECA) reduce muerte CV, IAM y nuevo paro cardíaco ante enfermedad CV establecida, respecto al placebo. Un ECA de 2003, incluyó 13655 personas con IAM previo (64%), evidencia angiográfica de enfermedad arterial coronaria (61%), revascularización coronaria (55%) o una prueba de esfuerzo positiva (5%) [268]. Después de un período inicial de 4 semanas en el que todos recibieron perindopril, a 12218 pacientes se les asignó perindopril 8 mg/día (n=6.110), o placebo (n=6.108). El seguimiento medio fue de 4,2 años y el objetivo primario fue explorar la muerte CV, el IAM o el paro cardíaco nuevos. Los resultados arrojaron 603 (10%) del grupo placebo y 488 (8%) del grupo perindopril que experimentaron el punto final primario, lo que produce una reducción del riesgo relativo con perindopril del 20% (IC95% de 9 a 29; p 0,01). *Calidad de evidencia alta.*

Es muy probable que el candesartán (ARAI) reduzca la muerte CV e internaciones por insuficiencia cardiaca respecto al placebo, en pacientes con enfermedad CV establecida, insuficiencia cardíaca y una Fey >40%. Un ECA de 2003 asignó al azar a 3023 personas con candesartán (n=1.514, dosis objetivo de 32 mg/día) o un placebo (n=1.509) [269]. Los pacientes tenían clase funcional II-IV de insuficiencia cardíaca y una Fey>40%. El resultado primario fue la muerte CV o el ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca. Para la mediana de seguimiento de 36,6 meses: 333 (22%) en rama candesartán y 366 (24%) en grupo placebo experimentaron el resultado primario con RR crudo de 0,89 (IC95% 0,77 a 1,03; p=0,11); mientras que RR ajustado de 0,86 (IC95% 0,74 a 1,00; p=0,05). *Calidad de evidencia moderada (imprecisión).*

BETABLOQUEANTES

Es probable que la adición de propranolol (BB) a (IECA + diuréticos), en personas con enfermedad CV establecida, insuficiencia cardíaca y Fey conservada, reduzca la mortalidad total y desenlace combinado (mortalidad total más IAM no fatal). Un ECA de 1997, incluyó pacientes mayores con IAM previo, insuficiencia cardíaca congestiva y una Fey del VI >=40%, tratados con diuréticos más IECA, la adición del propranolol causó una reducción significativa del 35% en la mortalidad total y una disminución significativa del 37% en la mortalidad total más IAM no fatal, en comparación con control (no propranolol) [270]. Al año, el propranolol causó un aumento significativamente mayor en la Fey (6% versus 2%) y una reducción significativamente mayor en la masa del ventrículo izquierdo (34 g versus 20 g). *Calidad de evidencia moderada (riesgo de sesgo).*

Es probable que el nebivolol (BB), en hipertensos mayores de 70 años con insuficiencia cardíaca, reduzca conjuntamente las internaciones por causa CV y la mortalidad, respecto al placebo. El estudio SENIORS, ECA de 2002 multicéntrico (n=2.135 de 200 hospitales de 11 países europeos), evaluando nebivolol versus placebo en insuficiencia cardíaca en mayores de 70 años, hasta entonces excluidos en la mayoría de los estudios [271]. El nebivolol redujo significativamente el objetivo primario de evento combinado (mortalidad u hospitalización CV): 31,1% versus 35,3%, con RR 0,86 (IC95% 0,73 a 0,99; p=0,03), sin reducir el objetivo secundario: mortalidad total (15,8% versus 18,1%, con RR 0,88; IC95% 0,71 a 1,08; p=0,21). Un subanálisis de SENIORS mostró resultado similar en aquellos con Fey conservada (>35%) y alterada (<=35%), reduciendo el nebivolol la mortalidad por todas las causas o las hospitalizaciones CV: HR 0,86 (IC95% de 0,72 a 1,04) en pacientes con Fey alterada y HR 0,81 (IC95% de 0,63 a 1,04) en Fey conservada (p=0,72). *Calidad de evidencia moderada (inconsistencia).*

RS-MA

Es probable que los BB reduzcan la mortalidad por todas las causas y el reinfarto no fatal, en personas con enfermedad CV establecida. La RS-MA de Freemantle y col. de 1999, incluyó pacientes con IAM o antecedente de enfermedad coronaria, a la intervención con BB (51 ECA durante 6 semanas y 31 ECA entre 6 y 48 meses) en comparación con el control (placebo), para medir mortalidad por todas las causas y reinfarto no fatal [272]. La mayoría incluyó para propranolol, timolol y metoprolol para la prevención secundaria a largo plazo después del infarto de miocardio. En total, 5.477 de 54.234 pacientes (10,1%) murieron. Se identificó una reducción del 23% en las probabilidades de muerte en los ECA a largo plazo (IC95% de 15% a 31%), pero solo una reducción del 4% en los ECA a corto plazo (IC95% de -8% a 15%). *Calidad de evidencia moderada (inconsistencia).*

Es probable que los BB+TZ reduzcan la incidencia de insuficiencia cardíaca, con respecto a AC. Un MA de Turnbull et al de 2003 incluyó 29 ECA (n=162.341), donde 7 estudios evaluaron el riesgo de desarrollar falla cardiaca (definida como nuevo diagnóstico, hospitalización o muerte asociada a falla cardíaca), con participantes asignados a tratamiento con AC y BB+TZ [273]. Identificaron un menor riesgo en pacientes asignados a TZ+BB comparados con los pacientes asignados a AC (RRR 33%; IC95% de 21 a 47%), aunque alta frecuencia de reporte de edema maleolar en los pacientes que recibieron AC (4,8 a 8,2%). *Calidad de evidencia moderada (riesgo de sesgo de selección).*

Los BB reducen la PA y nuevos ECVM en personas con enfermedad CV establecida. Una RS-MA de Law y col. de 2009, (147 ECA, n=958.000) se realizó con el objetivo de determinar la eficacia de las diferentes clases de fármacos para bajar la PA en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad coronaria y ACV [172]. Se definieron en tres categorías mutuamente excluyentes: sin antecedentes de enfermedad vascular, con antecedentes de enfermedad coronaria o con antecedentes de ACV. En personas con antecedentes de enfermedad coronaria, los BB tuvieron un efecto superior en la prevención de eventos recurrentes: reducción del riesgo 29% (IC95% 22 a 34) en comparación con otros fármacos con 15% (IC95% 11 a 19). El efecto adicional se limitó a unos pocos años después del IAM, con una reducción del riesgo del 31%, en comparación con el 13% en personas con enfermedad coronaria sin infarto reciente ($p=0,04$). Además, los BB sin propiedades cardio selectivas o vasodilatadoras (ejemplos: propranolol, oxprenolol, pindolol y sotalol) carecen de un efecto preventivo sobre incidencia de insuficiencia cardíaca (RR 1,01; IC95% 0,76 a 1,35), aunque el resto de los BB con alguna de esas propiedades tuvieron un efecto preventivo (RR 0,77; IC95% 0,69 a 0,87; $p=0,01$). Este estudio también mostró que los fármacos distintos a los AC (BB, IECA, ARAII, TZ) redujeron la incidencia de insuficiencia cardíaca en un 24% (RR 0,76; IC95% 0,72 a 0,81); mientras que los AC en un 19% (RR 0,81; IC95% 0,69 a 0,94). *Calidad de evidencia alta.*

Certeza GLOBAL de la evidencia MODERADA.

Adherencia al tratamiento (2019)

Comentario respecto del sistema GRADE y por qué en ADHERENCIA, aún con baja calidad de evidencia, se proponen recomendaciones FUERTES en este apartado.

El sistema GRADE sostiene que rara vez una baja calidad de evidencia se asocia a recomendaciones fuertes, y por ello desalienta hacer recomendaciones fuertes en esos casos. Sin embargo, GRADE ha identificado algunas situaciones paradigmáticas en las cuales se garantizan recomendaciones fuertes a pesar de la baja o muy baja calidad de la evidencia. Estas situaciones se pueden conceptualizar como aquellas en las que sería poco probable que el panel se arrepintiera de recomendarlas.

A su vez, una recomendación FUERTE supone que la inmensa mayoría de los pacientes estarían de acuerdo respecto a la acción recomendada. Los clínicos deberían implementar la acción en la mayor parte de los pacientes y las autoridades sanitarias habrían de adoptar la recomendación como política sanitaria en la mayoría de las situaciones. Estas estrategias de adherencia están priorizadas en el actual Plan Nacional de HTA.

Adicionalmente una recomendación es un balance, por lo que el EE propone estas recomendaciones en su mayoría como FUERTES porque considera que presentan bajo o ningún riesgo de daño.

ATENCIÓN BASADA EN EQUIPO

Canadá, sugiere usar un enfoque de equipo multidisciplinario para mejorar la adherencia a una prescripción antihipertensiva [26]. Multisociedades recomienda la atención en equipo basándose en estudios que incluyeron intervención de enfermería y/o farmacéutico que mostraron reducciones mayores

de PAS, PAD y/o mayor alcance de metas de PA en comparación con la atención habitual [99]. NICE recomienda proporcionar información sobre beneficios de los medicamentos y los efectos secundarios para ayudar a las personas a tomar decisiones informadas, asociaciones de pacientes, ofrecer un control anual para controlar la PA, brindar apoyo a las personas y analizar su estilo de vida y medicamentos [100].

La guía comunitaria de la Task Force describe la atención en equipo como una intervención organizacional a nivel de los servicios de salud que incorpora un equipo multidisciplinario con roles y funciones definidos para cada integrante, para mejorar la calidad de la atención de los pacientes con HTA [274]. Cada equipo incluye al paciente, médico de atención primaria y otros profesionales como personal de enfermería, farmacia, trabajadores sociales y agentes de salud comunitarios. Los miembros del equipo brindan apoyo en el proceso y comparten las responsabilidades de la atención como la gestión de los medicamentos, el seguimiento de los pacientes, la adherencia y el apoyo al automanejo [274].

RS-MA

Médico de APS, enfermería, farmacéutico

La atención basada en equipo (liderado por médico de atención primaria de la salud (APS) más personal de enfermería y/o farmacéutico), podría reducir la PA y mejorar las tasas de HTA controlada. La guía comunitaria se apoya en la RS-MA de Proia y col. (actualización de la de Walsh y col. 2006) donde evaluaron la atención basada en equipo que incluyeran además del médico de APS, la intervención principalmente de farmacéutico y/o enfermería (52 estudios nuevos incluidos, 2 de los cuales incluían otros integrantes como agentes sanitarios), como también atención grupal [135]. Relevaron estudios en adultos (22% de 65 o más años). El MA mostró: reducciones en la PAS y PAD (media de reducción de PAS -5,4 mmHg y media de reducción de PAD -1,8 mmHg); mejoras en un 12% de la proporción de pacientes con PA controlada; mejora en la asistencia a las consultas y la adherencia a la medicación antihipertensiva; en comparación con la atención habitual [135]. *Calidad de evidencia baja (riesgo de sesgo por falta de cegamiento e inconsistencia).*

La intervención de personal de enfermería y/o de farmacia reduciría los ECVM. La RS-MA de Proia y col. identificó 2 estudios que informaron sobre la morbilidad y la mortalidad CV, uno de ellos (cuasiexperimental), encontró disminuciones significativas tanto en los IAM como en cualquier evento relacionado con la ECV (OR 0,24 y 0,47 respectivamente, $p<0,05$) [135,275]. *Calidad de evidencia baja (riesgo de sesgo por falta de asignación aleatoria).* Otro estudio encontró que el grupo de atención en equipo tuvo 25 muertes en comparación con 36 muertes en el grupo control (OR 0,55; $p<0,05$) después de 12 meses [276]. *Calidad de evidencia baja (evidencia indirecta por intervención dirigida a todos los FRC e imprecisión para PA).*

La intervención de personal de enfermería y/o de farmacia en el manejo de la HTA mejoraría alcances de metas de PA comparado con el cuidado habitual. En consistencia, cuatro RS-MA que evaluaron intervención de personal de enfermería y/o de farmacia mostraron reducciones mayores de PAS, PAD y/o mayor alcance de metas de PA en comparación con la atención habitual [277-280]. La titulación de medicación siguiendo un algoritmo, puede tener efectos positivos en el manejo ambulatorio de la PA [277,280].

La prescripción directa por personal de enfermería y la aplicación de algoritmos escalonados de antihipertensivos, reduciría la PA. La RS-MA de Clark y col. incluyó 33 ensayos de intervenciones dirigidas por personal de enfermería para la HTA en atención primaria [278]. Evidenció que las intervenciones efectivas comparadas con el cuidado habitual, incluyeron: algoritmo de tratamiento escalonado para reducción de la PAS (DMP -8,2 mmHg; IC95% de -11,5 a -4,9 mmHg); prescripción por enfermería para reducción de la PAS -8,9 mmHg (IC95% -12,5 a -5,3 mmHg) y de la PAD -4,0 mmHg (IC95% -5,3 a -2,7 mmHg); y monitoreo telefónico para mayor logro de los objetivos de PA (RR 1,24; IC95% 1,08 a 1,43). *Calidad de evidencia baja (riesgo de sesgo por falta de ocultamiento de la asignación y de cegamiento).*

La educación sobre los medicamentos antihipertensivos brindadas por enfermería o farmacéuticos reduciría la PA. Carter y col. realizaron una RS-MA que comparó las intervenciones educativas brindadas por enfermería o farmacéuticos en el marco de la atención basada en equipo. Mostró que la estrategia de brindar educación sobre los medicamentos antihipertensivos se asoció significativamente con una reducción en la PA media (PAS de -8,75 y PAD de -3,60 mmHg) [277]. Otras estrategias que se asociaron a reducciones de la PAS incluyeron: recomendación de tratamiento realizada por el farmacéutico (-9,30 mmHg), la intervención realizada por enfermería (-4,80 mmHg) y la utilización de un algoritmo de tratamiento (-4 mmHg). Se alcanzó mayor proporción de metas de PA controlada con intervención realizada por personal de enfermería (OR 1,69; IC95% 1,48 a 1,93) y recomendación de tratamiento realizada por el farmacéutico en centros de APS (OR 2,17; IC95% 1,75 a 2,68). *Calidad de evidencia*

baja (riesgo de sesgo por falta de asignación aleatoria).

Las intervenciones farmacéuticas sobre el manejo de los medicamentos antihipertensivos con retroalimentación al médico, reducirían la PA. La RS-MA de Santschi y col. incluyó 39 ECA con un total de 14.224 pacientes [279]. Las intervenciones farmacéuticas incluyeron principalmente la educación del paciente, la retroalimentación al médico y el manejo de la medicación. En comparación con la atención habitual, las intervenciones farmacéuticas mostraron una mayor reducción en la PAS (-7,6 mmHg; IC95% -9,0 a -6,3; I²=67%) y en la PAD (-3,9 mmHg; IC95% -5,1 a -2,8; I²=83%). El efecto tendió a ser mayor cuando la intervención fue realizada al menos una vez al mes [279]. *Calidad de evidencia baja (riesgo de sesgo por falta de ocultamiento de la asignación y cegamiento).*

La atención basada en equipo (médico de APS, personal de enfermería y/o farmacéutico), que se apoyen en un algoritmo escalonado reducirían la PA y mejorarían las tasas de HTA controlada. La RS-MA de Shaw y col. (18 estudios, de los cuales 16 eran ECA, n=2.954) evaluó la implementación de algoritmos de tratamiento escalonado por personal de enfermería [280]. Dentro de ellos 12 estudios evaluaron la implementación de algoritmos de manejo de HTA: la PAS disminuyó -3,68 mmHg (IC95% -1,05 a -6,31 mmHg) y la PAD -1,56 mmHg (IC95% -0,36 a -2,76 mmHg). *Calidad de evidencia baja (riesgo de sesgo de selección y de reporte).*

La atención basada en equipo (médico de APS y farmacéutico), con educación por TELESALUD, reducirían la PA y mejorarían las tasas de HTA controlada. Uno de los ECA (Green y col. 2008) incluido en las RS-MA de Shaw y col. con intervenciones por web (ver más adelante) evaluó una estrategia de telesalud y aleatorizó a 3 ramas: la atención habitual; medición de la PA en el hogar con capacitación del paciente vía web; o bien, medición de la PA en el hogar, capacitación del paciente vía web y gestión de los cuidados proporcionado por farmacéuticos vía web. El grupo que incluyó atención farmacéutica mejoró el control de la PA en personas con HTA un 56% (IC95% 49 a 62; p<0,01) en comparación con los otros grupos [281]. *Calidad de evidencia baja (riesgo de sesgo por falta de información sobre la asignación aleatoria y falta de cegamiento).*

La atención basada en equipo (médico de APS y farmacéutico), reducirían la PA y mejorarían las tasas de HTA controlada. Un estudio prospectivo aleatorizado en cluster de 32 CAPS evaluó el modelo colaborativo médico-farmacéutico para control de la PA [282]. Las ramas eran: control, intervención breve (de 9 meses), intervención sostenida a largo plazo (de 24 meses). El resultado primario fue el control de la PA a los 9 meses, logrado en el 43% en centros con intervención (n=401) en comparación con 34% en el grupo control (n=224). Si bien los resultados del outcome primario (control de la PA) fue marginalmente impreciso (OR ajustado 1,57; IC95% 0,99 a 2,50; p=0,059), el outcome secundario (PA media) mejoró significativamente en el grupo de intervención: PAS/PAD a los 9 meses DM ajustada -6,1/-2,9 mmHg (p=0,002 y p=0,005). *Calidad de evidencia baja (riesgo de sesgo por sesgo de selección e imprecisión).*

Agentes sanitarios

La atención basada en equipo que incluyen o son liderados por AGENTES SANITARIOS, podría reducir la PA. Una RS-MA que evaluó la intervención de agentes sanitarios mostró reducciones en la PAS y PAD, así como mejoras en el control de la PA, la asistencia a las consultas y la adherencia a la medicación antihipertensiva, en comparación con la atención habitual [283]. *Calidad de evidencia baja (riesgo de sesgo por falta de información sobre métodos de aleatorización y la ocultación de la asignación, así como por pérdidas en el seguimiento).*

De modo similar, un estudio aleatorio en racimos (cluster) en el PNA del sistema público de la Argentina (9 centros de APS grupo intervención y 9 centros de APS control) para un total de 1432 adultos con hipertensión no controlada de bajos ingresos (743 grupo intervención y 689 control) tuvo como objetivo evaluar una intervención multicomponente liderada por agentes sanitarios para mejorar el control de la PA [284]. La intervención incluyó capacitación a los agentes sanitarios para que éstos puedan entrenar a los pacientes y sus familias en la modificación de varios aspectos de su modo de vida (alimentación y AF, fundamentalmente), monitoreo domiciliario de la PA, promoción de la adherencia al tratamiento e intermediación con el sistema de salud para derribar las barreras de acceso. Además, se entrenaron a los médicos de los centros de APS en el tratamiento estandarizado de la HTA basado en GPC. La intervención propiamente dicha incluía visitas al domicilio del paciente en las que se brindaba educación para generar cambios en el estilo de vida, monitoreo de PA y una comunicación semanal a través de mensajes de texto. Se proveyeron tensiómetros oscilométricos validados y organizadores de píldoras al grupo de pacientes intervenidos. Los resultados fueron a favor de la intervención tanto para reducir la PA como para mejorar el control de la HTA: a 18 meses, la reducción de la PAS fue de -19,3 mmHg (IC95% -17,9 a -20,8 mmHg) para el grupo de intervención y -12,7 mmHg (IC95% -11,3 a -14,2 mmHg) para el grupo de atención habitual; la diferencia en la reducción fue de 6,6 mmHg (IC95% 4,6 a 8,6; p<0,001). La PAD disminuyó en -12,2 mmHg (IC95% -11,2 a -13,2 mmHg) en el grupo de intervención y -6,9 mmHg

(IC95% -5,9 a -7,8 mmHg) en el grupo control; la diferencia en la reducción fue de 5,4 mmHg (IC95% 4,0 a 6,8 mmHg; p<0,001). La proporción de pacientes con HTA controlada aumentó del 17,0% al 72,9% en el grupo de intervención y del 17,6% al 52,2% en el grupo de atención habitual; la diferencia en el aumento fue de 20,6% (IC95% 15,4% a 25,9%; p<0,001). No se reportaron eventos adversos.

TECNOLOGÍAS DE LA INFORMACIÓN Y COMUNICACIÓN (TIC)

Telesalud es el uso de las comunicaciones electrónicas para proporcionar o recibir servicios de salud. Alude a la práctica de cuidados sanitarios apoyada en TIC. Para eso se emplean teléfonos, computadoras o dispositivos móviles; se utilizan videos o audios (ej. streaming -descargas de fragmentos secuenciales-, videoconferencias, correo electrónico, mensajes de texto, etc. También incluye la vigilancia remota de pacientes que permite recolección y envío de información relacionada con seguimiento de ECNT (ej. valores de PA).

En cambio, la **Telemedicina** es una de las modalidades de telesalud que implica la intervención de un **médico**, que abarcan desde la discusión telefónica de un caso, hasta la utilización de avanzada tecnología en comunicaciones e informática para realizar consultas, diagnósticos o cirugías a distancia y en tiempo real.

Dentro de las estrategias de **intervenciones vía telesalud** que se asociaron a reducción de valores de PA y control de la HTA (porcentaje de personas con hipertensión que alcanzan valores meta) se incluyen: el uso de historia clínica electrónica (HCE), el soporte para toma de decisiones clínicas (ej, algoritmos de tratamiento, GPC, manejo de casos); el ajuste de dosis de medicamentos, la telemonitorización de la PA domiciliaria; recordatorios de prescripciones o renovación de recetas; las consultas virtuales de seguimiento (por ejemplo: correo electrónico, llamadas telefónicas, mensajes de texto, redes sociales); las herramientas de soporte de automanejo que incluyeron educación, recordatorios y comentarios automatizados o enviados por un profesional de la salud; y la supervisión de calidad de la atención (ejemplo: indicadores de calidad y gestión automatizados para reportes periódicos y monitoreo, evaluaciones de adherencia).

Las intervenciones vía telesalud, podrían contribuir a reducir la PAS y la PAD en comparación con el cuidado habitual. Varias RS-MA concluyen en este sentido [285-287]. En 2011 la RS-MA de Verberk y col. (9 ECA, n=2.501, media de edad 61,4 años y 42% hombres) encontró que las intervenciones de telesalud redujeron la PAS en -5,2 mmHg; p<0,01; y la PAD en -2,1 mmHg; p<0,01 respecto al grupo control [286]. *Calidad de evidencia baja (inconsistencia y evidencia indirecta para eventos críticos (outcome subrogado)).*

La RS-MA de Liu y col. (2013) incluyó 13 estudios que compararon intervenciones de asesoramiento basadas en internet para el control de la PA en pacientes con prehipertensión e hipertensión, 11 de los cuales fueron ECA [287]. Encontraron que las intervenciones de asesoramiento electrónico redujeron significativamente la PAS -3,8 mmHg (IC95% de -5,63 a -2,06; p<0,01) y la PAD -2,1 mmHg (IC95% -3,51 a -0,65 mmHg; p<0,05). La mayor magnitud de la reducción de la PA se encontró para las intervenciones que duraron 6 meses o más, utilizaron 5 o más técnicas de cambio de comportamiento o entregaron mensajes de salud de manera proactiva. *Calidad de evidencia baja (riesgo de sesgo y evidencia indirecta para eventos críticos (outcome subrogado)).*

La RS-MA de Omboni y col. (2013) también concluye en este sentido (ver más adelante) [285].

La telemonitorización de la PA domiciliaria (o fuera del ámbito clínico) podrían contribuir a reducir la PA y mejorar el control de la HTA.

Omboni y col. (2013) en su RS-MA incluyeron 23 ECA (n=7.037) sobre telemonitorización de PA domiciliaria entendida como la carga automática en una web de la toma de PA en el domicilio, revisados por el farmacéutico e integrados a la HCE de cada paciente (sigla HBPT en inglés por "home blood pressure telemonitoring") comparada con la atención habitual. El HBPT mejoró la PAS en -4,71 mmHg (IC95% de -6,18 a -3,24; P<0,01) y PAD en -2,45 mmHg (IC95% de -3,33 a -1,57; P<0,01) [285]. Una mayor proporción de pacientes logró la normalización de la PA en consultorio (consideraron meta e PA <140/90 mmHg en pacientes no diabéticos y <130/80 mmHg en pacientes diabéticos) en el grupo de intervención con RR de 1,16 (IC95% de 1,04 a 1,29; p<0,01), sin diferencias en el riesgo de eventos adversos (RR 1,22; IC 95% 0,86 a 1,71; p=0,11). *Calidad de evidencia baja (riesgo de sesgo de selección y evidencia indirecta para eventos críticos (outcome subrogado)).*

En la misma línea, Uhlig y col. evaluaron con un RS-MA (2013) la PA automedida en casa o fuera de un entorno clínico (sigla en inglés SMBP por self-measured blood pressure) solo o con apoyo adicional, que podía incluir telemedicina, comparado con la atención habitual. Para SMBP con apoyo adicional

(25 estudios prospectivos para SMPB con algún apoyo adicional como educación, asesoramiento, telemedicina u otras medidas con teléfonos móviles) para facilitar la medición, transmisión e interpretación de PA, así como el cumplimiento o adherencia a la medicación, pero no pudieron realizar MA por heterogeneidad. Tomando los 5 ECA de mejor calidad hubo una reducción a favor de la intervención: PAS (rango entre -2,1 a -8,3 mmHg) o PAD (rango entre 0 a -4,4 mmHg) [288]. *Calidad de evidencia baja (inconsistencia y evidencia indirecta para eventos críticos (outcome subrogado)).*

La atención médica a distancia a través de telecomunicaciones (telemedicina) podría reducir la PA. Una RS-MA Cochrane de 2015 (93 ECA, n=22.047) evaluó telemedicina con interacción directa paciente-proveedor, en comparación con atención habitual en ENT; sólo 4 ECA (n=1.770), evaluaron la disminución de la PA [289]. La telemedicina proporcionó monitoreo remoto en 55 estudios, o videoconferencia en tiempo real en 38 estudios, que se utilizó solo, o en combinación. Tanto el tipo de datos transmitidos por el paciente, el medio de la transferencia de datos (por ejemplo, teléfono, correo electrónico, mensajes de texto), la frecuencia de las interacciones, el tipo de proveedor y el sistema de salud involucrado variaron según los estudios. La intervención redujo la PAS (DM -4,33 mmHg; IC95% -5,30 a -3,35 mmHg; p<0,01; I²=17%) y la PAD (DM -2,75 mmHg; IC95% -3,28 a -2,22; p<0,01; I²=45%), en comparación con atención habitual [289]. *Calidad de evidencia baja (inconsistencia).*

Valoración global: *calidad de evidencia baja.*

OTROS MONITOREOS DE PA AMBULATORIA (MDPA)

El Monitoreo Domiciliario de la PA podría mejorar la adherencia. Un ECA (n=250) realizado en centros de APS de España en HTA de reciente diagnóstico o HTA no controlada con seguimiento a 6 meses, evaluó la asociación del MDPA y la adherencia al tratamiento. Para el análisis final incluyeron n=200 que fueron los que adhirieron al protocolo, sin diferencias en las pérdidas entre grupos. Se compararon dos ramas (n=100 cada una), uno que recibió cuidado habitual, y otro al que se le otorgó un tensiómetro semi-automático validado para realizarse MDPA. La rama de MDPA tuvo 92% de pacientes con adherencia igual o superior al 80%, comparado con 74% en la rama cuidado habitual (p<0,001). Los descensos de PA con la intervención fueron para PAS de $23,4 \pm 15,9$ mmHg (versus $18,9 \pm 15,9$ mmHg el control; p=0,16); y para PAD de $12,8 \pm 9,9$ mmHg (versus $9,7 \pm 9,8$ mmHg, el control; p<0,05); NNT=5,6 para evitar un caso de incumplimiento [290]. *Calidad de evidencia baja (riesgo de sesgo por sesgo de selección).*

ENTREVISTA MOTIVACIONAL

Una RS-MA (7 ECA) en población con al menos un FRCV (HTA o diabetes) entre quienes visitaron un centro de APS [291]. La entrevista motivacional se asoció a una reducción de la PAS en -2,61 mmHg (C95% -3,96 a -1,27; p=0,001); y la PAD en -1,64 mmHg (IC95% -2,7 a -0,53; p=0,004). La mayoría de los ECA tuvieron más de una valoración en el tiempo (inicial, a los 3, 6 y/o 12 meses) y este cambio en la PA ocurrió tanto inmediatamente después de la intervención, como durante el seguimiento post intervención [291]. *Calidad de evidencia baja (riesgo de sesgo y evidencia indirecta).*

INTERVENCIÓN BREVE

NICE dentro del contenido de la IB, aporta evidencia sobre: registro de la toma de medicamentos (recordatorios), apoyo al automanejo, simplificación de dosis y organizadores de píldoras [100,292-295].

La guía canadiense, recomienda apoyo al automanejo y fomentar el empoderamiento (una mayor responsabilidad/autonomía del paciente para controlar su PA y ajustar sus prescripciones) [26].

Según la guía multisociedades, la evaluación del paciente y la simplificación de dosis, pueden mejorar la adherencia [99].

La RS-MA de Conn y col. evaluó intervenciones de adherencia a medicamentos en adultos con HTA. Las estrategias de intervención que se asociaron a mejor adherencia fueron: vincular la toma de la medicación con los hábitos diarios, brindar retroalimentación de adherencia a los pacientes, sugerir autocontrol de la PA, uso de pastilleros y el uso de la entrevista motivacional [296]. Evaluó 112 comparaciones (48 pre y post intervención, 32 entre el valor basal de PA -en mmHg- versus el valor durante el seguimiento, con un total de 34,272 sujetos participantes con HTA). Resultados a favor de la intervención con una DME de 0,421 (IC95% de 0,322 a 0,520) con heterogeneidad del 78%. *Calidad de evidencia baja (inconsistencia por variabilidad en las definiciones, equipamientos y contextos y evidencia indirecta).*

ESTRATEGIAS FARMACOLÓGICAS

Si bien la valoración global de la evidencia de píldora única y simplificación de dosis es valorada como baja (outcome subrogado para eventos críticos y riesgo de sesgo) todas las estrategias que mejoren la adherencia son centrales para alcanzar outcomes duros y están priorizadas en el actual Plan Nacional de HTA en el marco de la iniciativa HEARTS de la OPS, por lo que se recomienda fuerte a favor considerando que se trata de un balance muy a favor de la intervención [297].

Simplificar la prescripción a una sola toma diaria y combinar dosis en una sola píldora podría contribuir a mejorar la tasa de toma de medicación antihipertensiva. La guía multisociedades, sostiene que simplificar la prescripción a una toma diaria puede ser útil para mejorar la adherencia a la terapia antihipertensiva [99]. Aporta dos RS-MA. Por un lado, Iskedjian y col. (2002), incluyeron 8 estudios un total con 11.485 observaciones (1.830 para la dosis única, 4.405 para la dosis 2 veces/día, 4.147 para más de 2 veces/día y 9.655 para múltiples dosis), con el objetivo principal de evaluar la adherencia. La tasa de toma de medicación antihipertensiva promedio para la dosis única (91,4% con DE=2,2%) fue significativamente mayor que para múltiples dosis (83,2% con DE=3,5%; p<0,001). Esta tasa también fue significativamente más alta para dosis única que para 2 veces/día (92,7% DE=2,3% versus 87,1% DE=2,9%; p=0,026). La diferencia en las tasas de adherencia entre 2 veces/día (90,8% con DE=4,7%) y la dosis más de 2 veces/día (86,3% con DE=6,7%) no fue significativa (p=0,069) [294,298]. La segunda RS-MA, elaborada por Claxton y col. de 2001, en la misma línea, mostró que la adherencia a los medicamentos fue mayor con la administración una vez al día (79% +/- 14) y disminuyó a medida que el número de dosis diarias aumentó [294,298]. *Calidad de evidencia baja (inconsistencia y evidencia indirecta para eventos críticos (outcome subrogado)).*

NICE aporta que la simplificación de dosis para el uso una vez al día parece promover el cumplimiento [100]. Sin embargo, es insuficiente por sí solo para dar como resultado un cumplimiento adecuado ya que se apoya en evidencia de intervenciones multicomponentes [295]. A su vez las consecuencias médicas podrían ser más graves para los pacientes que no cumplen con los regímenes de una vez al día, ya que la falta de una dosis dará como resultado la pérdida de la dosis diaria total.

Canadá recomienda la píldora única combinada como una opción de tratamiento inicial, sobre la base de evidencia indirecta de comenzar con 2 drogas en vez de una, y una RS-MA[26]. Esta ETS sobre adherencia de Sherrill y col. (12 estudios retrospectivos) compara los costos en la atención de salud, la adherencia y la persistencia entre grupos de pacientes que toman antihipertensivos como combinaciones de una sola píldora versus sus componentes equivalentes libres [299]. La adherencia (medida como proporción de toma de medicamentos >80%) se estimó en un 8% más alta para los pacientes sin tratamiento previo a los antihipertensivos, y en un 14% más alta para los pacientes con combinaciones de una sola píldora en comparación con sus componentes equivalentes libres. La persistencia en los grupos de combinaciones de una sola píldora fue dos veces más que en los grupos de sus componentes equivalentes libres (RR 2,1; IC95% 1,1 a 4,1). *Calidad de evidencia baja (inconsistencia y evidencia indirecta para eventos críticos -outcome subrogado-).*

Según la guía ACP-AAFP en adultos de 60 o más años, señala que una sola toma de medicamentos antihipertensivos genera mejor cumplimiento que dosis múltiples [134].

Asimismo, Colombia recomienda que los pacientes con HTA en tratamiento farmacológico que requieren terapia combinada, reciban dosis únicas diarias y combinaciones fijas para aumentar la adherencia al tratamiento antihipertensivo [101].

RS-MA

Combinar dosis en una sola píldora podría contribuir a mejorar

La RS-MA de 2018 de Kawalec y col., (13 cohortes retrospectivas, 1 ECA cruzado y 1 ensayo cruzado no randomizado) evaluó las combinaciones de dosis fija (CDF) comparadas con los componentes por separado [300]. De los 15 estudios, 12 se incluyeron en el metaanálisis y 3 en la revisión narrativa. El tratamiento con CDF se asoció con una mejora significativa en la adherencia y la persistencia en comparación con el tratamiento con dosis equivalentes separadas. El índice promedio de adherencia aumentó con CDF en un 13,1% (p<0,001), con un OR agrupado de 1,47 (IC95% 1,23 a 1,74). En cuanto a la reducción de PA, aporta un estudio de cohorte realizado por Bronsert y col. que muestra una reducción significativamente mayor en la PAS (-5,3 mmHg; IC95% -6,5 a -4,1) y PAD (-4,1 mmHg; IC95% -4,8 a -3,4) para la intervención CDF [301].

Esta RS-MA también evalúa CDF y ECV y aporta solo un estudio observacional (cohorte retrospectiva de Ferrario y col. 2013) donde uno de los grupos de CDF comparado con otros esquemas (3 grupos:

CDF de amlodipina/olmesartan; CDF amlodipina/benazepril y amlodipina/ARAII) se asoció a un menor riesgo de eventos cardiovasculares combinados (IAM, ACV, cardiopatía isquémica aguda, insuficiencia cardíaca o cirugía cardiovascular), en comparación con los componentes por separado (HR ajustado de 1,35 con IC95% de 1,15 a 1,59) [302]. *Calidad de evidencia muy baja (estudio observacional (cohorte retrospectiva y registro de pacientes)).*

Otro MA de 2018 (9 estudios, n=62.481 con HTA) evaluó el impacto de la CDF en la adherencia a la medicación hipertensiva, en comparación con uso de varias píldoras monodrogas (VPM) [303]. La CDF mejoró la toma de la medicación versus VPM con una DM del 14,92% (IC95% 7,38 a 22,46). Los pacientes en el grupo CDF tenían más probabilidades de persistir con su tratamiento antihipertensivo, con un índice de riesgo de 1,84 (IC95% 1 a 3,39) [303].

Certeza GLOBAL de la evidencia: BAJA.

Daño de órgano blanco (2019)

La HVI en pacientes con HTA, es un desenlace subrogado respecto de los eventos críticos. Ciertos sistemas de puntuación de HVI en el ECG correlacionan con eventos a la vez que el ECG aporta información adicional. El ecocardiograma es el método de referencia para valorar la HVI. En los casos en los que se detecta HVI sin diagnóstico previo de HTA, el primer diagnóstico a atribuirse es la HTA oculta. A su vez, no está determinada su costo efectividad, la frecuencia de uso y no guía la mayoría de las tomas de decisiones en el manejo de la HTA.

La mayor utilidad la tendría en poblaciones particulares: jóvenes con HTA, HTA secundaria, HTA no controlada, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca o disfunción ventricular.

La guía Europea analiza el valor pronóstico de detectar DOB en HTA y el valor agregado para estratificar su riesgo de eventos cardiovasculares [98]. Respecto al ECG establece que es un método específico, pero poco sensible para detectar HVI, pero que brinda información adicional; por tanto, lo consideran un estudio de rutina. Respecto al ecocardiograma, además de su mayor sensibilidad y especificidad, señalan que aporta información adicional a la HVI y dilatación de aurícula izquierda, como la función sistólica y diastólica del VI, al tiempo que permite evaluar algunas causas secundarias de HTA, como la coartación de aorta. Si bien analizan los beneficios y desventajas de estos métodos junto a estudios más avanzados (como la ecocardiografía tridimensional o la velocidad de onda de pulso), no establecen lapsos de tiempo para realizar o repetir estos estudios.

NICE expresa que la probabilidad de eventos cardiovasculares no solo se asocia a los valores de PA, sino además a 3 factores: a) presencia de DOB; b) presencia de enfermedad cardiovascular establecida, y c) RCVG [100]. Recomiendan realizar ECG; y reservar el ecocardiograma, para confirmar o refutar el hallazgo de HVI sugerido por el ECG.

Multisociedades no recomienda de forma universal la detección de HVI por ecocardiograma o resonancia magnética cardíaca ya que hay información limitada respecto a la relación entre su costo y utilidad para reclasificar a los pacientes o guiar el tratamiento[99]. Expresan que la utilidad de la detección de HVI tiene mayor valor en personas jóvenes, HTA secundaria, HTA no controlada o síntomas de insuficiencia cardíaca. Respecto al ECG expresan que tiene una baja correlación con técnicas más complejas en la detección de HVI; al mismo tiempo tendría un valor agregado para detectar otras alteraciones, como arritmias o secuelas de IAM.

Canadá sugiere realizar ECG en toda persona con HTA, no realizar ecocardiograma de forma rutinaria reservándolo para “casos seleccionados” (sin aclarar) para determinar el riesgo de dichos pacientes, y realizar un ecocardiograma en quienes se sospeche disfunción ventricular, enfermedad coronaria o síntomas de insuficiencia cardíaca [26].

Colombia, sin aportar evidencia específica, recomienda fuerte en contra del uso de ECG como búsqueda rutinaria de HVI [101]. Recomienda fuerte a favor de la realización del ecocardiograma para valorar HVI y la función del VI en HTA de al menos 5 años, HTA con valores iguales o superiores a 160/100 mmHg, HTA refractaria o con ERC estadio 2 o superior, y repetir el ecocardiograma entre 6 y 24 meses para evaluar la disminución de los espesores parietales.

CORRELACIÓN ENTRE HVI, EVENTOS CARDIOVASCULARES Y MUERTE

El impacto de la HVI en el pronóstico de pacientes con HTA es conocido desde hace décadas y, se ha demostrado que, tanto la HVI detectada por ECG como por ecocardiograma, aumenta el riesgo de eventos CV a mediano y largo plazo. Otros métodos, como la Resonancia Magnética o la Tomografía cardíaca han sido menos estudiados en este contexto. Sin embargo, parece razonable inferir que poseen la misma significancia pronóstica ante la detección de HVI.

ELECTROCARDIOGRAMA (ECG)

La presencia de HVI según criterios electrocardiográficos se asocia a desarrollar insuficiencia cardíaca y eventos isquémicos. Un análisis de la Cohorte de Framingham en el año 1969 ($n=5.209$ de ambos sexos), con seguimiento a 12 años, empleó criterios “definitivos” y “probables” de HVI, y comparó estos hallazgos con la radiografía de tórax [304]. El 55% de los casos de insuficiencia cardíaca y 27% de los eventos isquémicos en la cohorte estuvieron precedidos o relacionados con presentar HVI en el ECG. En el seguimiento a 12 años los participantes con un patrón “definitivo” de HVI por ECG tuvieron una mortalidad del 59%, incluso en ausencia de enfermedad coronaria o insuficiencia cardiaca previa. Un año más tarde los mismos autores publican otro estudio en base a la misma cohorte, donde incluyeron 190 participantes con HVI clasificada como “definitiva” y 264 con HVI “probable”, y los compararon con el total de la cohorte de 5.127 individuos, seguidos por 14 años [305]. A los participantes de esta cohorte se les realizó ECG cada 2 años. De acuerdo a estos datos los pacientes con HVI (“definitiva” o “probable”) tuvieron un incremento de 3 veces en el riesgo de muerte, luego de ajustar por la presencia de HTA. *Calidad de evidencia alta.*

La HVI por ECG se asocia a mayor riesgo de mortalidad, independientemente del sexo. En otra cohorte ($n=3.783$) con un seguimiento medio de 6,5 años, la HVI detectada por ECG fue más frecuente en hombres que en mujeres (34,5% versus 21,5%) y también lo fue la HVI asociada a cambios en el segmento ST-T (12,8% y 8,8% respectivamente) [306]. Entre los hombres sin HVI la mortalidad fue de 27,6 por 1000 pacientes/año, en aquellos con HVI 43,2 cada 1000 pacientes/año y aquellos con HVI más cambios en el ST-T, del 56,9 cada 1000 pacientes/año ($p<0,001$), encontrando valores similares en mujeres. El incremento de la mortalidad en personas con HVI fue independiente de la edad, los valores de PA al inicio del seguimiento, historia de enfermedad vascular, deterioro de la función renal y tabaquismo, siendo el impacto similar en ambos sexos (RR 2,15; IC95% 1,5 a 2,9 en hombres y RR 2; IC95% 1,3 a 3 para mujeres). En este estudio los ECG analizados fueron los realizados durante los primeros 3 meses de seguimiento de cada participante. *Calidad de evidencia alta.*

Los criterios electrocardiográficos de HVI (Score de Perugia, Cornell, Framingham, Romhilt-Estes y el patrón de “strain” del VI) muy probablemente correlacionen con ECVM o mortalidad. No así los criterios de Sokolow-Lyon. En 1998, un estudio de cohorte, $n: 1717$, 50% hombres, media de edad 52 años, se propuso evaluar 6 sistemas de puntuación para detectar HVI por ECG en personas con HTA: score de Perugia, criterios de voltaje de Cornell, criterios de Framingham, criterios de Romhilt-Estes, patrón electrocardiográfico de “strain” del ventrículo izquierdo (infradesnivel descendente del segmento ST $>0,1$ mV con ondas T aplanas o negativas en las derivaciones V4-V6) y criterios de Sokolow-Lyon [307]. Seguimiento medio 3,3 años (máximo de hasta 10 años). Durante el seguimiento hubo 159 ECVM, incluyendo 33 muertes. Los pacientes con HVI detectada por cualquier método, a excepción de los criterios de Sokolow-Lyon (suma de onda R en V5 o V6 + onda S en V1 > 35 mm) tuvieron mayor tasa de eventos ($p<0,001$). En el análisis multivariado los criterios de Framingham presentaron la menor asociación con ECV (HR 1,91; IC95% 1,1 a 3,2) mientras que los criterios de Romhilt-Estes mostraron la mayor fuerza de asociación (HR 2,63; IC95% 1,7 a 4,1). El Score de Perugia mostró el mayor riesgo atribuible poblacional para la ocurrencia de ECV, dando cuenta del 15,6% de todos los casos. Además, los pacientes con HVI detectados con el Score de Perugia tuvieron mayor riesgo de muerte (HR 4,21; IC95% 2,1 a 8,7). Como debilidad, el punto final primario fue un combinado de morbimortalidad cardiovascular, donde la mortalidad representó 20,8% del total de EA registrados. Los restantes eventos fueron: IAM, ACV, angina, AIT, enfermedad vascular periférica, internación por insuficiencia cardiaca, ERC con requerimiento de diálisis y trombosis de la arteria retiniana.

En este estudio los ECG utilizados fueron aquellos registrados en la evaluación inicial de pacientes con HTA derivados por médicos de atención primaria para valoración por cardiólogos. *Calidad de evidencia moderada (inconsistencia del punto final combinado).*

ECOCARDIOGRAMA

La HVI por ecocardiograma muy probablemente correlaciona con aumento de muerte súbita. La detección de HVI por ecocardiografía fue evaluada en un estudio que empleó los datos de la cohorte de Framingham [308] e incluyeron 3661 personas con edad igual o mayor a 40 años, y un seguimiento medio de 14 años [308]. Los participantes fueron clasificados como HVI cuando tenían una masa ventricular izquierda (ajustada según estatura) mayor o igual a 143 g/m en hombres o 102 g/m en mujeres. La prevalencia de HVI fue de 21,5%, y esto conllevó un riesgo aumentado de muerte súbita independientemente de otros factores de riesgo (HR 2,16; IC95% 1,22 a 3,81). Esta observación se mantuvo luego de excluir los primeros 4 años de seguimiento. *Calidad de evidencia moderada (riesgo de sesgo por insuficiente ajuste de factores confundidores).*

La HVI por ecocardiograma muy probablemente se asocia a morbilidad-mortalidad CV y mortalidad global. El índice de Cornell en el ECG muy probablemente correlaciona con HVI ecocardiográfica. Un estudio de cohorte se propuso comparar el valor del ECG y el ecocardiograma en la detección de HVI en sujetos hipertensos [309]. Incluyeron 475 hombres con una edad de 70 años, y fueron seguidos por una media de 5,2 años. De estos, 45% eran hipertensos. Definieron como HVI por ecocardiografía una masa ventricular igual o mayor a 150 gr/m² (ajustando en este caso según superficie corporal). Luego de ajustar por 9 FRCV (tabaquismo, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, TG, perímetro abdominal, ser hipertenso y enfermedad cardiovascular previa [no ajustaron por edad y sexo por tratarse de hombres con edades muy próximas]) la presencia de HVI por ecocardiograma predijo de forma independiente mortalidad de cualquier causa (HR 1,61; IC95% 1,23 a 2,12; p<0,01), mortalidad cardiovascular (HR 2,55; IC95% 1,65 a 3,96; p<0,001) y morbilidad cardiovascular (HR 1,49; IC95% 1,15 a 1,93; p<0,05). **Respecto de los índices ECG, los más robustos resultaron el índice de Cornell (sumar la onda R de aVL a la onda S de V3, con un punto de corte de 2,8 milivoltios -mV-) y el producto de Cornell** (este parámetro es poco utilizado en la práctica cotidiana, pero consiste en multiplicar el valor del índice de Cornell por la duración del QRS), los cuales resultaron superiores al índice de Sokolow-Lyon y al strain electrocardiográfico (ver arriba). El índice de Cornell predijo mortalidad total luego de ajustar por HVI por ecocardiograma y los 9 FRCV (HR 2,5; IC95% 1,26 a 4,99) y presentó una tendencia a predecir mortalidad CV (HR 1,99; IC95% 0,56 a 7,12); el producto de Cornell predijo mortalidad total (HR 3,15; IC95% 1,67 a 5,95) mortalidad cardiovascular (HR 3,41; IC95% 1,17 a 9,92) con una tendencia a predecir eventos CV (HR 1,14; IC95% 0,57 a 2,28). Al construir un modelo multivariable de Cox incluyendo los 9 FRCV, el índice de Sokolow-Lyon, la HVI por ecocardiografía y el producto de Cornell, estos últimos resultaron ambos predictores independientes de mortalidad (HR 1,44; IC95% 1,09 a 1,91 para el ecocardiograma y HR 2,89; IC95% 1,4 a 5,95 para el producto de Cornell); la HVI por ecocardiografía predijo además mortalidad CV (HR 2,37; IC95% 1,52 a 3,71). *Calidad de evidencia moderada (imprecisión (criterio de tamaño óptimo de información (TOI): número relativamente bajo de muertes)).*

El ECG muy probablemente tenga valor aditivo al ecocardiograma para detectar HVI. Una cohorte más reciente (2004) que incluyó 2.193 pacientes de origen norteamericano autóctonos ("American Indian participants") con una media de edad de 60 años, y un seguimiento promedio de $3,1 \pm 0,7$ años se propuso valorar el papel individual y aditivo del ecocardiograma y el ECG [310]. En este estudio emplearon como único cambio electrocardiográfico la presencia de infradesnivel del segmento ST >50 uV (microvoltios) medido de manera automatizada, en cualquier derivación excluyendo a VR. En el modelo multivariado los cambios electrocardiográficos predijeron mortalidad total (HR 2,04; IC95% 1,24 a 3,36) y cardiovascular (HR 2,12; IC95% 1,03 a 4,4) y lo mismo ocurrió con el ecocardiograma (HR 1,79; IC95% 1,17 a 2,74 para mortalidad total y HR 2,35; IC95% 1,21 a 4,56 para mortalidad cardiovascular), habiendo ajustado esto por edad, IMC, PAS, PAD, colesterol HDL, colesterol LDL, nivel de TG, glucemia en ayunas, albuminuria, enfermedad coronaria previa, diabetes, consumo de alcohol y tabaquismo. Tomando como referencia a los sujetos sin HVI por ninguno de los métodos, los pacientes con HVI por ECG o ecocardiografía tuvieron un aumento del riesgo de muerte global (HR 2,47; IC95% 1,68 a 3,62) y muerte CV (HR 4,04; IC95% 2,18 a 7,52), y esto se incrementó cuando la HVI se encontró por ambos métodos (HR 9,29; IC95% 5,93 a 14,56 para mortalidad total y HR 17,8; IC95% 9,09 a 34,74 para mortalidad cardiovascular). Cuando a este modelo se agregaron los FRCV antes mencionados los pacientes con HVI por un solo método (ECG o ecocardiografía) presentaron una tendencia marginal hacia mayor mortalidad total (HR 1,43; IC95% 0,92 a 2,23; p=0,11) y cardiovascular (HR 1,78; IC95% 0,88 a 3,6; p=0,109). En cambio, detectar HVI por ambos métodos conservó su valor predictivo independiente (HR 4,64; IC95% 2,54 a 8,5 para mortalidad total y HR 6,3; IC95% 2,79 a 14,19 para mortalidad cardiovascular). *Calidad de evidencia moderada (evidencia indirecta (etnia específica)).*

DILATACIÓN DE LA AURÍCULA IZQUIERDA (DAI)

La DAI (ecocardiograma) en HTA se asocia a mayor riesgo de ECVM. La cohorte conocida con el acrónimo PAMELA analizó el papel pronóstico de este hallazgo en población general y su relación con la HVI. Incluyeron para este análisis 1.785 sujetos con una edad promedio de 50,6 +/-13,9 años, 50,9% hombres y un seguimiento promedio de 12,3 años; el 19% recibían fármacos antihipertensivos [311]. El diámetro auricular izquierdo mostró una correlación con los valores de PA, tanto sistólicos como diastólicos, aislados y de 24 hs (r de 0,233 a 0,37, p <0,0001). Al dividir la población en cuartilos de acuerdo al diámetro auricular, los participantes en el cuartilo más elevado mostraron mayor riesgo de mortalidad total, mortalidad CV y eventos cardiovasculares respecto de los cuartilos más bajos ("p" de tendencia <0,0001). Al comparar el impacto de la dilatación auricular con la HVI encontraron que este hallazgo se asoció un aumento en la incidencia de muerte por cualquier causa: 6,7% en sujetos sin HVI ni dilatación auricular, 17,5% en sujetos sin HVI, pero con dilatación auricular, 27,7% en sujetos con HVI, pero sin dilatación auricular y 29,3% en sujetos con ambos hallazgos, no siendo esto diferente al grupo con HVI aislada. Lo mismo ocurrió al evaluar eventos cardiovasculares (IAM, ACV e insuficiencia cardiaca). Por tanto, puede concluirse que la DAI es un factor pronóstico adverso independiente, pero que no aporta información adicional en quienes poseen HVI. *Calidad de evidencia alta.* Nota: el parámetro empleado para definir DAI fue la medición anteroposterior de la aurícula (en el eje largo paraesternal izquierdo) dividido sobre la superficie corporal, con un **punto de corte de 2,3 cm/m² para ambos sexos.**

DILATACIÓN DE RAÍZ AÓRTICA

La dilatación de la raíz aórtica aislada o concomitante a HVI, se asocia a aumento de eventos cardiovasculares y muerte. La cohorte PAMELA se evaluó el valor pronóstico de la dilatación de la porción proximal de la aorta ascendente (raíz aórtica, con punto de corte 2,3 cm/m² en hombres y 2,2 cm/m² en mujeres, a nivel de los senos de valsalva) [312]. Para este análisis se incluyeron 1860 participantes con seguimiento a 12,3 años. Evaluaron el diámetro de la raíz aórtica como valor aislado, o ajustados por superficie corporal o estatura. Al agregar variables clínicas (edad, sexo, valores de PA, glucemia en ayunas, colesterol total, tabaquismo, ECV previa y uso de tratamiento antihipertensivo) las dimensiones de la raíz aórtica ajustadas según estatura resultaron mejores predictores de eventos que las otras mediciones (HR 2,6; IC95% 1,19 a 5,8; p =0,017). Al incluir en el análisis anterior (con factores clínicos) a la HVI la presencia de dilatación aórtica sin HVI no predijo eventos (HR 0,8; IC95% 0,3 a 1,8, p =0,52); sin embargo, la presencia de dilatación aórtica sumada a la HVI fue superior a este último parámetro de forma aislada (HR 2,8; IC95% 1,6 a 5,1 versus HR 1,9; IC95% 1,2 a 2,9 respectivamente, p <0,01). *Calidad de evidencia moderada (riesgo de sesgo: tasa de participación del 64% y falta de información sobre pérdidas de seguimiento).*

DETERIORO COGNITIVO

La detección de HVI por cualquier método muy probablemente se asocie a deterioro cognitivo a largo plazo. Una RS-MA evaluó la asociación entre HVI y el deterioro cognitivo (18 estudios observacionales, n=29.910) [313]. La evaluación de HVI fue mediante ECG (n=6) o ecocardiograma (n=9, 3 evaluaron masa ventricular). De forma global la HVI tuvo un OR 1,40 (IC95% 1,18 a 1,66) para deterioro cognitivo, siendo esta asociación más significativa cuando la HVI se detectó por ecocardiograma (OR 1,88; IC95% 1,34 a 2,64 versus OR 1,27; IC95% 1,05 a 1,54 para ECG). Cuando analizaron estudios que incluyeron exclusivamente sujetos con HTA, el impacto de la HVI fue aún más marcado (OR 2,14; IC95% 1,39 a 3,3). No se detectó evidencia sesga de publicación. *Calidad de evidencia moderada (inconsistencia por alta variabilidad en la definición y metodología para HVI).*

VALOR DEL ECG EN EL TAMIZAJE DE HVI

El ECG muy probablemente posee baja sensibilidad, pero moderada a alta especificidad para diagnosticar HVI, por lo que un ECG sin hipertrofia no descarta su presencia. Una RS evaluó 6 sistemas de puntuación electrocardiográficos para detectar HVI en HTA: el índice de Sokolow-Lyon, los índices de Cornell y el producto de Cornell, el índice de Gubner y el sistema de puntuación de Romhilt-Estes con dos puntos de corte diferente [314]. Incluyeron 21 estudios (n=5.608): 10 estudios en APS y 11 en el segundo nivel. La mediana de prevalencia de HVI fue 33% (rango intercuartilo -RIC- 23% a 41%) en el primer nivel de atención, y 65% (RIC 37% a 81%) en el segundo nivel. Los rangos confiabilidad de los “score” electrocardiográficos fueron:

	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
Sokolow-Lyon	4-52%	53-100%
Índice de Cornell	8-41%	89-100%
Producto de Cornell	8-32%	83-100%
Índice de Gubner	5-39%	80-100%
Romhilt-Estes (4 puntos)	7-68%	85-99%
Romhilt-Estes (5 puntos)	7-41%	71-100%

En líneas generales, a excepción del índice de Sokolow-Lyon todos los sistemas de puntuación evaluados tuvieron buena especificidad, pero con baja sensibilidad.

De esta forma el ECG no parece un método suficientemente sensible para descartar la presencia de HVI en pacientes con HTA. *Calidad de evidencia moderada (imprecisión).*

SEGUIMIENTO

Pronóstico del cambio en la masa ventricular con el tratamiento antihipertensivo

Quienes con tratamiento antihipertensivo reviertan la HVI o no la desarrollan presentarán menos ECVM respecto a quienes persistan con HVI. Un metaanálisis (2003) investigó el impacto pronóstico de los cambios en la masa ventricular izquierda en HTA a lo largo del seguimiento [315]. Incluyeron 4 estudios (n=1.064, 59% hombres) con un seguimiento que varió entre 4 y casi 12 años. En estos estudios el lapso menor en el que se repitieron los ecocardiograma fue de 2,5 años. Los eventos estudiados fueron un punto final combinado de: ACV/AIT, IAM, angina, revascularización, insuficiencia cardiaca, muerte súbita, diálisis y enfermedad vascular periférica. Al comparar los individuos que al comienzo del seguimiento presentaban HVI pero que a lo largo del mismo la hipertrofia revirtió respecto de los sujetos que desarrollaron HVI en el seguimiento o que la misma persistió, se observó que el primer grupo tuvo mejor pronóstico (OR 0,41; IC95% 0,21 a 0,78). Quienes nunca presentaron HVI respecto a quienes la resolvieron se observó una tendencia no significativa hacia menores eventos en quienes nunca tuvieron HVI (OR 0,64; IC95% 0,31 a 1,3).

Otro grupo de autores italianos realizaron una cohorte para evaluar el impacto del cambio de la HVI en el pronóstico de pacientes con HTA (2008), y luego realizaron un metaanálisis incluyendo sus datos en 2010 [316,317]. Analizaron 5 estudios con 3.149 participantes; el 58% de los participantes eran hombres, y el seguimiento de los mismos osciló entre 3 y 9 años. Un estudio realizó el seguimiento ecocardiográfico al año de la primera evaluación, otro lo hizo en un rango de 1 a 4 años, mientras que los restantes 3 estudios realizaron el seguimiento entre 2 y 5 años después del primero. Los participantes con HVI la cual retrogradó, y aquellos sin HVI y que no la desarrollaron durante el seguimiento tuvieron menor riesgo que aquellos con HVI nueva, o la cual no se modificó con el tratamiento (HR 0,54; IC95% 0,35 a 0,84, p=0,007). *Calidad de evidencia alta.*

Regresión de la HVI y riesgo de ECVM

Los hipertensos con HVI o que la desarrollan, muy probablemente tengan riesgo incrementado de ECVM independientemente de los valores de PA. Se realizó un registro observacional y prospectivo de pacientes con HTA esencial, que no recibían tratamiento farmacológico al ingreso del estudio (71,1%) o habían discontinuado la misma por al menos 4 semanas [318]. Incluyeron 880 individuos con una media de $48,2 \pm 11$ años, 43% de mujeres; el seguimiento medio fue de 7,2 años, con un máximo de 18 años. A los 3,5 años del inicio del mismo se repitieron estudios, entre ellos un ecocardiograma, un ECG y un MAPA. La tasa de eventos cada 100 personas/año fue de 0,22 sin HVI, 0,34 HVI que retrogradó, 1,02 HVI que se mantuvo, y 1,57 para quienes desarrollaron HVI "de novo" ($p=0,0003$). Las alteraciones en el ECG mostraron una tendencia no significativa en la detección y cambio de la presencia de HVI entre los participantes ($p=0,25$). En el análisis multivariado los sujetos que desarrollaron nueva HVI, o aquellos en que este hallazgo se mantuvo a lo largo del tiempo tuvieron un riesgo incrementado de eventos (RR 2,8; IC95% 1,18 a 6,6, $p=0,02$), siendo esto independiente del sexo, la edad, los valores de PA en el consultorio -tanto al ingreso como en el seguimiento-, los hallazgos en el MAPA, y las restantes variables clínicas estudiadas. Los otros predictores independientes de eventos en el modelo fueron la edad y los valores de PA en el MAPA, pero presentando ambos valores de RR menores. *Calidad de evidencia moderada (riesgo de sesgo de selección).*

La regresión de la HVI con el tratamiento antihipertensivo, se podría detectar por ECG, siendo esto de buen pronóstico. Un estudio empleó los datos del ECA conocido con el acrónimo LIFE ("Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension") ($n=9.193$; seguimiento 4,8 años) que evaluó como punto final secundario preespecificado la regresión de HVI con el tratamiento antihipertensivo, más allá de los valores de PA [319]. Este ECA realizó a los participantes ECG basal, a los 6 meses y luego anualmente. Se usaron los criterios ECG para HVI: producto de Cornell, el índice de Sokolow-Lyon (punto de corte de 38 mm) y las alteraciones del ST-T, antiguamente denominadas "strain" electrocardiográfico. Encontraron que los pacientes con un patrón de *strain* en el ECG basal tuvieron un riesgo incrementado de eventos (HR 1,33; IC95% 1,11 a 1,59), y aquellos que desarrollaron el patrón al año de seguimiento tuvieron un mayor riesgo de eventos (HR 2,05; IC95% 1,51 a 2,78). Sin embargo, la regresión del *strain* en el ECG no se asociaría a una reducción de eventos (HR 1,35; IC95% 0,91 a 2,01). En cambio, la disminución de 1 desvío estándar en el voltaje del índice de Sokolow-Lyon (una reducción de 10,5 mm) o del producto de Cornell (reducción de 1050 mm x ms) se asociaron a reducciones similares en el riesgo de eventos (promedio HR 0,86; IC95% 0,82 a 0,90).

Algunos aspectos merecen ser tenidos en cuenta: a) los autores no comunican el impacto pronóstico del desarrollo de HVI en el seguimiento de acuerdo a criterios de Sokolow-Lyon y Cornell; b) el desarrollo de *strain* en el ECG fue un factor pronóstico de eventos, pero la remisión de esta alteración electrocardiográfica no confirió beneficios significativos a los participantes; c) no se encuentra consignado si los evaluadores de los ECG se encontraban "ciegos" respecto al desenlace de los pacientes en el ECA. *Calidad de evidencia baja (por estudio observacional).*

RETINOPATÍA HIPERTENSIVA

Colombia recomienda fuerte en contra de realizar FO de forma rutinaria para valorar patología microvascular en el PNA [101]. Recomienda débil a favor ante mayor riesgo: PA mayor a 160/100 mmHg, HTA resistente o ERC II o mayor, la valoración por oftalmología cada 2 años.

La guía europea incluye a la fundoscopía para búsqueda de DOB en HTA, especialmente con valores de PA mayor a 160/100 mmHg, sin especificar periodicidad ni impacto [98]. NICE menciona la fundoscopía en HTA, sin proporcionar más detalles al respecto [100]. Multisociedades menciona que la retinopatía hipertensiva es un DOB sin realizar recomendaciones respecto a su rastreo. Asimismo, expresa que las personas con diabetes y HTA poseen un mayor riesgo de progresión de su retinopatía [99].

El FO muy probablemente presente bajo valor predictivo positivo (VPP) para HTA y baja correlación interobservador para estrechamiento arteriolares o cruces AV (pero si para hemorragias y exudados). Una RS de autores holandeses (2005), valoró la utilidad de la exploración de retinopatía hipertensiva en adultos (18 estudios), fuera del escenario de la urgencia/emergencia hipertensiva [320]. No encontraron estudios que hayan analizado la correlación inter e intraobservador del FO mediante oftalmoscopia directa. Cinco estudios analizaron la correlación interobservador con fotografía retiniana: ésta fue baja para estrechamientos arteriolares focales [*focal arteriolar narrowing*] (con un índice Kappa -K- entre 0,3 y 0,4), moderada para cruces arteriovenosos [*arteriovenous nicking*] (K de 0,4 a 0,6), y alta para hemorragias y exudados (K mayor a 0,75). Cuatro estudios evaluaron la relación entre alteraciones retinianas e HTA: S= 3% a 21%, E= 88% a 98%. El VPP para predecir HTA por FO alterado, y el valor predictivo negativo (VPN) para descartar la enfermedad ante FO normal variaron de acuerdo a los hallazgos detectados:

Retina	VPP	VPN
hemorragias y exudados	47% a 70%	43% a 67%
cruces arteriovenosos	53% a 66%	44% a 66%
estrechamientos arteriolares focales	49% a 72%	32% a 59%

No pudo calcularse la precisión diagnóstica para la alteración de la relación de arteriolas y venas, debido a la falta de datos disponibles.

La retinopatía hipertensiva correlaciona con HVI por ecocardiograma y muy probablemente con microalbuminuria. Cuatro estudios evaluaron la presencia de retinopatía hipertensiva y su asociación con HVI por ecocardiograma [319]. El análisis de estos mostró un OR 1,92 (IC95% 1,03 a 3,6; I²=29,1%) para dicha asociación. Dos estudios evaluaron la asociación con microalbuminuria; sin embargo, debido a la elevada heterogeneidad (I²=78,3%) los autores no los metaanalizaron. Los OR de los estudios fueron 1,51 (IC95% 0,84 a 2,68) y 4,98 (IC95% 1,97 a 12,6). Tres estudios exploraron las relación con el espesor íntima media carotídeo (EIMC) (), pero debido a diferentes técnicas utilizadas, no fue posible establecer asociaciones entre ambos.

Hay incertidumbre para el FO para predecir ECVm en HTA. Los autores ya citados encontraron 6 estudios que lo evaluaban: dos estudios fueron excluidos por la falta de ciego, ya que los investigadores conocían los valores de PA y la historia clínica de los pacientes a los que examinaban [319]. La asociación más consistente hallada fue entre retinopatía hipertensiva y ACV. Debido a la heterogeneidad de los estudios los autores no metaanalizaron los resultados. Los riesgos relativos encontrados para ACV oscilaron entre 2 y 3,4 (IC95% 1,2 a 5,3). *Calidad de evidencia muy baja (riesgo de sesgo e inconsistencia (FO en un solo ojo; diferentes definiciones de retinopatía HIPERTENSIVA, no adecuada clasificación de HTA, algunos de los estudios incluyeron personas con diabetes sin HTA)).*

La asociación de retinopatía en personas con HTA y diabetes podría correlacionar con mayor mortalidad CV. Uno de los trabajos incluidos arriba, diferenció por edades, encontrando entre quienes presentaban retinopatía (evaluada en un sólo ojo) entre los 43 y 74 años con HTA, diabetes o ambas, tuvieron un OR 2,3 (IC95% 1,2 a 4,2) para muerte CV, comparado con un OR 1,5 (IC95% 0,4 a 5,3) para aquellos sin HTA ni diabetes [319]. Entre los 75 y 84 años, aquellos con HTA, diabetes o ambas tuvieron un OR 2 (IC95% 1,0 a 4,0) para mortalidad CV, mientras que aquellos con retinopatía, pero sin HTA ni diabetes tuvieron un OR 1,8 (IC95% 0,4 a 8,4). *Calidad de evidencia muy baja (riesgo de sesgo (evaluación de un solo ojo y no ajuste por diabetes), imprecisión e inconsistencia tanto para la definición de retinopatía (definiciones de retinopatía hipertensiva más amplias que la clásica la clasificación de Keith, Wagner y Barker), como para la definición de HTA).*

HEMORRAGIAS SUBCONJUNTIVALES (HSC)

No hay estudios que relacionen las HSC con ECVm o muerte. No se encontraron estudios sobre hemorragia subconjuntival y relación con eventos cardiovasculares a corto, mediano o largo plazo.

HSC Y PRESENCIA DE HTA

Estudios observacionales asocian HSC a la edad, pequeños traumas y uso de lentes de contacto o trastornos de la coagulación. En nuestra región existe la creencia de la asociación entre HSC e HTA.

Estudios de muy baja calidad, plantearon esta asociación con alto riesgo de sesgo sin que permitan establecer esta relación. Por ejemplo, un estudio observacional de corte transversal pequeño (n=161) con HSC entre 1-94 años de vida presentaron pico de HSC entre los 61 a 70 años [321]. Catorce pacientes (77,7%) presentaban algún tipo de trauma leve o injuria inducido por lentes de contacto. Cuatro (22,3%) entre 1-40 años de etiología desconocida. Entre los 61-94 años la asociación más frecuente fue con HTA (47,5%), etiología desconocida (39,4%) y diabetes (13,1%). No realizaron mediciones de PA a los pacientes con HSC, sino que fue extraída de la historia clínica de los participantes. *Calidad de evidencia muy baja (grave riesgo de sesgo por corte transversal sin ajuste de confundidores) e imprecisión (no cumple con tamaño óptimo de la muestra)).* Otro estudio de casos y controles (n=78/78), evaluó la relación entre HSC y

HTA [322]. La PA no fue más alta entre los que presentaban HSC ($p=0,09$). *Calidad de evidencia muy baja (grave riesgo de sesgo por casos y controles, sin ajuste de confundidores) e imprecisión (no cumple con tamaño óptimo de la muestra)*.

La HSC no se relacionaría con la presencia de HTA. En 2002, un estudio de casos y controles ($n=2.100$; 1.048 HTA y 1.052 normotensos) anidado en una cohorte de 10.193 participantes mayores de 15 años con un muestreo probabilístico de la comunidad de Concepción, Chile, no encontró diferencias en la ocurrencia de hemorragia subconjuntival en normotensos e hipertensos. *Calidad de evidencia baja (riesgo de sesgo)* [323]. En revisiones recientes de daño ocular en hipertensión no se nombra la HSC [324].

PRUEBAS DE ESFUERZO E HTA

Las pruebas de esfuerzo en sus distintas modalidades (ergometría, ecoestrés con ejercicio o prueba de perfusión miocárdica -SPECT-) son de utilidad para valorar la presencia de enfermedad coronaria en individuos con esta sospecha diagnóstica. Sin embargo, no aportan información para el manejo antihipertensivo a corto, mediano o largo plazo.

Ninguna de las GPC seleccionadas hacen referencia a la prueba de esfuerzo para el manejo habitual de los pacientes con HTA.

La elevación de la PA durante la AF es una respuesta fisiológica normal. En el momento agudo la realización de un esfuerzo físico significativo conlleva un aumento casi invariablemente de las cifras tensionales, el cual debería ser proporcional al grado de esfuerzo realizado (incluso deportistas de élite). Característicamente, los sujetos que poseen un alto nivel de entrenamiento experimentan un aumento gradual y menos marcado de su presión. En cambio, sujetos no entrenados o desentrenados -aquellos que previamente realizaron AF intensa, e incluso alto rendimiento, pero lo han discontinuado- experimentan aumentos muy marcados de la PA (y frecuencia cardíaca) ante esfuerzos pequeños o mínimos, siendo esto un indicador sugerente de desadaptación física al ejercicio. Tanto en individuos entrenados como no entrenados, una vez que cesa el estímulo, la PA vuelve a valores iniciales (e incluso en ocasiones alcanza valores ligeramente menores a éstos), ocurriendo con mayor rapidez entre aquellos sujetos habituados a la exigencia física. Todo esto constituye una respuesta fisiológica normal al ejercicio.

Más controvertido resulta evaluar el rol pronóstico de elevaciones significativas de la PA ante un apremio. La primera limitación es la definición de “respuesta hipertensiva ante el esfuerzo” (RHE); si bien no existe un consenso universal, numerosos autores han postulado emplear como punto de corte una PAS mayor a 210 mmHg en hombres y más de 190 mmHg en mujeres en fases “moderadas” del apremio.

Empleando esta definición un metaanálisis de autores australianos se propuso investigar el papel pronóstico de la RHE para predecir la ocurrencia de IAM, ACV, muerte CV y por todas las causas [325]. Incluyeron 12 estudios con 56.055 participantes y una media de seguimiento de $15,2 \pm 4$ años. Debido a ausencia de algunos datos metaanalizaron solamente 9 de los 12 estudios, comunicando que una RHE durante una fase moderada de la prueba muy probablemente se asocie a mayor mortalidad (HR 1,36; IC95% 1,02 a 1,83). En cambio, la RHE durante el máximo esfuerzo no se asociaría a peor pronóstico (HR 1,01; IC95% 0,98 a 1,04). Sin embargo, debido a las falencias metodológicas de los estudios analizados, los autores no fueron capaces de precisar qué son “fases moderadas” del ejercicio. *Calidad de evidencia moderada (imprecisión)*.

NEFROPATÍA HIPERTENSIVA

La evolución del daño renal debido a HTA suele ser el desarrollo de albuminuria de magnitud creciente y posterior empeoramiento del filtrado glomerular (con caída de la función renal). Sin embargo, en ocasiones puede observarse deterioro renal sin albuminuria.

El índice proteinuria/creatininuria muy probablemente correlaciona con la proteinuria de 24 horas. Una RS valoró el índice proteína/creatinina realizada en una muestra de orina aislada para predecir proteinuria en orina de 24 horas [326]. Incluyeron 16 estudios ($n=$ entre 42 y 329): 14 estudios evaluaron el índice proteinuria/creatininuria y 2 estudios el índice proteinuria/osmolaridad. En 10 trabajos las participantes eran mujeres embarazadas, mientras que los restantes eran en su mayoría sujetos con ERC. El índice de correlación (“r”) fue alto (entre 0,77 y 0,98) a excepción de dos estudios, que informaron un r de 0,56 y 0,64. La S osciló entre 69% y 96% mientras que la E fue de 41% a 97%. El VPP osciló entre 1,8 y 16,5; y el VPN entre 0,06 a 0,35. *Calidad de evidencia moderada (riesgo de sesgo)*.

La presencia/desarrollo de albuminuria o proteinuria en HTA podría asociarse a ACV. Su negativización (o no desarrollo) muy probablemente mejore el pronóstico. Una cohorte prospectiva valoró

el impacto de la microalbuminuria y la proteinuria tubular sobre el ACV en hipertensos (sin diabetes) en 215 centros del PNA en Alemania [327]. Incluyeron 3.529: HTA medicada fuera de metas, pero sin IECA, con Cr plasmática igual o menor a 1,2 mg/dL al ingreso. La edad promedio fue 63 +/-8,3 años; 43,2% hombres y 65,7% recibía antihipertensivos. Los valores promedio de PA al ingreso fueron PAS 142,5 +/-15,5 y PAD 85,6 +/-10,5 mmHg. El 49,5% de los participantes no tenían albuminuria, proteinuria tubular ni macroproteinuria al ingreso. El seguimiento promedio fue de 42,5 meses, y el punto final primario era desarrollo de ACV.

La albuminuria se determinó en dos oportunidades en muestras de orina aislada matinal, con una separación de 2 a 3 semanas. Definieron albuminuria como un cociente albúmina/creatinina entre 20 mg/gr y 300 mg/gr creatinina, cuando la concentración urinaria de creatinina fue de al menos 20 mg/dL, o una concentración de albúmina entre 20 mg/L y 300 mg/L cuando la concentración urinaria de creatinina era menor a 20 mg/dL en una de las muestras urinarias. La proteinuria tubular la definieron como una concentración de alfa 1-microglobulina de al menos 20 mg/gr de creatinina, siendo la concentración urinaria de creatinina de al menos 20 mg/dL, o una concentración de alfa 1-microglobulina de al menos 10 mg/dL cuando la concentración urinaria de creatinina era menor a 20 mg/dL en una de las muestras urinarias.

Todos recibieron dosis bajas de IECA (ramipril 5 mg/día o 2,5 mg/día la mayoría), con PA objetivo de <140/90 en el consultorio o <135/85 en MAPA. La combinación más frecuente fue IECA/diuréticos. Realizaron control anual de albuminuria o proteinuria.

Los parámetros asociados a desarrollo de ACV fueron: albuminuria (HR 1,55; IC95% 1,18 a 2,02, p=0,001), albuminuria + proteinuria tubular (HR 1,64; IC95% 1,17 a 2,31; p=0,004) y macroproteinuria (HR 1,74; IC95% 1,03 a 2,95; p=0,038). La proteinuria tubular de forma aislada no se asoció a un claro aumento de eventos (HR 1,30; IC95% 0,93 a 1,82; p=0,13). Los pacientes sin proteinuria al ingreso y que se mantuvieron así a lo largo del seguimiento presentaron la menor incidencia de eventos, mientras que aquellos con proteinuria desde el ingreso y que no pudieron negativizar la misma mostraron la mayor tasa de eventos (p<0,0001). En esta cohorte 25,4% de los participantes sin proteinuria al ingreso, desarrollaron esta durante el seguimiento. *Calidad de evidencia moderada (riesgo de sesgo ya que dentro de la población había uso variable de ramipril (IECA)).*

Tabla resumen de los criterios diagnósticos utilizados

	Criterio diagnóstico	Criterios asociados necesarios
Diagnóstico de micro albuminuria	albúmina/creatinina urinaria de 20 a 300 mg/gr creatinina	a) concentración urinaria de creatinina \geq 20 mg/dL b) concentración urinaria de creatinina $<$ 20 mg/dL PERO concentración de albúmina de 20 a 300 mg/L
Proteinuria tubular	alfa 1-microglobulina \geq 20 mg/gr de creatinina	concentración urinaria de creatinina \geq 20 mg/dL
	alfa 1-microglobulina \geq 10 mg/gr de creatinina	concentración urinaria de creatinina $<$ 20 mg/dL

La presencia o el desarrollo de proteinuria muy probablemente se asocia a mayor riesgo de IAM. Una cohorte prospectiva (n=24.926 hipertensos sin IAM, 82,5% hombres, promedio de edad 55,2 +/-10,9 años) valoró el impacto del cambio en la proteinuria en la incidencia de IAM [328]. De 30.991 participantes potencialmente elegibles para el estudio, 6.065 (19,6%) fueron excluidos por no contar con información completa de los mismos. Se realizó un seguimiento promedio de 6,8 años, con intervalos bianuales. La determinación de proteinuria fue realizada en base a un análisis cualitativo (colorimétrico) de tiras reactivas en orina.

Los pacientes con proteinuria al ingreso presentaron un riesgo incrementado de IAM (HR 1,60; IC95% 1,12 a 2,29; p<0,05), ajustado por sexo, edad, dislipemia, diabetes, tabaquismo y tratamientos farmacológicos (antihipertensivos, hipolipemiantes y antidiabéticos). Los participantes que desarrollaron proteinuria mostraron un incremento en el riesgo de IAM (HR 1,54; IC95% 1,14 a 2,09, p<0,05) y lo mismo ocurrió con aquellos que persistieron con proteinuria (HR 2,41; IC95% 1,59 a 3,66, p<0,05) [328]. *Calidad de evidencia moderada (riesgo de sesgo de selección).*

Disminuir/negativizar la proteinuria reduce la progresión a enfermedad renal y podría reducir ECVM. Una RS-MA (36 ECA; n=135.661 no eran todos hipertensos) evaluó la utilidad del cambio de la proteinuria/albuminuria como subrogante de ECVM, mortalidad total y progresión de la ERC [329]. In-

cluyeron solamente ECA con al menos 10 eventos, con rangos de participantes que oscilaron entre 46 y 25.620 (con seguimientos entre 2 y 25 años). El rango de media de edad de los participantes fue de 27 a 67 años, con 40% a 81% de varones. Los métodos para valorar la proteinuria/albuminuria podían ser orina aislada u orina de 24 horas independientemente de la intervención analizada para tratar la proteinuria. Debido a los diferentes métodos para valorar la proteinuria en los distintos estudios, los autores calcularon una razón del efecto del tratamiento (TER por sus siglas en inglés), a fin de poder comparar los mismos. Un valor de TER con un IC no significativo (es decir, que atravesaba la unidad) implicó que la determinación estudiada correlacionaba adecuadamente con el desenlace en cuestión. En cambio, un TER con un IC >1 sobreestimaba la correlación entre la determinación y el desenlace, y lo opuesto se aplicaba para TER <1.

Disminuir/negativizar la proteinuria reduce la progresión a enfermedad renal terminal: (23 ECA, n=99.889 y 1675 eventos), 8 ECA fueron con antihipertensivos, 2 ECA con hipolipemiantes, 7 ECA con hipoglucemiantes y el resto con otras intervenciones (inmunosupresores, quimioterápicos, fármacos quelantes y cuidados múltiples para ERC) [329]. La disminución de la proteinuria con los diferentes tratamientos fue consistente con la disminución de la progresión de la ERC (TER 0,99; IC95% 0,88 a 1,13; I²=9%, p=0,337). *Calidad de evidencia alta.*

Disminuir/negativizar la proteinuria reduce la progresión a enfermedad renal y muy probablemente reduce los ECV. Una RS-MA evaluó la disminución del filtrado glomerular y la presencia de albuminuria (índice albúmina/creatinina en orina o tiras reactivas) y su vinculación con eventos y mortalidad total [330]. Incluyeron 21 estudios (n=1.234.182, con mediana de edad de 61 años (RIC 42 a 81), aproximadamente la mitad eran hombres), con una proporción de población con HTA que osciló entre 18% y 83% y diabetes entre 3% a 28%; con una mediana de seguimiento de entre 2,1 a 11,6 años. Toman-do como parámetro una tasa de filtrado glomerular menor a 60 ml/min/1,73 m² y albuminuria mayor a 10 mg/g, ambos parámetros resultaron predictores de mortalidad CV y total, siendo independientes entre sí: HR 1,52 (IC95% 1,18 a 1,97) para mortalidad CV en personas con filtrado glomerular disminuidos en ausencia de albuminuria; HR 1,63 (IC95% 1,2 a 2,19) para mortalidad CV en personas con albuminuria aumentada y filtrado glomerular conservado. La relación entre ambos parámetros y los eventos fue lineal (es decir, a menor filtrado glomerular y/o mayor albuminuria, mayor tasa de eventos). *Calidad de evidencia moderada (evidencia indirecta).*

ESPESOR ÍNTIMA MEDIA CAROTÍDEA Y DOPPLER DE VASOS DE CUELLO

El interés por detectar métodos complementarios (estudios de imágenes, biomarcadores, índices de riesgo) que establezcan quienes presentarán un ECV a corto o mediano plazo se fundamenta en que una proporción importante de personas con múltiples FRCV nunca desarrollarán un evento clínico, y que muchos que experimentan un evento CV no poseen factores de riesgo clásicos. Esto último ha sido denominado la “paradoja” de la prevención cardiovascular y obedece al hecho de que en realidad la población sin FRCV representan la mayor proporción de los individuos de una población. Es allí donde determinaciones que detecten “daño subclínico” se tornarían importantes para identificar pacientes candidatos a tratamientos farmacológicos adicionales o más intensivos.

Multisociedades plantea que si bien EIMC y el puntaje (“score”) de Calcio se asocian a ECV no hay evidencia suficiente de que la mejoría de estos parámetros conlleve un mejor pronóstico, debido a lo cual desaconsejan su uso rutinario en HTA [99].

NICE reconoce la importancia de la evaluación del RCV en HTA, sin embargo, no se dispone de evidencia para establecer cuáles son los test más adecuados para esto y en su consenso de test necesarios/posibles, no se encuentra el Doppler de vasos de cuello [100].

Colombia recomienda no realizar estudios de ultrasonido vascular como control de rutina en HTA [101].

Canadá no emite recomendación respecto al empleo de Doppler de vasos de cuello en HTA [26].

El espesor de la íntima media carotídea probablemente se correlaciona con IAM y ACV. Una RS-MA del año 2007 de Lorenz y col. se propuso evaluar la utilidad del EIMC para predecir eventos cardiovasculares (8 estudios publicados entre el año 1993 y 2006; n=37.197) [331]. Utilizaron un modelo de efectos aleatorio y ajustaron los resultados por sexo, edad y otros FRCV. Presentaron diferencias en la forma de realizar la medición del EIMC: algunos lo midieron en la arteria carótida común, otros en la carótida interna, otros en la bifurcación, y otros en más de un sitio, y promediaron los resultados. Además, hubo diferencias en los participantes incluidos, y en el seguimiento de los sujetos. Globalmente, por cada 0,10 mm de aumento del EIMC a nivel de la carótida común aumentó el riesgo de IAM con un HR 1,10 (IC95% 1,06 a 1,13; I²=27,9%) y el riesgo de ACV con un HR de 1,13 (IC95% 1,10 a 1,16; I²=0%). *Calidad de evidencia moderada (inconsistencia).*

Mediciones subsecuentes de EIMC con cambio de 1 DS correlacionan con IAM y ACV. La RS-MA del año 2012 de Lorenz y col. evaluó cambios en el EIMC y el pronóstico (16 estudios, n=36.984) [332]. Realizaron al menos 2 mediciones de EIMC (entre 2 y 7 años luego de la primera evaluación; en promedio 4 años después). En 3 de estos estudios (n=3.439 participantes) se realizaron 4 determinaciones. Luego de ajustar por sexo, edad y otros FRCV, el riesgo de eventos (IAM, ACV o muerte CV) con la progresión del EIMC tuvo un HR 0,98 (IC95% 0,95 a 1,01). Si bien la determinación del EIMC no mostró sensibilidad al cambio, al analizar el promedio de las dos mediciones realizadas en cada participante, el aumento en 1 desvío estándar del valor obtenido si correlacionó con la ocurrencia de eventos (HR 1,16; IC95% 1,10 a 1,22, luego de ajustar por todas las covariables analizadas). *Calidad de evidencia alta.*

La estimación de EIMC, no mejora la predicción respecto a los FRCV clásicos y presenta baja sensibilidad al cambio. Una RS-MA del año 2013 evaluó el EIMC por sobre la estratificación por FRCV habitual de los pacientes [333]. Incluyeron 15 estudios y calcularon el área bajo la curva (ABC) de la predicción de eventos cardiovasculares del EIMC y FRCV tradicionales. Si bien el EIMC fue un predictor de eventos independiente (como lo señalado por los metaanálisis previos), al incluir los FRCV tradicionales, no mejoró el modelo predictivo (ABC= 0,726 para los FRCV y ABC=0,729 FRCV+EIMC; p=0,08). El índice neto de reclasificación de los pacientes con el EIMC fue bajo. *Calidad de evidencia moderada (riesgo de sesgo de publicación: no valoraron estudios en idiomas diferentes a inglés).*

Urgencia hipertensiva (2019)

La guía europea sostiene que la mayoría de los pacientes con HTA se manejan en el entorno de APS y solo requieren derivación hospitalaria inmediata ante emergencia hipertensiva (situación poco frecuente), para evaluación más detallada de DOB en curso, que influirá en la conducta a tomar [98]. Adicionalmente sostienen que no existe evidencia de que el tratamiento en pacientes sin DOB agudo mediado por hipertensión (urgencia) difiera del escenario de pacientes con HTA mal controlada asintomática. Por ende, las urgencias hipertensivas pueden ser tratadas con antihipertensivos orales para bajar la PA y generalmente son dados de alta después de un breve período de observación [98].

La guía multisociedades, en la sección sobre emergencias y urgencias hipertensivas, recomienda ante URGENCIA (sin una afección apremiante), reducción de la PAS en no más del 25% en la primera hora, y luego con cautela, a la normalidad durante las siguientes 24 a 48 horas. No hay indicación de derivación al servicio de emergencias para reducción inmediata de la PA ni hospitalización para dichos pacientes [99]. Ante EMERGENCIA hipertensiva: Unidad de Cuidados Intensivos, monitorización continua de la PA y del daño a los órganos diana, y administración parenteral de un agente antihipertensivo (ej. reducir PAS a menos de 140 mmHg durante la primera hora y a menos de 120 mmHg en la disección aórtica) [99].

Las restantes GPC seleccionadas no abordan el tema.

Las urgencias hipertensivas representarían el 75% de las crisis hipertensivas. Un estudio observational prospectivo multicéntrico italiano (2014), exploró el impacto de las crisis hipertensivas (PAS \geq 220 mmHg y/o PAD \geq 120 mmHg), en 10 servicios de emergencias durante el 2009 [334]. De los 333.407 pacientes evaluados en dichos servicios de emergencias: 1.546 fueron crisis hipertensivas (4,6/1000; IC95% 4,4/1000 a 4,9/1000; el 23% tenía HTA desconocida), de las cuales 391 fueron emergencias (25,3%) y 1.155 fueron urgencias (74,7%) según la presencia o la ausencia de daño progresivo al órgano diana, respectivamente. Ajustado por edad, las emergencias fueron más frecuentes en hombres (OR 1,34; IC95% 1,06 a 1,70) y tenían una menor probabilidad de tener síntomas inespecíficos (OR 0,72; IC95% 0,57 a 0,90) en comparación con las urgencias. Las emergencias hipertensivas más frecuentes fueron: edema agudo de pulmón (30,9%), ACV (22,0%), IAM (17,9%), disección aórtica aguda (7,9%), insuficiencia renal aguda (5,9%) y encefalopatía hipertensiva (4,9%, n=19). *Calidad de evidencia baja (estudio observacional).*

El reposo y los antihipertensivos orales reducirían la PA en la urgencia hipertensiva. Un estudio de cohorte prospectivo, Grassi 2008 (n=549) evaluó una estrategia de manejo escalonado de la urgencia hipertensiva en servicios de emergencias ante PAS \geq 180 mmHg y/o PAD \geq 110 mmHg que no presentaran síntomas/signos de daño en curso [335]. Los síntomas/signos excluidos fueron: cambios retinales agudos (exudados, hemorragia o edema papilar), cardíacos (isquemia miocárdica aguda, insuficiencia cardíaca aguda, disección aórtica aguda), renales (IRA) o cerebrales (ACV, encefalopatía hipertensiva), o alguna enfermedad cardíaca, renal o cerebral previa; si tuvieron cirugía reciente, trauma agudo, enfermedad infecciosa, temperatura corporal $>$ 37°C, o enfermedad psiquiátrica aguda; o si habían recibido un medicamento antihipertensivo en los 60 minutos anteriores. Los asintomáticos fueron asignados a un período de descanso de 30 minutos, medición posterior de la PA. Quienes no respondieron al reposo, fueron aleatorizados a recibir una dosis de un antihipertensivo oral con diferentes mecanismos de

acción y farmacodinamia, (perindopril (IECA), amlodipina (AC-D) o labetalol (BB)) y reevaluación de la PA a los 60 y 120 minutos. El reposo de 30 minutos redujo la PA en el 31,9% (175 de 549) = PAS basal 188 mmHg DS 13 y PAS posterior 160 mmHg DS 12; p<0,01; PAD basal 103 mmHg DS 13 y PAD posterior 89 mmHg DS 10 (p<0,01). En el 79,1% no respondedor al reposo (374 de 549), cualquiera de los antihipertensivos redujo la PA= PAS basal 189 mmHg DS 16, PAS a la primera hora 176 mmHg DS 20 (p<0,01), PAS a la segunda hora 175 mmHg DS 19 (p>0,05). No se observaron eventos adversos importantes (definidos como muerte CV, muerte por cualquier causa, isquemia miocárdica o ACV). *Calidad de evidencia baja (estudio observacional).*

La atención de la urgencia hipertensiva en servicios de emergencias no reduciría los ECVM, pero aumentaría las internaciones. Un estudio de cohorte retrospectivo con *propensity score* (2016) incluyó a todos los pacientes que se presentaron con urgencia hipertensiva a sistema ambulatorio de Cleveland Clinic desde enero 2008 hasta diciembre 2013 [336]. Se excluyeron las embarazadas y las personas con síntomas. De un total de 58.535; 852 pacientes fueron enviados a casa y se compararon con los 426 pacientes remitidos al hospital. El desenlace principal fueron los ECVM: síndrome coronario agudo, ACV/AIT, HTA no controlada ($\geq 140/90$ mmHg) e ingresos hospitalarios. No hubo diferencias en ECVM: a los 7 días (0 vs 0,5%; p=0,11), de 8 a 30 días (0 vs 0,5%; p=0,11), o 6 meses (8 vs 0,9%; p>0,99). Los pacientes enviados a casa tuvieron más probabilidad de tener HTA no controlada al mes (735 de 852 [86,3%] frente a 349 de 426 [81,9%]; p=0,04) pero no a los 6 meses (393 de 608 [64,6%] versus 213 de 320 [66,6%]; p=0,56). Los pacientes enviados a casa tuvieron tasas de ingreso hospitalarias más bajas a los 7 días (40 [4,7%] frente a 35 [8,2%]; p=0,01) y a los 8 a 30 días (59 [6,9%] frente a 48 [11,3%]; p=0,01). La mayoría de los pacientes todavía tenían HTA mal controlada 6 meses después. *Calidad de evidencia baja (estudio observacional).*

La tasa de cefaleas sería similar en hipertensos y normotensos. Un estudio chileno exploró la prevalencia de síntomas habitualmente asociados a la HTA en población normotensa e hipertensa, reportando las tasas de prevalencia de cefalea por edad, por sexo y totales de la población estudiada, sin evidenciar diferencias significativas en la frecuencia entre población normotensa (21,3%) e hipertensa (21,4%) [337]. Lo mismo para la epistaxis (11,6% y 11% respectivamente), los mareos (7,4% y 7,6% respectivamente), tinnitus (9,1% y 9,4% respectivamente) y la hemorragia subconjuntival (2,9 y 3,1% respectivamente; p=NS). *Calidad de evidencia baja (estudio observacional).*

Anexo 5. Elaboración de las Recomendaciones

CERTEZA DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE LAS RECOMENDACIONES [12]

Es importante aclarar que tanto los equipos de salud como la población destinataria nunca deberían ver las recomendaciones como obligación. Incluso las recomendaciones fuertes basadas en evidencia de alta calidad no se aplicarán a todas las personas, ni en todas las circunstancias [12].

Las recomendaciones se elaboran como respuesta a las PC a partir de los perfiles de evidencia y un marco de traspaso de la evidencia a la decisión, del inglés “Evidence to Decision” (EtD). Dicho marco se construyó a partir de las opiniones del panel acerca de la intervención a evaluar según los criterios GRADE seleccionados: balance entre beneficios y riesgos, preferencias de las personas, uso de recursos y factibilidad de implementación. A partir de este marco de traspaso se formulan las recomendaciones y se determina la dirección y la fuerza de cada una.

La certeza de la evidencia indica hasta qué punto podemos confiar en el estimador del efecto y la fuerza de una recomendación significa hasta qué punto podemos confiar en que ponerla en práctica conlleva más beneficios que riesgos.

La fuerza (o grado) de las R, resultante de la valoración de la evidencia y el marco de traspaso, si bien se trata de un continuo, se expresa con terminología categórica: recomendación fuerte a favor (*hazlo*), recomendación condicional a favor (*probablemente hazlo*), recomendación fuerte en contra (*no lo hagas*), recomendación condicional en contra (*probablemente no lo hagas*) (**Tabla 10**).

Así el sistema GRADE permite calificar de forma independiente la certeza de la evidencia y la fuerza de la recomendación ya que no sólo la certeza de la evidencia incide en la fuerza.

Las recomendaciones se redactan de modo conciso con suficiente detalle del curso de acción a seguir. A su vez, se tiene en cuenta la secuencia entre las mismas, evitando ambigüedades o contradicciones para ser validadas formalmente por el panel.

La recomendación final es producto de un consenso basado en los juicios de los miembros del panel, informados por la evidencia presentada por el equipo elaborador y su experticia y experiencia (ver “Marco GRADE EtD: de la evidencia a la recomendación”).

Tabla 10. Definición y alcance de las recomendaciones tipo 1 (fuertes) y 2 (condicionales) [12]

Grado de la recomendación	Beneficio contra riesgo y costos	Implicancias para la práctica clínica	Implicancias para las personas	Implicancias para la salud pública
TIPO 1 Recomendación FUERTE RECOMIENDA	El balance beneficio/riesgo y de uso de recursos es claramente favorable	La recomendación se aplica a la mayoría de las personas	La mayoría de las personas querrían recibir la intervención	La recomendación puede ser adoptada como política en la mayoría de las situaciones
TIPO 2 Recomendación CONDICIONAL/ SUGIERE	El balance beneficio/riesgo y de uso de recursos tienen un margen estrecho	La mejor acción puede variar según circunstancias o valores de la persona o la sociedad. Se requiere ayudar a las personas a tomar una decisión consistente con sus valores	La mayoría de las personas querrían recibir la intervención, pero muchas podrían no aceptarla	Es necesario un debate sustancial con la participación de todas las áreas de interés

Valoración de los criterios GRADE y formulación de recomendaciones.

Se constituyó un panel interdisciplinario de consenso conformado por 13 integrantes que incluyó distintos perfiles del equipo de salud, especialidades, regiones del país, representantes de la población destinataria y de organismos vinculados a distintos aspectos del abordaje de la obesidad. El 5 de octubre de 2023 se realizó una reunión por medios virtuales durante la cual se presentaron los alcances de la actualización, el proceso metodológico, las PC, se completaron las declaraciones de potenciales conflictos de intereses y se propuso la metodología de trabajo conjunto. Durante el encuentro se acordó tomar la ponderación de desenlaces/resultados (*outcomes*) realizada por el panel 2019. A su vez los participantes tuvieron la oportunidad de proponer nuevos desenlaces. El equipo elaborador procesó las declaraciones de conflictos de intereses.

La metodología de trabajo propuesta consistió en un intercambio a distancia a través del cual el panel analizó la evidencia presentada por el EE y valoró la intervención a evaluar a través de los 4 criterios GRADE. Esta valoración fue realizada por cada miembro del panel en forma ciega a la respuesta de sus pares siguiendo la modalidad Delphi-RAND. Para llevarla a cabo se utilizaron formularios electrónicos (formulario de Google®) con opción de respuesta dicotómica o múltiple con escala de Likert. El primer formulario incluyó la PC junto con la síntesis de evidencia y la tabla SoF y el enunciado de los criterios a valorar. En todos los casos era obligatorio justificar la respuesta. Además, podían aportar evidencia para el período de búsqueda acordado, que considerasen omitida por parte del EE o para fundamentar en caso de disenso.

Consenso de recomendaciones

A partir de la valoración realizada por el panel se construyó el marco GRADE que dio lugar a formular una nueva recomendación preliminar de tratamiento farmacológico de inicio y a proponer un cambio en la redacción de 8 recomendaciones preexistentes, algunas de las cuales se unificaron para agilizar la lectura de la intensificación del tratamiento y facilitar su comprensión. El marco GRADE y las recomendaciones preliminares se compartieron con el panel en un segundo formulario, junto al resto de las recomendaciones originales para que las evaluaran en conjunto. Se alcanzó amplio consenso con la fuerza y la dirección de la nueva recomendación y la propuesta de ajuste de las 8 preexistentes y se incorporaron algunas sugerencias de redacción aportadas por el panel.

Quedaron en total **43 recomendaciones finales**. La totalidad del panel (13 integrantes) dio su aval a la publicación de la guía.

Anexo 6. Revisión externa

Una vez realizado el consenso formal e incorporadas sus conclusiones al documento, es necesario someter la guía a evaluación externa para garantizar la rigurosidad del proceso y contribuir a incrementar la legitimidad y credibilidad de la misma.

Para cumplir con este paso se convocaron a participar a dos revisores externos, líderes de opinión reconocidos de nuestro medio.

Ambos consideraron que se utilizaron métodos sistemáticos para la búsqueda y para la selección de la evidencia. Además manifestaron que están claramente descriptos la valoración de la calidad del conjunto de la evidencia con sus fortalezas y limitaciones, así como los métodos utilizados para formular las recomendaciones. Finalmente, coincidieron en que al formular las recomendaciones se consideraron los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos y que hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan.

Un/a revisor/a manifestó que en el comentario de la recomendación 12 sería necesario aclarar “quienes se encuentren bajo tratamiento y hayan alcanzado las metas de PA”.

Respuesta: Se considera la sugerencia y se mejora la redacción del comentario de la recomendación 12.

Un/a revisor/a sugiere que la calidad de la evidencia para la recomendación 21 debería ser moderada.

Respuesta: La calidad global de la evidencia es la calificación combinada de la calidad de la evidencia a lo largo de todos los desenlaces considerados críticos para responder la pregunta de investigación. El enfoque GRADE considera que si la calidad de la evidencia difiere a lo largo de los desenlaces críticos, la confianza global en los estimativos de los efectos no puede ser mayor que la menor confianza en el estimativo del efecto para cualquiera de los desenlaces críticos para la toma de decisiones. Por tanto, la menor calidad de la evidencia para cualquier desenlace crítico, determina la calidad global de la evidencia. En este caso, considerando que la certeza de la evidencia para la mayoría de los desenlaces críticos fue moderada o alta, pero tanto para mortalidad como para ECVM el nivel de certeza fue muy bajo, decidimos considerar la certeza global como baja.

Anexo 7. Preferencias de pacientes

La preferencia del paciente puede influir en la adherencia al tratamiento antihipertensivo y, por lo tanto, impactar en el control de PA a largo plazo. Ante una variedad de opciones de manejo de la HTA potencialmente eficaces, es importante determinar cómo los pacientes valoran los diferentes modelos de atención y la importancia relativa de los factores en su proceso de toma de decisiones. La comunicación ineficaz médico-paciente y la falta de participación activa de los pacientes, pueden desempeñar un papel crucial.

El objetivo final es la atención de la persona con HTA para la reducción del RCV, para lo que será necesaria una adecuada individualización basada en decisiones clínicas, preferencias de los pacientes y un balance adecuado de beneficio/s y riesgo/s al establecer los diferentes objetivos de PA y los medios para conseguirlo. Esta GPC contempla tener esta discusión con el paciente, haciéndolo partícipe, tomando en cuenta sus preferencias individuales y favoreciendo la decisión compartida.

En los últimos años han ido surgiendo estudios cualitativos que exploran y valoran todos estos aspectos. Si bien la mayoría no son locales y en consecuencia no necesariamente resultan extrapolables (validez externa), es igualmente información valiosa para dar apoyo a esta mirada integral en la atención de personas con problemas crónicos, como la HTA.

La guía canadiense aconseja a los profesionales que consideren las preferencias, los valores y los factores clínicos del paciente individual para determinar la mejor manera de aplicar sus recomendaciones. En esa línea por ejemplo recomienda MDPA cuando no se tolera el MAPA, no está fácilmente disponible o debido a la preferencia del paciente [26].

Colombia menciona que, en aquellas recomendaciones con grado de evidencia débil, son particularmente importantes las circunstancias del paciente, sus preferencias y valores [101].

La guía multisociedades hace mención a la implementación refiere que la adherencia a las recomendaciones se puede mejorar mediante la toma de decisiones compartidas entre los médicos y los pacientes, con la participación del paciente en la selección de intervenciones en función de sus valores individuales, preferencias, condiciones y comorbilidades asociadas. Por ejemplo, la consideración de las comorbilidades, el estilo de vida y las preferencias del paciente puede sugerir una mejor tolerancia o un mayor efecto de una clase de medicación, en comparación con otras clases [99].

NICE también menciona los beneficios de considerar las preferencias de los pacientes [100] Por ejemplo al ofrecer el MDPA para el diagnóstico de HTA cuando en MAPA se tolera mal, es inconveniente para el paciente, o el paciente no quiere someterse al mismo; o al ofrecer MDPA para el seguimiento o control de PA en pacientes tratados en aquellos con un efecto significativo de guardapolvo blanco o cuando así lo prefiera el paciente.

PREFERENCIAS SOBRE TEST DIAGNÓSTICOS:

Más personas prefirieron MDPA durante una semana comparado con MAPA (no hubo diferencias en los valores de PA). Explicar el MDPA consumió menos tiempo. Los pacientes prefirieron ver directamente el valor de la medición y la no interferencia con aspectos sociales y con el sueño. Un estudio evaluó la preferencia respecto a MDPA por una semana comparado con MAPA como método estándar para el diagnóstico de HTA, con 87 sujetos consecutivos remitidos desde la APS[338]. La cita estándar para instalar un dispositivo MAPA fue de 30 minutos, sin considerar el tiempo para devolverlo. El tiempo necesario para explicar y demostrar el MDPA fue entre 10 y 15 minutos por persona. No hubo diferencia en la PA media, el coeficiente de correlación intraclass fue de 0,72 y 0,89 para la PAS y PAD respectivamente. Los cuestionarios sobre preferencias (tasa de respuesta 95%), ante una pregunta directa, el 81% de los participantes prefirió MDPA ante MAPA. Las principales razones para preferirlo fueron: la capacidad de ver instantáneamente su PA; estar más “en control”; menos vergüenza en público; y sin interferencia en el sueño. El 19% de las personas que prefirieron MAPA indicaron que se debía a que era “terminado en 24 horas”.

Más personas prefirieron MDPA durante una semana comparado con MAPA. La preferencia de MDPA se orientó a menor interferencia en las actividades diarias y mayor comodidad. Otro estudio comparó la preferencia de los pacientes al usar el MAPA versus la MDPA [339]. Las personas fueron evaluadas con ambos métodos: MAPA de 24 horas y MDPA durante 7 días. Los participantes con HTA, completaron un cuestionario que incluía datos demográficos y preguntas de escala Likert con respecto a su aceptación, preferencia, perturbación, restricción de actividad y factibilidad de usar ambos métodos. Se incluyó un total de 104 personas con edad media 51 ± 11 años, 58% hombres, 38% refirió tiempo

de trabajo mayor a 8 horas. Un total de 82% informó una opinión general positiva para MDPA versus 63% para MAPA ($P<0,05$). El 62% consideró que el MAPA es más confiable que el MDPA, pero el 60% elegiría el MDPA para su próxima evaluación de la PA ($P<0,05$ para ambas comparaciones). La incomodidad moderada a severa por MAPA se informó en un 55% y la restricción severa de sus actividades diarias en un 30% en comparación con el 13% y el 7%, respectivamente, de MDPA ($P<0,001$ para ambas comparaciones). En los modelos de regresión logística bivariado, ni la experiencia previa con la monitorización de la PA ni las características demográficas parecían influir en la preferencia de los pacientes.

En población vulnerable, ambos métodos (MDPA y MAPA) serían aceptados, comprendiendo la ventaja de la toma de PA fuera del consultorio por la HTA de guardapolvo blanco. Los costos serían una barrera. Un estudio cualitativo realizó grupos focales con veinte personas de habla inglesa y española de comunidades desatendidas en la ciudad de Nueva York, Estados Unidos [340]. Exploraron las perspectivas de los pacientes sobre las barreras y los facilitadores para someterse a MAPA o MDPA. Los participantes describieron actitudes favorables hacia ambas pruebas, incluyendo comprender fácilmente la HTA de guardapolvo blanco, estar de acuerdo con la justificación de las pruebas fuera del consultorio y creer que las mismas los beneficiarían. Con respecto a MAPA, los participantes expresaron su preocupación por la representatividad del día en que se realizó la prueba y la intrusión de las lecturas frecuentes. Con respecto a MDPA, los participantes expresaron su preocupación por la validez del método de monitoreo y la confiabilidad de los dispositivos de PA en el hogar. Para ambas pruebas, los participantes señalaron que los costos pueden disuadir la participación, consideraron que requerirían información detallada sobre la prueba antes de decidir participar, y confiaban en que podrían completar con éxito cualquiera de las pruebas si su proveedor (médico o profesional a cargo) lo recomendaba.

PREFERENCIAS RESPECTO AL MANEJO DE LA HTA

Preferencias a favor del manejo basado en el riesgo cardiovascular, apoyarse en la gestión del médico de APS por sobre la autogestión, mediciones de PA más frecuentes y medicación antihipertensiva de menor costo. Un estudio en el Reino Unido exploró las preferencias de los pacientes en relación al manejo de la HTA y tratamiento antihipertensivo para cuatro atributos: modelo de atención, frecuencia de medición de la PA, reducción del RCV a 5 años y costos para el Servicio Nacional de Salud del Reino Unido,[341]. Realizaron encuestas en línea y aplicaron el método de elección discreta (Likert) Se usó un modelo logit mixto para estimar las preferencias, y se realizó un análisis de escenarios para evaluar el impacto de los cambios en los niveles de atributos en la adopción de diferentes modelos de atención. Se incluyeron 167 participantes con edad media de 61,4 años, 45% mujeres, 82% con más de 5 años desde el diagnóstico de HTA. Las preferencias para los cuatro atributos resultaron significativas ($p<0,05$). La reducción en el RCV a 5 años fue la principal preferencia del paciente. La gestión de los cuidados por parte de un médico de atención primaria asignado (incluye que el paciente programa la cita durante las horas normales de la clínica en su práctica general local, donde se mide su PA y el médico realiza los cambios necesarios en su medicación) fue significativamente preferida sobre la autogestión (incluye que el paciente tome su PA en casa utilizando un dispositivo automatizado y es responsable de realizar los cambios de medicación necesarios, de acuerdo con un protocolo acordado previamente con su médico de cabecera). Los pacientes prefirieron escenarios con mediciones de PA más frecuentes y menores costos para elección de medicación antihipertensiva.

ATENCIÓN BASADA EN EQUIPO Y CENTRADA EN EL PACIENTE

La toma de decisiones compartidas (TDC) es un componente importante de la atención centrada en el paciente, tiene el potencial de mejorar la equidad en salud al involucrar mejor a los pacientes en las decisiones de atención médica e integrar las preferencias de los pacientes en los planes de tratamiento. La TDC en la HTA también puede mejorar la comunicación entre el paciente y el proveedor y, a su vez, fortalecer las alianzas entre los pacientes y varios miembros del equipo de atención médica [342].

Los pacientes con HTA prefieren conocer las opciones de tratamiento y la mitad prefiere colaborar en la elección del fármaco. Los más jóvenes y los de mayor nivel educativo prefieren un rol más activo. La actitud de los médicos facilitadores de la TDC colaboraría en este aspecto. Un estudio observacional de corte transversal de agosto a octubre de 2014 en Malasia examinó la participación percibida y las preferencias de rol de los pacientes con HTA en la toma de decisiones sobre el tratamiento [343]. Se realizó una encuesta entre 210 pacientes con diagnóstico de HTA. La mayoría de los encuestados estuvo de acuerdo en que su médico reconociera que es necesario tomar una decisión (89,5%) y les informará que existen diferentes opciones disponibles (77,1%). Sin embargo, el nivel percibido de participación de los encuestados en otros aspectos del proceso de toma de decisiones sobre el tratamiento fue bajo, incluso en la selección del tratamiento y en llegar a un acuerdo con su médico

sobre cómo llevar adelante el tratamiento. En términos de roles preferidos para la toma de decisiones, el 51,4% de los encuestados prefirió un rol de colaboración con sus médicos, el 44,8% prefirió un rol pasivo mientras que solo el 1,9% prefirió un rol activo. Los pacientes más jóvenes (menores de 60 años) y aquellos con un nivel educativo más alto prefirieron TDC por sobre la toma de decisiones pasiva ($p<0,01$). El estímulo de los equipos de atención médica se percibió como un factor de motivación importante para la TDC entre los pacientes con hipertensión, y el 91% de los encuestados estuvo de acuerdo en que esto motivaría su participación en la TDC.

Los pacientes con HTA prefieren visitas regulares, ajuste de medicación, discusión de efectos secundarios y asesoramiento conductual. Valoraron el estímulo verbal, las llamadas desde el consultorio del médico y la oportunidad de hacer preguntas. Una investigación participativa basada en la comunidad se realizó para evaluar las percepciones de los pacientes y el valor de las estrategias basadas en equipos para controlar la PA en una población rural de Carolina del Norte, Estados Unidos, desde 2010 hasta 2012 [344]. Se realizaron entrevistas en profundidad con 41 adultos con diagnóstico de HTA, muestreados intencionalmente para incluir diversidad de sexo, raza, alfabetización y control de la PA. Las entrevistas exploraron las barreras para controlar la PA, el papel de la práctica en el control de la PA y las opiniones sobre el uso de la atención en equipo. Los pacientes informaron que las estrategias de los proveedores para optimizar el control de la PA deberían incluir: visitas regulares, ajuste de medicación, discusión de efectos secundarios y asesoramiento conductual. Al analizar enfoques de atención basados en el equipo, los pacientes valoraron el estímulo verbal, las llamadas desde el consultorio del médico y la oportunidad de hacer preguntas.

La adherencia mejoraría con toma de decisiones conjunta y la conducta activa en comparación con un estilo pasivo. Un estudio observacional de 75 pacientes hipertensos y 27 proveedores en 3 prácticas de atención primaria en la ciudad de Nueva York de Estados Unidos, evaluó las preferencias de los pacientes en relación a la TDC al inicio del estudio, y exploró la adherencia a la medicación durante 3 meses con un dispositivo de monitoreo electrónico [345]. La mayoría de los pacientes eran de raza negra y mujeres, y el 64% estaban viendo al mismo proveedor por más de 1 año. Los proveedores eran en su mayoría mujeres blancas y habían estado en la clínica durante 6 años. Se realizaron dos modelos lineales mixtos generalizados para determinar si la asociación de adherencia con la TDC se modificó por la duración de la relación. En el Modelo 1, los pacientes tenían más probabilidades de presentar mejor adherencia cuando preferían TDC y conducta activa en comparación con aquellos que preferían un estilo pasivo ($B=15,87$ y $p=0,02$; $B=22,58$ y $p=0,004$ respectivamente). En el Modelo 2, la importancia relativa de la TDC en la adherencia disminuyó a medida que aumentaron los años con el proveedor ($p=0,04$). En conclusión, tener una relación establecida con el proveedor puede tener un impacto positivo en la adherencia a la medicación.

Identificar aquellos pacientes que prefieren TDC puede mejorar el control de la PA al participar de la toma de decisiones. Un estudio de implementación de programa para pacientes con HTA se realizó en Alemania [346]. Se compararon dos grupos de 84 pacientes con HTA: un grupo de intervención (26 mujeres y 13 hombres, edad $61 +/- 10$ años) tratados por 15 médicos de APS capacitados en TDC, y un grupo control de 45 pacientes con HTA. Los 84 pacientes fueron inscritos en un programa de educación del paciente. Los cambios en la PA se evaluaron después de un año mediante auto-mediciones. También se analizaron cuestionarios sobre su actitud hacia la autonomía del paciente, el proceso de TDC, la calidad de vida, la relación médico-paciente y los cambios en el estilo de vida. La TDC tuvo un efecto significativo en el control de la PAS solo en el subgrupo de pacientes con marcada preferencia por TDC. Por lo tanto, la identificación de pacientes con preferencia por TDC puede mejorar el control de la PA y su adherencia a la terapia farmacológica prescrita.

La existencia de un tensiómetro automático en la sala de espera es poco elegido por los normotensos y más elegido por los hipertensos que temen el fenómeno de guardapolvo blanco y contar con más mediciones en su control habitual. Un estudio transversal cualitativo en Oxfordshire, Reino Unido, investigó las razones por las cuales las personas usan o no las instalaciones de auto-detección de PA ubicados en las salas de espera [347]. Se grabaron, transcribieron y codificaron temáticamente entrevistas semiestructuradas. De los 30 entrevistados, el 20% tenían HTA y casi la mitad se autoexaminó. Aquellos sin antecedentes tenían una preocupación baja sobre su PA: la autoevaluación simplemente llenó el tiempo de espera para su cita o se realizó para ayudar a su médico. Los pacientes con diagnóstico de HTA se autoexaminan para evitar los sentimientos que asocian con el fenómeno de guardapolvo blanco e introducir más control en el proceso de medición. Las barreras para el autoexamen incluyeron falta de concienciación, incertidumbre sobre la técnica y preocupaciones por medir la PA en un lugar público. Un hallazgo inesperado fue que varios entrevistados prefirieron monitorear su PA en la sala de espera a hacerlo en casa.

El entrenamiento educativo aumentó la preferencia por el automonitoreo de PA y la intención del autocontrol. Un estudio se propuso estudiar la respuesta de las personas con HTA ante las indicaciones y el entrenamiento del auto-monitoreo de la PA [348]. Se invitó a un total de 222 a completar un cuestionario. Las preguntas proporcionaron información sobre datos demográficos, frecuencia de monitoreo, propiedad del monitor y preferencia y facilidad de autocontrol. Los comentarios proporcionaron datos cualitativos adicionales. De 133 encuestados, una educación superior se asoció con una mayor probabilidad de participación e inclinación al autocontrol en los análisis multivariados. La capacitación (entrenamiento educativo) aumentó la preferencia por la idea del auto-monitoreo de PA y la intención del autocontrol (76,1%). Los pacientes encontraron valiosos los riesgos de enfermedades CV en la tarjeta de registro y el 69,6% (32) quería participar en un grupo de apoyo.

El menor tiempo de diagnóstico, los valores de PA elevados, o los más preocupados por su enfermedad prefieren participar en el manejo de la HTA. Un estudio transversal con entrevistas cara a cara en profundidad con 49 pacientes hipertensos de un centro de salud exploró las características que influyen en la preferencia por la participación y la medida en que los pacientes hipertensos desean participar en el manejo de su condición [349]. La mitad de los entrevistados estaban interesados en participar activamente en el tratamiento. Los que habían sido diagnosticados hace más tiempo estaban menos inclinados a la participación. Aquellos con puntos de vista negativos sobre su estado de 'enfermedad' y con PA más alta tenían más probabilidades de querer participar. Los pacientes necesitaban más información y asesoramiento antes de que las decisiones sobre el nivel futuro de participación pudieran considerarse adecuadamente.

Los pacientes prefieren más información sobre las opciones de tratamiento disponibles de la HTA. Un estudio transversal, basado en un cuestionario, se realizó en un centro de APS de Arabia Saudita [350]. Incluyeron 245 pacientes que asistieron al centro entre octubre y diciembre de 2010. La edad media fue de 43 (DE 16) años. Los casos de dislipidemia, diabetes mellitus e HTA entre los participantes fueron 42%, 39% y 31%, respectivamente. Una minoría de los participantes indicó que tenían un conocimiento suficiente de sus problemas médicos. La gran mayoría de los pacientes (92%) indicaron que prefieren estar informados sobre las opciones de tratamiento disponibles y el plan para su tratamiento futuro. Sin embargo, solo el 38% indicó que se les había informado sobre las opciones de tratamiento disponibles, y menos de la mitad (48%) estaba informado sobre su plan de tratamiento futuro.

Un buen conocimiento de la hipertensión, relacionado con mayor nivel educativo y cercanía a los centros de atención, predijo una buena adherencia a la medicación. Las deficiencias de conocimiento a atender son la necesidad de tomar medicación a largo plazo y no solo antes síntomas, complicaciones de hipertensión y los valores de PA objetivo. Un estudio transversal evaluó, en personas con HTA que viven en comunidades rurales en Indonesia, la adherencia a los medicamentos y el conocimiento de la hipertensión, y sus factores predictivos [351]. Se obtuvieron datos de 384 personas, a través de un cuestionario administrado por un investigador, una escala de adherencia validada y una encuesta estandarizada de conocimiento de la HTA. Cincuenta y nueve participantes (15%) tenían un buen conocimiento de la hipertensión (puntuación ≥ 8 de 10). En comparación con los participantes con poco conocimiento, estos participantes tenían una educación formal más alta (OR 2,7; IC95% 1,5 a 4,7), y vivían más cerca de un centro de salud comunitario (OR 1,8; IC95% 1,0 a 3,3). Se identificaron deficiencias de conocimiento sobre la necesidad de medicación a largo plazo, complicaciones de hipertensión y la PA objetivo. Un buen conocimiento de la hipertensión predijo una buena adherencia a la medicación (OR 7,1; IC95% 3,3 a 15,2). Solo se consideró que 42 participantes (11%) tenían buena adherencia. Las razones de la no adherencia intencional fueron las creencias de que los medicamentos deben tomarse sólo cuando los síntomas son evidentes, el acceso limitado a los servicios de atención médica y la preferencia por el uso de medicamentos tradicionales.

La pobreza y el analfabetismo se asociaron con mayor consumo de tabaco, consumo nocivo de alcohol, inactividad física y dieta poco saludable. La baja accesibilidad a la atención y a los medicamentos afectan la adherencia. Un estudio en Nairobi exploró la comprensión y la percepción de la enfermedad CV y los FR, y cómo influyen en la prevención y el desarrollo de las afecciones, la búsqueda de atención y la adherencia al tratamiento [352]. La pobreza y el analfabetismo se asociaron con mayor consumo de tabaco, consumo nocivo de alcohol, inactividad física y dieta poco saludable, implicados en el desarrollo de la obesidad, la diabetes y la hipertensión. Pocos e inadecuados servicios de salud pública fueron obstáculos para la búsqueda de tratamiento y la adherencia al tratamiento de las enfermedades CV. Se consideró que la falta de medicación en los establecimientos de salud pública era la barrera más importante para la adherencia al tratamiento, además de la falta de apoyo familiar entre las personas mayores. Las intervenciones para prevenir y manejar las enfermedades CV en entornos de bajos recursos y urbanos pobres deben considerar las percepciones y la comprensión de los FR para las enfermedades CV, y las interrelaciones entre ellos, al mismo tiempo que tener en cuenta los problemas culturales y contextuales, por ejemplo, el estigma y el desprecio por la medicina convencional. Los pro-

gramas deben estar informados por evidencia generada localmente sobre la conciencia y las oportunidades para la atención de enfermedades CV, junto con una comunicación efectiva de riesgos a través de proveedores de atención médica. La detección y el tratamiento de las enfermedades CV deben abordar las percepciones, el costo de la atención médica, los determinantes sociales de la enfermedad y la salud, principalmente la pobreza y el analfabetismo.

La atención remota (telesalud) puede ser preferida por los pacientes particularmente para recordatorios de citas, apoyo motivacional entre visitas, pero puede ser una dificultad la amigabilidad con el sistema. Un estudio cualitativo se realizó para comprender mejor las preferencias de los pacientes para recibir atención remota para la prevención y el manejo de enfermedades [353]. La administración remota incluyó portales de pacientes en línea, correos electrónicos entre pacientes y proveedores, llamadas telefónicas de seguimiento y dispositivos de salud en el hogar para monitorear el estado de salud. Se llevaron a cabo diez grupos focales que incluían 77 pacientes con hipertensión o antecedentes de consumo de tabaco en dos centros médicos de veteranos. La mayoría de los participantes fueron receptivos a la gestión remota para referencias, recordatorios de citas, información de recursos y apoyo motivacional y emocional entre visitas, pero presentaron algunas dificultades con estas herramientas tecnológicas. Los participantes informaron que debe ser personalizada y adaptada a las necesidades individuales. Expresaron preferencias por la frecuencia, el alcance, la continuidad del proveedor y el modo de comunicación entre visitas. La mayoría de los participantes estaban abiertos a que los otros profesionales no médicos se pusieran en contacto con ellos siempre que mantuvieran una conexión directa con su equipo médico. Algunos participantes expresaron su preferencia por un profesional médico. Todos los grupos expresaron inquietudes sobre la confidencialidad y la privacidad de la información.

Conclusión: las preferencias halladas en los estudios, se encuentran contempladas en las recomendaciones de la presente GPC, tanto de modo directo como recomendaciones fuertes o como posibilidad de valoración de preferencias particularmente en las recomendaciones condicionales.

Anexo 8. Elaboración de la GPC 2019

La GPC se realizó mediante el método de adaptación de guías, que se enmarca en los estándares propuestos por el Programa Nacional de Garantía de Calidad de la Atención Médica [12–15]. Fue impulsada, realizada y financiada por el Ministerio de Salud de la Nación.

El **equipo elaborador** estuvo compuesto por un grupo interdisciplinario de profesionales de la Dirección Nacional de Promoción de la Salud y Control de Enfermedades Crónicas No Transmisibles. Se declara que el equipo gozó de independencia editorial en la redacción de las recomendaciones. La transparencia en la elaboración se fundamenta en utilizar una metodología clara y explícita, acorde a lineamientos internacionales reconocidos, siendo un numeroso panel el propio controlador.

Coordinación general: María Alejandra Alcuaz (Médica, UBA; especialista en medicina familiar MSN) y Andrés Rosende (Médico, UBA; especialista universitario en cardiología; maestría en efectividad clínica con orientación en investigación clínica y epidemiológica, UBA). Coordinación metodológica: Brunilda Casetta (Médica, UBA; especialista en medicina familiar; Mg en efectividad clínica, UBA; maestría en planificación y evaluación de políticas públicas, UNSAM; maestría en educación médica (UNT - Instituto universitario CEMIC)). Metodología de la investigación: Natalia Carli (Médica, UNR; especialista universitaria en cardiología, UBA; especialista en estadísticas para ciencias de la salud, UBA), Sebastián García Zamora (Médico, UBA; especialista en cardiología, UBA y clínica médica, UNR; maestría en efectividad clínica, UBA). María Florencia Grande Ratti. (Médica especialista en medicina familiar y comunitaria, HIBA; Mg. en investigación clínica, Instituto Universitario HIBA, Experticia temática: Andrés Rosende, Natalia Carli, Sebastián García Zamora. Colaboraciones temáticas: Natalia Inés Coton (Lic. en psicología, UBA y Lic. en comunicación social, UBA), Agostina Fontana. (Lic. en ciencias de la comunicación social; residencia interdisciplinaria de educación y promoción de la salud), Aníbal Giménez. Mg. en AF adaptada, *Université de Montpellier*; profesor de educación física INEF Romero Brest), Daniela Sánchez (Lic. en nutrición, UBA; antropometrista, I.S.A.K). Atención primaria: María Alejandra Alcuaz, Florencia Bertarini (Médica, UNLP; especialista en medicina familiar); Brunilda Casetta, María Florencia Grande Ratti.

A su vez, se conformó un **panel de consenso** con representación de diversas profesiones, especialidades, sociedades científicas y regiones del país, quienes firmaron una declaración de potenciales conflictos de intereses. Integrantes: Alberto Antacle. Representante de FAMFYG. Médico especialista en medicina familiar. Docente residencia medicina familiar O.S.Pe.Con Tucumán. Laura Brandani. Médica cardióloga, especialista en Hipertensión Arterial (UF). Jefa de prevención, centros periféricos Fundación Favaloro. Gabriela Barrio. Promotora de Salud (Escuela municipal de agente sanitario y promotor de salud, José C. Paz-2011). Promotora comunitaria de salud (Programa Argentina Trabaja, municipio de José C. Paz- 2011/2012). Salud Social y Comunitaria para no profesionales (Programa Médicos Comunitarios, en Universidad de Morón; 2011/2012). Enrique Casal. Médico internista general. Ex Director del programa de medicina interna general y del departamento de atención ambulatoria del Hospital de Clínicas José de San Martín, UBA. Ex Presidente de SAMIG. Director Casa Médica Centrada en el Paciente. SAS. Leonardo Castresana. Representante de SAMIG. Médico especialista en clínica médica, Mg. en economía y gestión en salud. Santiago Claverie. Representante de SNA. Médico neurólogo. Miembro del grupo de trabajo de enfermedades cerebrovasculares, SAN. Ricardo Iglesias. Médico cardiólogo. Ex presidente de SAC. Ex presidente de la Fundación Cardiológica Argentina. Fellow del American College of Cardiology. Karin Kopitowski. Médica especialista en medicina familiar. Jefa de servicio de medicina familiar y comunitaria UHIBA. Claudio Majul. Representante de SAC. Médico cardiólogo universitario. Director del Consejo Argentino de HTA, años 2014 y 2015, SAC. Marcos Marin. Representante de SAHA. Médico cardiólogo. Ex director del Consejo Argentino de Hipertensión Arterial, SAC. Hugo Milione. Representante de SAM. Médico especialista en medicina interna. Profesor de medicina (UNLaM). Daniela Moraes Morelli. Lic. en Enfermería, Lic. en tecnología sanitaria, Mg en efectividad clínica y sanitaria. Marcelo Pechieu. Representante de SAMFUR. Médico especialista en medicina familiar. Docente asociado del Departamento de Medicina Familiar de la Facultad de Medicina (UBA). Julia Rodriguez Bugueiro. Representante del Hospital de Alta Complejidad “El Cruce”. Lic. en Nutrición, UBA. Jefa del servicio de nutrición del Hospital de Alta Complejidad “El Cruce”. Judith Zilberman. Representante de FAC. Médica especialista en cardiología, medicina interna e hipertensión arterial. Doctorado en Fac. Farmacia y Bioquímica (UBA), área fisiología. A cargo del servicio de HTA, Hospital Argerich y staff de la clínica de HTA del ICBA. Asesora comité HTA, FAC. Participaron en alguna etapa del proceso de elaboración: Bruno Boietti. Médico, Especialista en Medicina Interna y Geriatría. Mg. en investigación Clínica. Gabriela Fernanda De Roia. Doctora en Ciencias del Ejercicio Físico y del Movimiento Humano (Facultad de Ciencias Motoras de Verona, Italia). Lic. en fisiología del trabajo físico (UNSAM), Prof. en educación física (ISEF Prof. Federico W. Dickens), Coordinadora del Programa Nacional de Lucha contra el Sedentarismo. Victoria Di Marco Entio. Médica (UNLP). Especialista en medicina general y familiar. Especialista en nutrición. Gabriela Flores. Lic. en nutrición, UBA. Especialista en Gobierno y Dirección de Organizaciones sin Fines

de Lucro (San Andrés -DiTella- CEDES), Maestranda en Tecnología de los Alimentos (UTN). Felipe Inserra. Médico (UBA), especialista en nefrología (SAN), Certificado en Hipertensión Arterial (SAHA y Academia Nacional de Medicina). Sebastián Obregon. Médico especialista en medicina interna y en cardiología. Magíster en Mecánica Vascular e Hipertensión Arterial. Marina Penalba. Médica especialista en clínica médica. Verónica Risso Patrón, Lic. en nutrición (UBA). Mg. en diseño y gestión de políticas y programas sociales (FLACSO). Augusto Vallejos. Médico (UNC). Especialista universitario en nefrología, UBA. Maestría en administración en servicios de salud, Universidad de Ciencias Empresariales y Sociales (UCES). Coordinador del Programa Nacional de Abordaje Integral de Enfermedades Renales. DNAIENT.

Participaron como revisores externos: Marcelo Orias (Médico especialista en nefrología. Jefe del servicio de nefrología, Sanatorio Allende. Profesor adjunto de la UNC. Vicepresidente World Hypertension League. Consultor del proyecto HEARTS OMS/OPS) y Daniel Piñeiro. (Médico. Profesor Titular de medicina, UBA. Board of Trustees, American College of Cardiology. Consultor del proyecto HEARTS OMS/OPS. Roadmaps Liaison Officer, World Heart Federation. Hugo Catalano. Médico. Jefe del servicio de clínica médica del Hospital Alemán, centro afiliado Red Cochrane IberoAmericana y National partner of the Macgrade Centre. Miembro del grupo GRADE. Profesor adjunto de medicina interna y subdirector de la carrera de médico especialista universitario en evaluación de tecnologías sanitarias, Facultad de Medicina, UBA.

Una vez establecidos los alcances y objetivos se elaboraron las preguntas clínicas y se ponderaron los desenlaces/outcomes.

PREGUNTAS CLÍNICAS

1. ¿Cuáles son las estrategias/medidas para prevenir el desarrollo de HTA? Población: población general de 18 años y más. Intervenciones: estilo de vida saludable (AF, alimentación, sodio, tabaco, alcohol, estrés/ansiedad).
2. ¿Cuáles son las estrategias/métodos de rastreo/diagnóstico de HTA en adultos para diagnóstico temprano y reducción de desenlaces? Población: población general de 18 años y más. Intervenciones: medición de PA periódica (consultorio, MAPA, domiciliaria, ergometría, otros).
3. ¿Cuáles son las metas de PA objetivo para prevenir desenlaces? Población: adultos con HTA: sin y con DOB, enfermedad cardiovascular establecida, diabetes, ERC; igual o mayor de 80 años. Intervenciones: metas estándar vs metas intensivas.
4. ¿Cuáles son los tratamientos eficaces de HTA para alcanzar metas y prevenir desenlaces? Población: adultos con HTA (sin y con DOB, enfermedad cardiovascular establecida, diabetes, ERC; igual o mayor de 80 años). Intervenciones: estilo de vida saludable, fármacos antihipertensivos (IECA, ARAII, diuréticos TZ-STZ, BB, AC-D) y sus combinaciones; reducción del estrés/ansiedad (relajación, etc).
5. ¿Cuáles son los test diagnósticos para evaluar el DOB? Población: adultos con HTA. Intervenciones: test diagnósticos (ECG, Ecocardiograma, Doppler carotídeo, FO, IFGe, índice albúmina/creatinina).
6. ¿Cuáles son las estrategias eficaces para maximizar la adherencia al tratamiento de la HTA y prevenir desenlaces? Población: adultos con HTA. Intervenciones: entrevista motivacional, intervención breve, intervenciones multinivel, monodosis, etc.
7. ¿Cuál es el manejo de personas que presenten valores iguales o superiores a 180/120 mmHg en ausencia de síntomas de daño de órgano blanco en curso (URGENCIA HIPERTENSIVA)? Población: adultos con HTA asintomáticos con determinaciones iguales o mayores de 180/120 mmHg. Intervenciones: estrategias no farmacológicas (ej. reposo, manejo ambulatorio) y farmacológicas antihipertensiva.

Los comparadores habituales fueron la ausencia de la intervención evaluada en cada caso (cuidado habitual).

Desenlaces valorados como críticos:

- Mortalidad total/mortalidad cardiovascular=9
- ACV=8
- Enfermedad coronaria/insuficiencia cardíaca/ERC avanzada=7

Desenlaces valorados como importantes, pero no críticos:

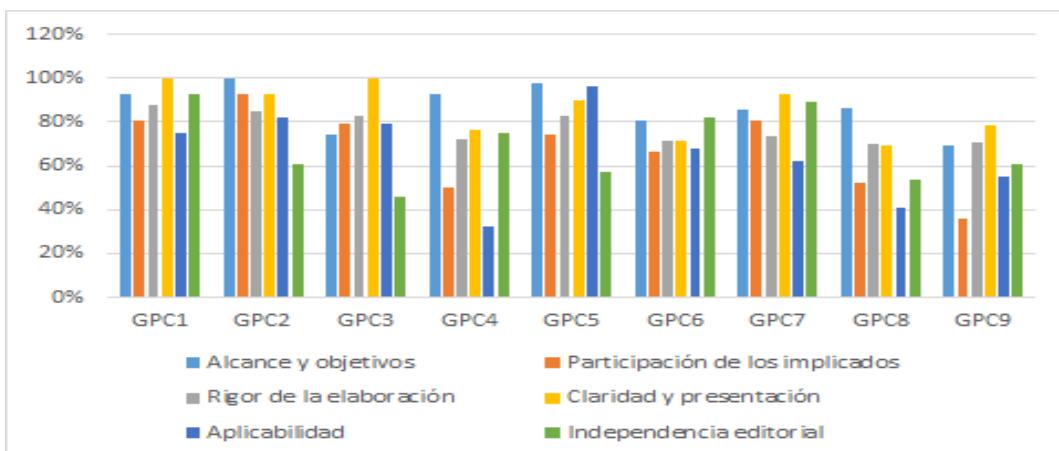
- AIT/desarrollo de HTA/diagnóstico de HTA/=6
- DOB (HVI, deterioro del IGFe, albuminuria, etc.) =6
- Reducción de valores PA/alcanzar metas de PA/adherencia al tratamiento=5.

Se realizó una búsqueda exhaustiva de GPC y RS-MA principalmente de ECA. La misma se realizó en forma independiente por dos expertos en metodología con período de búsqueda 2014 - 2019. En los casos en los que no se halló evidencia proveniente de RS-MA que respondieran la PC se utilizaron estudios individuales y para algunas preguntas clínicas el EEr realizó sus propios metaanálisis. Las GPC se utilizan principalmente para tomar tablas SoF si las contuvieran, identificar RS-MA que no se hubieran encontrado en la búsqueda y para responder PC por consenso cuando no se hubiera obtenido evidencia de mayor calidad.

La calidad de las 17 GPC identificadas fue ponderada por evaluadores independientes para los veintitrés criterios del instrumento AGREE II (*Appraisal of Guidelines Research Evaluation II*). Aquellas GPC cuyo puntaje superó el 70% en “rigor en la elaboración” y fue mayor al 30% en los restantes, se eligieron como insumos. Las 9 GPC seleccionadas fueron analizadas en su pertinencia con una escala de concordancia respecto a la población, el ámbito y el tipo de intervenciones entre las GPC seleccionadas y la propia en elaboración. Las 9 GPC resultaron pertinentes para todas o algunas de las PC [354][12].

GPC seleccionadas	Ref.
Hypertension Canada's 2018 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults	GPC 1 [26]
NICE Hypertension in adults: diagnosis and management (2011) actualizada a 2016	GPC 2 [100]
ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines 2017	GPC 3 [99]
Pharmacologic treatment of hypertension in adults aged 60 years or older to higher versus lower blood pressure targets: a clinical practice guideline from the. ACP-AAFP 2017	GPC 4 [134]
Guía de Práctica Clínica para el manejo de la hipertensión arterial primaria (HTA) Sistema General de Seguridad Social en Salud – Gobierno de Colombia 2017	GPC 5 [101]
Team-based care to improve blood pressure control: recommendation of the Community Preventive Services Task Force. 2015	GPC 6 [135]
Task force: Screening for high blood pressure in adults U.S. Preventive 2015 USPSTF	GPC 7 [94]
Hypertension evidence-based nutrition practice guideline	GPC 8 [355]
ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension 2018	GPC 9 [98]

GPC seleccionadas por la calidad acorde al instrumento AGREE



Se elaboraron resúmenes narrativos de la evidencia y tablas SoF para cada PC que fue compartida con el panel para su valoración y se les solicitó evaluar cada una de las intervenciones según el balance entre beneficios y riesgos, la aceptación de la población y el impacto en los recursos. A partir de estas opiniones se construyeron los marcos de traspaso que dieron lugar a la formulación de las recomendaciones preliminares.

El 13 de septiembre de 2019, en una reunión plenaria, tuvo lugar el consenso formal de recomendaciones. Utilizando la técnica de Grupo Nominal, los miembros del panel validaron la fuerza y dirección de las recomendaciones y posteriormente la apropiabilidad de aquellas condicionales, pudiendo hacer aportes de redacción. Las recomendaciones claves fueron seleccionadas por consenso formal por los referentes provinciales de enfermedades cardiovasculares y/o ECNT de los ministerios de salud de las 23 provincias de la Argentina y la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, según su relevancia y factibilidad de implementación. Las mismas están señaladas con un asterisco (*) junto a la numeración.

El proceso se completó con la revisión externa de tres líderes de opinión de nivel internacional.

Anexo 9. Estrategias de implementación de la presente GPC.

La implementación de una GPC supone la puesta en marcha de todo un proceso encaminado a trasladar sus recomendaciones a la práctica para alcanzar el objetivo con el que fueron elaboradas. Este proceso incluye el diseño de múltiples intervenciones con el objetivo de:

- Aumentar el conocimiento, para que el equipo de salud y los pacientes conozcan las recomendaciones de la GPC.
- Cambiar actitudes, de modo que los integrantes del equipo de salud se convenzan que las recomendaciones propuestas permiten mejorar los estándares de atención.
- Cambiar los hábitos y comportamientos de los profesionales en su práctica, aplicando las recomendaciones de la GPC, teniendo en cuenta además las preferencias del paciente y el impacto económico y administrativo.
- Modificar resultados, es decir, mejorar la calidad de atención y en definitiva la salud de la población con la adopción de las recomendaciones de la GPC.

Además de la difusión a través de los referentes provinciales, las sociedades científicas y demás entidades que integraron el panel interdisciplinario, así como las presentaciones en congresos, jornadas y otros eventos, la DNAIENT, conjuntamente con la elaboración de GPC, diseña y lleva adelante una estrategia de implementación tendiente a trasladar sus recomendaciones a la práctica y facilitar la toma de decisiones del equipo de salud. Esta estrategia integra acciones multidimensionales compuestas por:

- Elaboración y diseminación de versiones abreviadas de las GPC.
- Recordatorios.
- Intervenciones mediadas por pacientes.
- Capacitaciones al equipo de salud

VERSIONES ABREVIADAS

Tienen como propósito, diseminar e implementar GPC, incorporando herramientas prácticas que faciliten la aplicación de las recomendaciones. Para ello integran las recomendaciones de la guía extensa, recomendaciones extrapoladas de otras GPC ya elaboradas que complementan o amplían las primeras; textos explicativos, cuadros, algoritmos y otras herramientas prácticas, para facilitar su implementación.

Dentro de estas herramientas destacan el “Manual para el abordaje integral de las enfermedades no transmisibles en el primer nivel de atención” que consolida en forma resumida las recomendaciones de todas las GPC en implementación, organizado en capítulos, la aplicación móvil salud-ENT y las vías clínicas.

RECORDATORIOS

Como recordatorios, se elaboran algoritmos diagnósticos y terapéuticos que pueden imprimirse para tenerlos accesibles en los consultorios de los centros de salud, en la enfermería o, adaptados para la comunidad, en la sala de espera. A su vez, resulta efectivo incorporar un sistema de alertas a la historia clínica electrónica para promover la aplicación de las recomendaciones de las GPC.

INTERVENCIONES MEDIADAS POR PACIENTES

Se desarrollan materiales gráficos disponibles en formato digital y videos educativos para que la población conozca las intervenciones recomendadas por las guías para prevenir y controlar adecuadamente las ENT y puedan solicitarlas si no las reciben. A su vez, se capacita al equipo de salud en herramientas para ofrecer educación para el automejoramiento de enfermedades crónicas a su población a cargo.

CAPACITACIONES AL EQUIPO DE SALUD.

Se desarrollan cursos virtuales disponibles en la Plataforma virtual de Salud <https://www.plataformavirtualdesalud.msal.gov.ar/>.

ANEXOS PRÁCTICOS

Anexo práctico 1: Vía Clínica Argentina - Algoritmo para el manejo de la hipertensión arterial en el primer nivel de atención.

La Vía Clínica Argentina es el producto de un consenso alcanzado en el año 2022 entre múltiples actores en el marco de la comisión nacional de enfermedades cardiovasculares, para la gestión de la Hipertensión Arterial en el PNA. Resume las principales recomendaciones diagnósticas y terapéuticas cuyo fin es lograr el control de la Hipertensión Arterial y el manejo de las personas con elevado riesgo cardiovascular. Forma parte de los pilares del Plan Nacional de Diagnóstico y Control de la Hipertensión Arterial en concordancia con la Iniciativa HEARTS de las Américas / OPS. De esta forma no solo se actúa al nivel individual sino también al nivel de la gestión de los servicios de salud y los recursos, fomentando buenas prácticas, con sostenibilidad y de manera costo efectiva.

> Hipertensión Arterial

A LECTURA PRECISA DE LA PRESIÓN ARTERIAL

Posición comoda y con la espalda apoyada en el respaldo.
Coloque el brazalete a la altura del corazón y 2cm por encima del pliegue del codo.
La persona no debe cruzar las piernas.
La persona debe permanecer quieta y no hablar durante la medición.
Brazo descubierto sin que la ropa lo presione.
Brazo inmóvil apoyado sobre la mesa.
Ambos pies apoyados en el suelo.

*Si disponibles, utilizar dispositivos automáticos validados para el brazo.

B RIESGO CARDIOVASCULAR (RCV)
Estimar a partir de los 40 años

ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR (Diabetes, ERG o Riesgo > 10%)	Con Enfermedad CV establecida: Aspirina + Rosuvastatina 20 mg por día.
Sin Enfermedad CV establecida: Rosuvastatina 10 mg por día (Independiente del valor de colesterol).	

Diagnóstico de HTA:
Mayor o igual a 140/90 mmHg confirmada en 2 visitas.

Calculadora de riesgo cardiovascular
Utilice la aplicación de HEARTS para evaluar el riesgo cardiovascular.

METAS Presión arterial < 140/90. En pacientes de Alto Riesgo CV Presión arterial Sistólica ≤ 130

C PROTOCOLO DE TRATAMIENTO

- 1 Losartán 25 mg + Amlodipina 2.5 mg en una toma diaria
- 2 Losartán 50 mg + Amlodipina 5 mg en una toma diaria
- 3 Losartán 100 mg + Amlodipina 10 mg en una toma diaria
- 4 Losartán 100 mg + Amlodipina 10 mg + Hidroclorotiazida 25 mg en una toma diaria

Información Adicional

- Valorar adherencia previo a intensificar el tratamiento.
- Evaluar indicación de beta-bloqueantes en personas con enfermedad coronaria establecida.
- No combinar IECA y ARA II.
- Determinar anualmente daño órgano blanco: ECG, Filtrado glomerular, índice alb/Creat en muestra de orina matinal.
- No aplicar este algoritmo en embarazadas ni mujeres en edad fértil.

Realizar 30 minutos de actividad física diariamente

Mantener un peso adecuado

Alimentación saludable (con bajo contenido de sodio)

No fumar

D DERIVACIÓN OPORTUNA

- HTA refractaria: Refractariedad al tratamiento con 3 o más drogas.
- Desarrollo enfermedad vascular (coronaria, cerebral o periférica).
- Suspicion de HTA secundaria.

E	SEGUIMIENTO			Vacunación		
	Cada 6 meses	Cada 3 meses	Suministro de medicación para 3 meses	Influenza	Neumococo	COVID-19
Todxs lxs hipertensxs	✓		✓			✓
Solo ALTO RIESGO		✓	✓	✓	✓	✓



Ministerio de Salud
República Argentina

Anexo Práctico 2. Alimentación saludable reducida en sodio para prevenir y tratar la HTA

La recomendación general para prevenir y tratar la HTA, y reducir eventos cardiovasculares es: adherir a un **plan de alimentación saludable reducido en sal (5 g de sal, que equivale a 2000 mg de sodio por día)** [356].

Por esto, trabajar para ayudar a reducir el consumo de sodio, reporta beneficios para la población general, incluyendo a los niños, niñas y adolescentes.

La percepción del sabor salado es diferente en cada individuo y está relacionada al consumo que tenga del mineral, ya que esto definirá su umbral de captación de sodio (la cantidad de sodio que necesita para percibir el sabor salado).

Se llama umbral a la intensidad mínima por debajo de la cual el estímulo no produce reflejo. Los umbrales sensoriales aumentan con la habituación y disminuyen con la sensibilización.

La elección de alimentos con alto contenido de sodio desde la infancia o el agregado sistemático de sal en la elaboración de las comidas, genera mayor probabilidad de elegir este tipo de alimentos y sobreutilizar este condimento en la edad adulta, ya que se aumenta el umbral de captación de sodio, es decir, la persona requiere cada vez mayor cantidad de sodio para poder percibir el sabor salado. Por el contrario, si habituamos a los niños y niñas a menores cantidades de sodio, entonces requerirán menos de este mineral para percibir como saladas a las preparaciones.

Reconocer en qué formas se consume sal es importante para realizar tareas de educación para la salud:

SAL VISIBLE	Sal que se agrega al cocinar y preparar las comidas fuera o dentro del hogar.	Representa el 30% del consumo diario.
SAL INVISIBLE	Sal que proviene de los alimentos industrializados. Envasados: caldos, sopas, salsas, aderezos, conservas, fiambres, embutidos, hamburguesas, palitos salados, papas fritas de bolsa y otros productos de copetín, queso, manteca, margarina, pan, galletitas dulces y saladas con o sin salvado, masa de tarta y empanadas, patitas de pollo congelada, suprema de pollo y medallones congelados, alfajores, productos de panadería, prepizas, criollos, etc. Conservantes como: cloruro de sodio, fosfato de sodio, sales de sodio, lactato de sodio (E325), sorbato de sodio, ribonucleótido de sodio (E635), benzoato de sodio.	Representa el 70% del consumo diario.

Por otro lado, también es importante, ayudar a concientizar que el SODIO es el componente básico de la SAL de mesa que se usa en la cocina. El sodio es un mineral que se encuentra en la naturaleza y por lo tanto, en los alimentos que provienen de ella también. Por tal motivo, cuando se consumen alimentos de origen natural ya se está incorporando el sodio que el organismo necesita. El sobreagregado de sal como condimento y/o conservante de muchos alimentos envasados suma una cantidad innecesaria y perjudicial para la salud.

ESTRATEGIAS PARA REDUCIR EL CONSUMO DE SAL

1. Cocinar sin sal. Si fuera necesario agregarle un poco al finalizar la preparación.
2. Evitar llevar el salero a la mesa.
3. Se recomienda darle un dorado inicial a las carnes, creando una “costra” para evitar que pierdan sus jugos durante la cocción. Asado o a la plancha realza el sabor.

4. Utilizar condimentos aromáticas en reemplazo de sal: jugo de limón, vinagre, cebolla, ajo, hierbas aromáticas y especias: albahaca, ají molido, azafrán, cardamomo, clavo de olor, comino, coriandro, cúrcuma, curry, estragón, hinojo, jengibre, laurel, nuez moscada, orégano, perejil, pimienta, pimentón, romero, salvia, tomillo, entre otros. (cuadro anexo).

5. Trabajar para deshabituar el paladar al sabor salado. Los seres humanos tenemos la capacidad de ser plásticos. Luego de algunas semanas sin consumir sal, la preferencia por el sabor salado se reduce y se comienza a disfrutar el sabor natural de los alimentos.

6. Retrasar y/o evitar la incorporación de sal en las comidas de los niños.

7. Preferir alimentos frescos o mínimamente procesados, en lugar de los ultra procesados.

8. Trabajar con estrategias poblacionales para disminuir su consumo como “-sal+vida”

Más información en las Guías Alimentarias para la Población Argentina y su manual de aplicación [43,356]

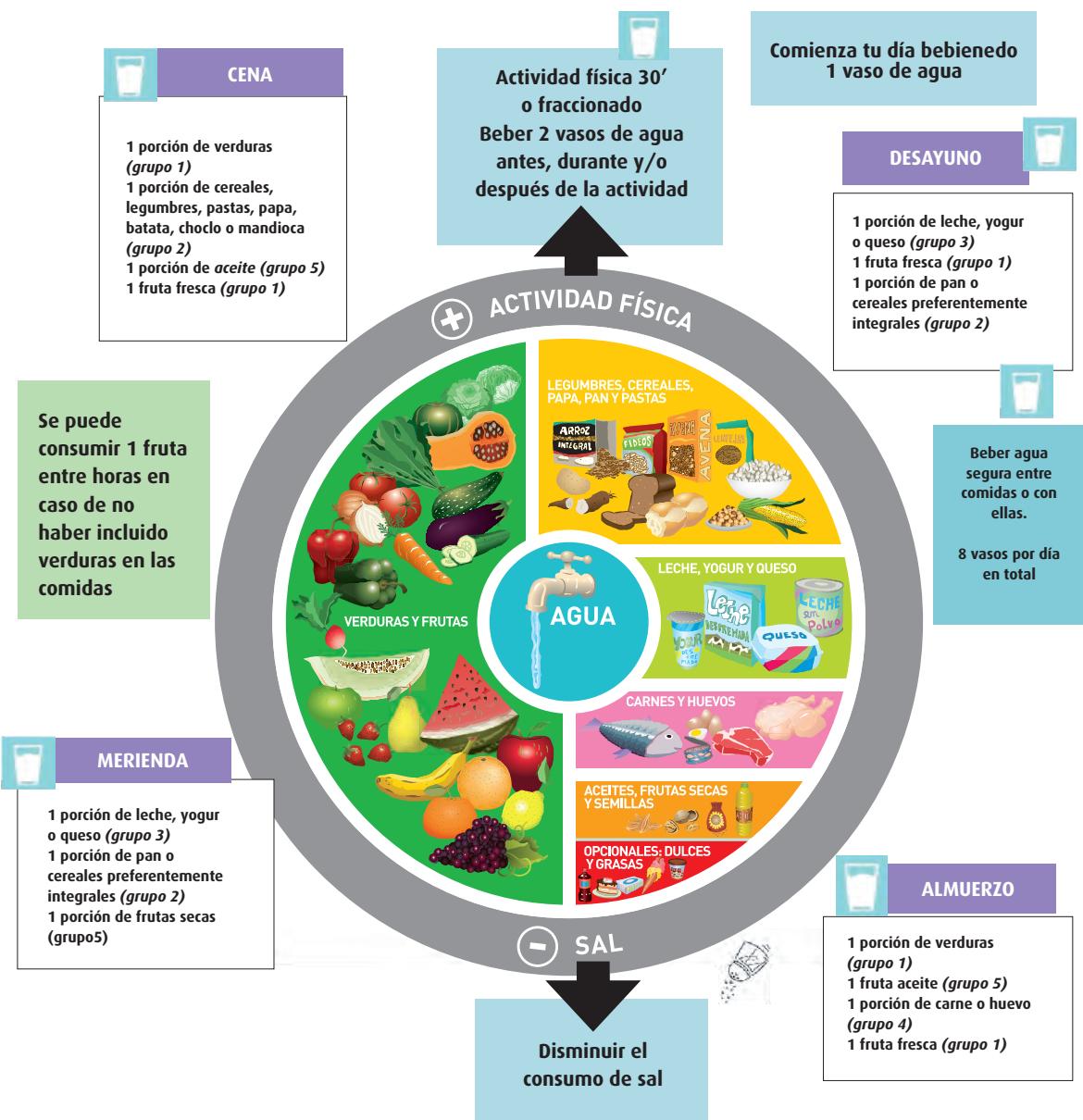
Especies y hierbas aromáticas

ESPECIAS	Preparaciones para aderezar
Azafrán	Verduras, arroz, cazuelas, pollo y paellas.
Clavo de olor	Carnes rojas, compotas.
Curry	Pollo y carnes rojas.
Jengibre	Pescado, arroz.
Nuez moscada	Carnes, salsas, verduras.
Pimienta	Todos los platos.
Pimentón	Salsas, guisos, carnes.
Ají molido	Carnes, verduras, rellenos y guisos.

HIERBAS AROMÁTICAS	Preparaciones para aderezar
Albahaca	Ensaladas, pastas.
Anís	Infusiones, sopas.
Cilantro	Carnes.
Estragón	Ensaladas, carnes, salsas.
Laurel	Salsas, carnes, estofados, escabeches.
Menta	Salsas.
Orégano	Ensaladas, pastas, salsas, carnes (rojas y blancas).
Perejil	Ensaladas, salsas, sopas, caldos.
Romero	Carnes (rojas y blancas) con legumbres (lentejas, porotos, garbanzos).
Salvia	Carnes blancas, con legumbres, ensaladas.
Tomillo	Carnes, con legumbres.

DISTRIBUCIÓN DE LOS ALIMENTOS A LO LARGO DE UN DÍA

Ejemplo de cantidad recomendada de los diferentes grupos de alimentos de la Gráfica



En nuestro país la política poblacional de reducción del consumo de sodio comenzó en el año 2009, momento en que se impulsó la iniciativa “Menos Sal, Más Vida”. El primer paso fue buscar una reducción de sodio en la producción de panes artesanales, con un fuerte trabajo realizado con las cámaras de panaderos y con la implementación de una estrategia de “certificación voluntaria de panaderías”, que deja de estar en vigencia a finales de 2018 debido a que el Código Alimentario Argentino (CAA) de aplicación obligatoria en todo el territorio nacional, regula actualmente el contenido máximo de sodio en el pan.

Luego en el año 2011 se consolidó la iniciativa mencionada a través del acuerdo de reducciones voluntarias de sodio en diferentes grupos de alimentos industrializados, celebrados entre el MINISTERIO DE SALUD, el MINISTERIO DE AGRICULTURA, GANADERÍA Y PESCA y las principales cámaras e industrias de alimentos de nuestro país.

Este proceso voluntario de gran sensibilización en numerosos actores culminó en el año 2013, con la sanción de la Ley N° 26.905 que promueve la reducción del consumo de sodio en la población, siendo reglamentada por el Decreto N° 16/2017 que, entre otras cosas, incorpora en el CAA límite máximo en el contenido de sodio a alimentos como panes, galletitas, snacks, fiambres, sopas, etc.

En el año 2018 se comienza a trabajar en mesas de reformulación con la industria para establecer nuevas metas de reducción de sodio en alimentos industrializados, para ser incorporadas al CAA tal como manda la Ley 26.905. A través de la presentación de propuestas de nuevos límites máximos de contenido de sodio a ciertos alimentos son presentadas ante la Comisión Nacional de Alimentos (CONAL), y es así como se logran segundas reducciones en el contenido de sodio de los alimentos que fueron incluidos en la Ley, y también se incorporaron nuevos grupos de alimentos al CAA con límite máximo en la cantidad de sodio (salsas y aderezos).

La Ley 26.905 contempla, además:

- La incorporación de mensajes sanitarios que adviertan sobre los riesgos que implica el consumo excesivo de sodio en los envases en los que se comercializa la sal, en la publicidad de alimentos con alto contenido en sodio y la obligatoriedad de incorporar los mensajes en los menús de establecimientos gastronómicos.
- Limitar la oferta espontánea de saleros en locales gastronómicos.
- Los locales gastronómicos deberán ofrecer menús alternativos de comidas sin sal agregada.
- La disponibilidad de sal en sobres (de 500 mg) y de sal con bajo contenido de sodio, que deberá ofrecerse en los establecimientos gastronómicos.

A su vez la ley 27.642 de promoción de la alimentación saludable, permite a través del etiquetado frontal de alimentos, informar a la población de manera sencilla, clara y sobre todo no engañosa, lo que cada persona elige comprar y consumir.

Anexo Práctico 3. Actividad física en prevención y tratamiento de la HTA

EJERCICIO AERÓBICO PARA EL DESARROLLO DE LA APTITUD CARDIORRESPIRATORIA:

TIPO	Actividades cílicas, rítmicas, y prolongadas, que involucran grandes grupos musculares (ej.: caminar, pasear en bicicleta, correr, nadar, bailar, patinar etc.)
INTENSIDAD	<p>Moderada - Vigorosa</p> <p>Métodos para valorar la intensidad de manera objetiva y subjetiva: FCmáx, escala de percepción del esfuerzo o Escala de Borg y el Test del habla o Talk Test[357][358].</p> <p>Moderado: 64-76% de FCmax. Vigoroso: 77-95% de FCmax. En una escala de 6 a 20 (escala de Borg) la intensidad moderada sería identificada como una actividad “un poco dura” que equivale a 12-13 del valor y la intensidad vigorosa entre actividad “dura y muy dura” que equivalen a un valor de entre 14 y 17. Mientras que en el test del habla o Talk Test para intensidad moderada sería identificada como una actividad donde se puede mantener el habla pero no se puede cantar de manera fluida y vigorosa cuando ya no es posible ni hablar, ni cantar de manera fluida mientras se realiza la actividad.</p>
DURACIÓN	al menos 150 minutos por semana de ejercicio moderado, en sesiones de al menos 30' de duración, no superando los 75' diarios.
FRECUENCIA	Desde un mínimo de 3 veces por semana, con no más de 2 días consecutivos sin ejercicios. Hasta 7 veces a la semana.
PROGRESIÓN	<p>La mayoría de los adultos con HTA puede iniciar con ejercicios de intensidad moderada. Luego, con el tiempo, las actividades deberían progresar en intensidad, frecuencia y duración. (Gráficos A y B)</p> <p>Dependiendo del nivel inicial de la persona se puede realizar una progresión modificando la frecuencia, duración e intensidad de las sesiones en función de las necesidades y de las respuestas de adaptación al ejercicio. Es así como se pueden plantear diferentes etapas. Primera etapa con una duración más corta de 5'-10' por sesión, en una segunda etapa, aumentar a 15'. Una tercera etapa, se puede proponer una meta de 20' y finalmente ya en una cuarta etapa las sesiones podrían llegar a los 30' recomendados o más de AF al día.</p> <p>En cuanto a la progresión de la frecuencia del entrenamiento:</p> <p>En una primera etapa se podría iniciar con tres sesiones por semana a baja intensidad, luego en la etapa siguiente, continuar con tres sesiones a intensidad baja, pero aumentar la duración de la sesión, en una tercera etapa se podría agregar un estímulo más a la semana (4 sesiones), y modificar la intensidad o duración del entrenamiento dependiendo de la persona. Finalmente, ya en una cuarta etapa aumentar la frecuencia a cinco estímulos semanales [359].</p>

EJERCICIOS PARA EL DESARROLLO DE LA RESISTENCIA MUSCULAR [359,360]:

TIPO	Ejercicios de resistencia muscular que involucren grandes grupos musculares donde la carga sea el propio peso del cuerpo o pesos externos (como mancuernas, elásticos, barras o máquinas para hacer ejercicio).
INTENSIDAD	<p>Moderado a vigoroso:</p> <p>Moderado: 50-69% de 1RM (1RM es el peso máximo que se puede utilizar para realizar una sola repetición de un ejercicio). Vigoroso: (del 70% - 84% de 1RM)</p> <p>En una escala de 6 a 20 (escala de Borg) la intensidad moderada sería identificada como una actividad “un poco dura” que equivale a 12-13 del valor y la intensidad vigorosa entre actividad “dura y muy dura” que equivalen a un valor de entre 14 y 17[357].</p>
REPETICIONES	A intensidad moderada, de 10 a 15 repeticiones. Progresando hacia intensidad vigorosa de 6 a 8 repeticiones.
SERIES	De 1 a 3 , con pausas.
PAUSAS	2 a 3 minutos para una recuperación completa. Se puede utilizar este tiempo para la ejercitación de otro grupo muscular.
DURACIÓN	Cada sesión debe incluir al menos de 8 - 10 ejercicios completos.
FRECUENCIA	Mínimo 2 sesiones por semana , donde se estimulen todos los grandes grupos musculares. Para cada grupo muscular se debe mantener un período de recuperación de al menos 48 horas. Es decir, 2-3 sesiones por semana, en días NO consecutivos.
PROGRESIÓN	<p>En individuos que recién se inician en la actividad, se sugiere comenzar con ejercicios de intensidad menor, tal que pueda completar 15 repeticiones antes de la fatiga[359].</p> <p>Por ejemplo; en la primera semana, solo se realiza una serie de 15 repeticiones de cada ejercicio, en dos días no consecutivos. Durante la semana 2, se repiten los ejercicios con la misma intensidad, pero se agrega una segunda serie. En la semana 3, aumentar la carga hasta que el participante pueda completar de 8-12 repeticiones antes de la fatiga. Ya en la semana 4, se agrega la tercera serie del ejercicio. De esta manera, el individuo ha alcanzado el mínimo recomendado para el entrenamiento de resistencia.</p> <p>Tener en cuenta que la progresión dependerá de la respuesta al entrenamiento de cada persona.</p>

EJERCICIOS DE FLEXIBILIDAD Y EQUILIBRIO [359,360]:

TIPO	Flexibilidad: estiramientos que involucren articulaciones y grandes masas muscular-tendinosas. Equilibrio: estático y dinámico, principalmente ejercicios usando la parte inferior del cuerpo.
INTENSIDAD	Estirar hasta el punto de tensión o ligera molestia. Ejercicios de equilibrio del propio cuerpo en diferentes posiciones, variando los apoyos y los estímulos.
DURACIÓN	Flexibilidad: De 10-30", 2-4 repeticiones cada ejercicio. Equilibrio: su entrenamiento puede ser de cualquier duración.
FRECUENCIA	Flexibilidad: un mínimo de 2-3 sesiones por semana. Equilibrio: un mínimo de 2-3 sesiones por semana.
PROGRESIÓN	Se continúa trabajando en flexibilidad y equilibrio, progresando el avance hacia mayores tiempos de duración de los ejercicios y/o mayor frecuencia de las sesiones. El Yoga y el Tai chi pueden ser incluidos, según las preferencias del participante, como disciplinas adicionales para aumentar la flexibilidad, el equilibrio y la fuerza.

CUIDADOS GENERALES

- Hidratación adecuada antes, durante y después del ejercicio.
- Entrada en calor al comienzo del ejercicio y elongación al finalizar al mismo.
- Calzado y medias adecuadas para prevenir lesiones en los pies.
- Mantener un horario de práctica regular, creando un hábito.
- Evitar las horas de máxima temperatura.
- Aumentar las actividades físicas de la vida cotidiana: como el uso de las escaleras (en lugar de ascensores), el transporte activo (andar a pie o en bicicleta, patines, patineta en vez de ir en transporte motorizado), las actividades de mantenimiento de la casa, limpieza, jardinería, entre otras.
- Reducir e interrumpir el comportamiento sedentario prolongado.

¿CÓMO REDUCIR EL COMPORTAMIENTO SEDENTARIO Y AUMENTAR LAS OPORTUNIDADES DE ACTIVIDAD DIARIA?

1 - EN EL TRABAJO/ ESTUDIO/HOGAR:

Si el trabajo o estudio exige que permanezcamos mucho tiempo sentados es recomendable:

- Hacer interrupciones del comportamiento sedentario prolongado, con estrategias como: pararse en vez de mandar un mensaje a un compañero, usar el baño de otro piso, utilizar las escaleras, correr el tacho de basura lejos del escritorio, hacer reuniones intercalando momentos sentados y de pie.
- Sería ideal trasladarse desde y hacia el trabajo mediante transporte activo (caminata, bicicleta). Usar las instalaciones o participar en programas de ejercicios en el lugar de trabajo o estudio si están disponibles y hacer ejercicios aeróbicos de una duración mínima de 10 minutos.

- Las pausas activas también pueden ser de mucha utilidad, intentando que los ejercicios se ejecuten en posición de pie. Realizar ejercicios de fortalecimiento muscular y de flexibilidad, las pausas activas son muy indicadas para reducir el comportamiento sedentario prolongado.

Si el trabajo o estudio exige una AF de intensidad moderada o vigorosa (como caminatas continuas, levantar pesos, cavar o trabajos de construcción) durante al menos 10 minutos consecutivos, es deseable realizar ejercicios preparatorios y compensatorios de fortalecimiento muscular y estiramientos que cuiden la salud musculoesquelética. Las pausas activas con actividades como yoga, tai-chi, estiramientos globales, ayudan a prevenir trastornos músculo esqueléticos (como molestias, fatiga o dolores musculares).

Además, en el hogar, las tareas de limpieza, jardinería o mantenimiento, ayudan a sumar minutos de AF y evitar el comportamiento sedentario prolongado.

2- DESPLAZAMIENTOS:

Los desplazamientos desde y hacia el trabajo, el estudio, el supermercado, o la casa de familiares o amigos, se pueden utilizar como una oportunidad para sumar minutos de AF (usando la bicicleta como medio de transporte, caminando, o bien eligiendo las escaleras fijas en lugar del ascensor o las escaleras mecánicas).

Si el viaje es largo, también es una opción usar el transporte público y bajarse unas paradas antes, estacionar el auto más lejos, o bien elegir el camino más largo para llegar a destino. Todas estas son estrategias que ayudan a incorporar minutos de AF diarios.

3- EN EL TIEMPO LIBRE:

El tiempo libre es una excelente oportunidad para dedicarle minutos a movernos, se pueden incluir actividades al aire libre, como caminatas, bicicleteadas, andar en patines, nadar, practicar algún deporte, hacer salidas a la montaña, esquiar, navegar, ir a bailar, entre otras. Además, es un excelente momento para organizar el programa de entrenamiento.

Recordar siempre que cuantos más minutos, más beneficios.

DEFINICIONES DE AF

AF: es el movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos que genera un gasto de energía [361]. Las actividades de intensidad menor o igual a 1.5 METS se consideran comportamiento sedentario, aquellas entre 1.6 y 2.9 METS actividades físicas de intensidad leve, de 3 a 5.9 METS de intensidad moderada, y de 6 o más de intensidad vigorosa.

Persona inactiva y persona activa: persona inactiva o insuficientemente activa es aquella que no cumple con las recomendaciones de AF para la edad, mientras que persona activa o suficientemente activa es aquella que las cumple [362].

Comportamiento sedentario: es cualquier actividad realizada por el individuo en posición sentada, reclinada o recostada con un gasto energético ≤ 1.5 METS cuando está despierto [363].

Ejercicio físico: es una subcategoría de la AF[361] . Se define como la AF que se realiza de manera planificada, estructurada y repetitiva, diseñada especialmente para mejorar o mantener uno o más componentes de la aptitud física.

Aptitud física: se refiere a un atributo que la persona posee y es definida como “la capacidad de llevar a cabo las tareas diarias con vigor y en estado de alerta sin cansancio excesivo y con suficiente energía para disfrutar de actividades de tiempo libre y responder a emergencias imprevistas” [364]. Incluye la resistencia cardiorrespiratoria, la condición musculoesquelética, la flexibilidad, el equilibrio y la velocidad de movimiento. Una manifestación fundamental de este atributo es la capacidad de moverse, por ejemplo, caminar, correr, subir escaleras y levantar objetos pesados.

Aptitud Cardiorespiratoria: es la capacidad de realizar ejercicios que prometan grandes grupos musculares, a intensidades de moderadas a vigorosas durante períodos de tiempo prolongados.

Aptitud musculoesquelética: es la función integrada de fuerza, resistencia y potencia muscular para permitir la realización del trabajo.

Tipos de AF: una forma común de describir el tipo de AF es especificar la actividad en discusión [364]. Caminar, andar en bicicleta, practicar tai chi, bailar, realizar actividades de jardinería o pasar la aspiradora son ejemplos de actividades específicas. Las actividades, de acuerdo al efecto fisiológico predominante se dividen en: actividades aeróbicas, anaeróbicas, de fortalecimiento muscular, equilibrio y flexibilidad.

Actividades aeróbicas: incluyen cualquier actividad que pueda ser realizada a expensas del metabolismo oxidativo, el cual utiliza el oxígeno, como fuente principal para producir energía. Incluyen formas de actividad que se realizan durante el tiempo y con la intensidad suficiente para mantener o mejorar la capacidad cardiorrespiratoria de un individuo. Las actividades aeróbicas como caminar, andar en bicicleta, jugar al básquet, al fútbol o bailar, comúnmente requieren del uso de grandes grupos musculares.

Actividades de fortalecimiento muscular: son aquellas que mantienen o mejoran la fuerza muscular (cuánta resistencia se puede superar), la resistencia (cuántas veces o por cuánto tiempo se puede vencer la resistencia) o la potencia (qué tan rápido se puede superar la resistencia). Los beneficios de este tipo de ejercicio son la mejora de la fuerza y de la resistencia muscular, aumento de la flexibilidad, aumento de la sensibilidad a la insulina y de la tolerancia a la glucosa, mejoría en la composición corporal y disminución de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. El trabajo muscular produce efectos beneficiosos sobre el control glucémico, que se mantienen de las 12 hasta las 72 horas posteriores a su realización.

Las actividades de fortalecimiento muscular incluyen comportamientos cotidianos, como cargar bolsas pesadas, tareas con pala (ej: cavar pozos), levantar niños o subir escaleras, así como el uso de equipos de ejercicios, como máquinas de pesas, pesas libres o bandas elásticas.

Actividades de propriocepción y equilibrio: son movimientos que trabajan sobre el control postural. Practicadas regularmente, mejoran la habilidad para resistir desequilibrios que pueden causar caídas mientras se camina, se está parado o sentado. Estar en equilibrio en un pie, hacer talón a la cola caminando, caminar sobre una línea delgada dibujada en el piso son algunos ejemplos de estas actividades.

Actividades de flexibilidad: también conocido como stretching, mejora el rango de movimiento alrededor de una articulación. Incluye stretching dinámico, como el yoga, Tai Chi y stretching pasivo son ejemplos de actividades de flexibilidad. Tai Chi, Yoga: Combinan actividades de fuerza muscular, de propiocepción y equilibrio, actividades aeróbicas de baja intensidad y flexibilidad, todo en una sola actividad. Se basan en la relajación, la meditación y la espiritualidad. Se las conoce como actividades mente-cuerpo Body and Mind.

Duración: tiempo durante el cual se debería realizar la actividad o ejercicio. Suele estar expresado en minutos [365].

Frecuencia: número de veces que se realiza un ejercicio o actividad. Suele estar expresado en sesiones, episodios, o tandas por semana[365] .

Intensidad: (Ritmo y nivel de esfuerzo que conlleva la actividad). Grado en que se realiza una actividad, o magnitud del esfuerzo necesario para realizar una actividad o ejercicio.

Intensidad absoluta vs intensidad relativa: la primera se relaciona más con la actividad y la segunda con el nivel de esfuerzo que esta genera en cada persona en particular [365].

INTENSIDAD ABSOLUTA:

Es la cantidad de energía utilizada para realizar cualquier AF. Puede ser medida en **MET, Kcal, o VO₂**. La U. de medida mayormente utilizada es MET.

Todas las actividades están tabuladas para conocer la energía utilizada en MET para la población adulta, niños, niñas y jóvenes entre 6-18 años. Puede ser dividida en categorías [366]:

1. Actividades de intensidad vigorosa: requieren 6 MET o más. Ej.: caminar muy rápido (7,2 a 8 km/h), correr, llevar objetos pesados o participar en clases aeróbicas.
2. Actividades de intensidad moderada: requieren 3 a 5.9 MET. Ej.: caminar a 4,8-6,4 km/h, pasar el trapo de piso o rastrillar el césped.
3. Actividades de intensidad leve: utilizan entre 1,6 y 2.9 MET. Ej.: caminar paseando (3,2 km/h), cocinar, etc.

Toda AF que se realiza con una intensidad menor a 1.5 MET se engloba en lo que se conoce como comportamiento sedentario.

INTENSIDAD RELATIVA:

Se refiere a la facilidad o dificultad con la que una persona realiza una AF. Tiene una base fisiológica y se monitorea con métodos objetivos: entre los más utilizados encontramos el porcentaje del consumo de oxígeno máximo (**VO₂ máx**) y el porcentaje de la frecuencia cardíaca máxima teórica (FCmaxT).

FCmaxT:

La intensidad moderada y vigorosa se logra con un rango de 64 a 76 y de 77 a 95% FCmaxT respectivamente, y estos valores se recomiendan para obtener efectos sustanciales en los parámetros de salud [359].

El método del porcentaje de la FCmáx se basa en multiplicar la FCmáx por los porcentajes recomendados para entrar en el intervalo de intensidad moderada (por **0,64 y 0,76**) para determinar el límite máximo y mínimo de frecuencia cardiaca durante el ejercicio.

Para determinar el valor de FCmáx, se puede estimar de manera indirecta mediante una fórmula o medir de manera directa durante una prueba de esfuerzo. Si bien para estimar el valor de FCmax se utiliza comúnmente la ecuación "220-edad", existen otras propuestas validadas que incluyen las influencias asociadas con el envejecimiento y el género que mejor explican esta variabilidad.

A pesar de que estas ecuaciones son muy prácticas, sería más preciso poder medir la FCmax de manera individual, para una mejor adecuación en la prescripción del ejercicio.

Por ejemplo, usando la fórmula que propone Gellish:

Para una persona de 51 años de edad que quiere realizar una AF de moderada intensidad el cálculo sería el siguiente:

$$\text{FC Max} = 206.9 - (0.67 \times 51) = 173$$

$$\text{Rango menor (64\%)}: 0.64 \times 173 = 111$$

$$\text{Rango superior (76\%)}: 0.76 \times 173 = 131$$

Por lo tanto, esta persona debería mantenerse entre las 111 y 131 pulsaciones por minuto al realizar ejercicio.

Otra forma, como se ha planteado anteriormente (menos precisa, pero más simple) de calcular la FCmáx es la estimación de la constante 220 menos la edad.

Ecuación simplificada para determinar la FCmáx:

FCmáx: 220 – edad

También se puede estimar la intensidad relativa con métodos subjetivos, que nos permitan evaluar la percepción individual acerca de cuán intensa/difícil es realizar una actividad. Los métodos subjetivos más utilizados para determinar la intensidad deseada son: **escala de percepción del esfuerzo o de Borg** y el **Test del habla o Talk Test**.

Escala de percepción del esfuerzo o de Borg: consiste en una escala que utiliza un código numérico para determinar el nivel de esfuerzo e intensidad del ejercicio durante una sesión de entrenamiento. El rango más utilizado suele ser de 6-20.

Test del habla o Talk Test: consiste en hablar durante toda la ejecución del ejercicio, para así, determinar luego la intensidad del mismo.

LEVE: se puede mantener una conversación de manera continuada durante un largo período de tiempo. Se puede hablar y cantar.

MODERADO: no se puede mantener una conversación continua, hay pausas, con necesidad de ir tomando oxígeno más a menudo. Se puede hablar, pero no cantar.

VIGOROSO: No se puede hablar ni cantar, sólo emitir monosílabos. Se tiene dificultad para hablar.

REFERENCIAS

1. Roth GA, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov;392(10159):1736–88.
2. Mortalidad por Enfermedades del Sistema Circulatorio de 20 a 74 Años en Argentina. 1980-2016 Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) "Emilio Coni". Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (NALIS), Dirección de Estadísticas e Información en Salud (DEIS). Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación Argentina. 2018 Apr.
3. Rubinstein A, Colantonio L, Bardach A, Caporale J, Martí SG, Kopitowski K, et al. Estimación de la carga de las enfermedades cardiovasculares atribuible a factores de riesgo modificables en Argentina [Internet]. Vol. 27, Revista Panamericana de Salud Pública. 2010. p. 237–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/s1020-4989201000400001>
4. Principales resultados de la 4º Encuesta Nacional de Factores de Riesgo [Internet]. Dirección Nacional de Promoción de la Salud y Control de Enfermedades Crónicas No Transmisibles. Available from: http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000001444cnt-2019-04_4ta-encuesta-nacional-factores-riesgo.pdf
5. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA*. 2017 Jan 10;317(2):165–82.
6. Estadísticas Vitales Información Básica Argentina - Año 2022 [Internet]. 2024. Available from: <https://www.argentina.gob.ar/salud/deis>
7. Alfie J, Diaz M, Cufaro P, Rodríguez P, Fábreguez G, Magni R, et al. Relación entre la circunferencia del cuello y el diagnóstico de hipertensión arterial en el Registro Nacional de Hipertensión Arterial (RENATA) [Internet]. Vol. 80, Revista Argentina de Cardiología. 2012. Available from: <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v80.i4.1488>
8. Rubinstein AL, Irazola VE, Calandrelli M, Chen CS, Gutierrez L, Lanas F, et al. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in the Southern Cone of Latin America [Internet]. American Journal of Hypertension. 2016. p. hpw092. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/ajh/hpw092>
9. Delucchi AM, Majul CR, Vicario A, Gustavo C, Fabregues G, on behalf of the 2nd National Registry of Hypertension (RENATA 2) investigators. National Registry of Hypertension. Epidemiological Characteristics of Hypertension in Argentina. The RENATA-2 Study. *Rev Argent Cardiol*. 2017;85(4):340–6.
10. Law MR. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials [Internet]. Vol. 326, BMJ. 2003. p. 1427–1420. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.326.7404.1427>
11. Organización Mundial de la Salud. HEARTS en las Américas [Internet]. [cited 2019 Oct 21]. Available from: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=15056:hearts-in-the-americas&Itemid=3465&lang=es
12. Schunemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A. (2013). Manual GRADE para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación [Internet]. P.A Orrego & M.X. Rojas (Trans.) Mar 2017. Available from: Publicación Original: <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.html>
13. World Health Organization. Who Handbook for Guideline Development. 2015. 178 p.
14. Organización Panamericana de la Salud. Directriz para el fortalecimiento de los programas nacionales de guías informadas por la evidencia. Una herramienta para la adaptación e implementación de guías en las Américas. Washington, D.C.: OPS; 2018.
15. Guía para la Adaptación de Guías de Práctica Clínica [Internet]. Ministerio de Salud de

la Nación Argentina ; 2019. Available from: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/guia-adaptacion-gpc.pdf>

16. Ministerio de Salud de la Nación. GPC Nacional de Abordaje Integral de la Obesidad en Personas Adultas, 2023. Argentina.
17. Anderson P, Gual A, Colom J. Alcohol y atención primaria de la salud: informaciones clínicas básicas para la identificación y el manejo de riesgos y problemas. Washington, D.C. OPS. 2008;
18. Burnier M, Egan BM. Adherence in Hypertension. *Circ Res*. 2019 Mar 29;124(7):1124–40.
19. Rubinstein AL, Irazola VE, Poggio R, Bazzano L, Calandrelli M, Lanas Zanetti FT, et al. Detection and follow-up of cardiovascular disease and risk factors in the Southern Cone of Latin America: the CESCAS I study. *BMJ Open*. 2011 May 26;1(1): e000126.
20. Resnicow K, Baskin ML, Rahotep SS, Periasamy S, Rollnick S. Motivational Interviewing in Health Promotion and Behavioral Medicine. In: *Handbook of Motivational Counseling*. p. 457–76.
21. Miller WR, Rollnick S. *Motivational Interviewing: Preparing People for Change*. Guilford Press; 2002. 428 p.
22. Miller WR, Rollnick S. *La entrevista motivacional: Preparar para el cambio de conductas adictivas*. Grupo Planeta Spain; 2012.
23. Albaladejo Blanco C, Sobrino Martínez J, Vázquez González S. Crisis hipertensivas: seudo-crisis, urgencias y emergencias. *Hipertensión y Riesgo Vascular*. 2014 Oct;31(4):132–42.
24. García-Campayo J, Zamorano E, Ruiz MA, Pardo A, Pérez-Páramo M, López-Gómez V, et al. Cultural adaptation into Spanish of the generalized anxiety disorder-7 (GAD-7) scale as a screening tool. *Health Qual Life Outcomes*. 2010 Jan 20; 8:8.
25. Urtasun M, Daray FM, Teti GL, Coppolillo F, Herlax G, Saba G, et al. Validation and calibration of the patient health questionnaire (PHQ-9) in Argentina. *BMC Psychiatry*. 2019 Sep 18;19(1):291.
26. Nerenberg KA, Zarnke KB, Leung AA, Dasgupta K, Butalia S, McBrien K, et al. Hypertension Canada's 2018 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. *Can J Cardiol*. 2018 May;34(5):506–25.
27. Stergiou GS, Bliziotis IA. Home blood pressure monitoring in the diagnosis and treatment of hypertension: a systematic review. *Am J Hypertens*. 2011 Feb;24(2):123–34.
28. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol*. 1994 Mar;49(2):M85–94.
29. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty Consensus: A Call to Action [Internet]. Vol. 14, Journal of the American Medical Directors Association. 2013. p. 392–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2013.03.022>
30. [No title] [Internet]. [cited 2019 Oct 17]. Available from: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf
31. Liu X, Zhang D, Liu Y, Sun X, Han C, Wang B, et al. Dose-Response Association Between Physical Activity and Incident Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Hypertension*. 2017 May;69(5):813–20.
32. Wen H, Wang L. Reducing effect of aerobic exercise on blood pressure of essential hypertensive patients: A meta-analysis. *Medicine*. 2017 Mar;96(11): e6150.
33. de Sousa EC, Abrahan O, Ferreira ALL, Rodrigues RP, Alves EAC, Vieira RP. Resistance training alone reduces systolic and diastolic blood pressure in prehypertensive and hypertensive individuals: meta-analysis. *Hypertens Res*. 2017 Nov;40(11):927–31.

34. Brown IJ, Tzoulaki I, Candeias V, Elliott P. Salt intakes around the world: implications for public health. *Int J Epidemiol*. 2009 Jun;38(3):791–813.
35. Powles J, Fahimi S, Micha R, Khatibzadeh S, Shi P, Ezzati M, et al. Global, regional and national sodium intakes in 1990 and 2010: a systematic analysis of 24 h urinary sodium excretion and dietary surveys worldwide. *BMJ Open*. 2013 Dec 23;3(12):e003733.
36. Elliott P, Marmot M. International studies of salt and blood pressure. *Ann Clin Res*. 1984;16 Suppl 43:67–71.
37. Simpson FO. Salt and hypertension: a sceptical review of the evidence. *Clin Sci*. 1979 Dec;57 Suppl 5:463s – 480s.
38. Tobian L. Salt and hypertension. Lessons from animal models that relate to human hypertension [Internet]. Vol. 17, *Hypertension*. 1991. p. 152–152. Available from: http://dx.doi.org/10.1161/01.hyp.17.1_suppl.i52
39. Denton D, Weisinger R, Mundy NI, Jean Wickings E, Dixson A, Moisson P, et al. The effect of increased salt intake on blood pressure of chimpanzees [Internet]. Vol. 1, *Nature Medicine*. 1995. p. 1009–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nm1095-1009>
40. Mozaffarian D, Fahimi S, Singh GM, Micha R, Khatibzadeh S, Engell RE, et al. Global sodium consumption and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2014 Aug 14;371(7):624–34.
41. World Health Organization. Dieta, nutrición y prevención de enfermedades crónicas. Diamond Pocket Books (P) Ltd.; 2004. 181 p.
42. Logros y desafíos en la estrategia para la reducción de la ingesta de sal en Latinoamérica [Internet]. [cited 2019 Sep 27]. Available from: <http://www.alanrevista.org/ediciones/2015/suplemento-1/art-108/>
43. Guías Alimentarias para la Población Argentina, Buenos Aires 2016. Ministerio de Salud de la Nación.
44. Cuervo M, Corbalán M, Baladía E, Cabrerizo L, Formiguera X, Iglesias C, et al. Comparativa de las Ingestas Dietéticas de Referencia (IDR) de los diferentes países de la Unión Europea, de Estados Unidos (EEUU) y de la Organización Mundial de la Salud (OMS). *Nutr Hosp*. 2009;24(4):384–414.
45. Dahl LK. Possible role of salt intake in the development of essential hypertension [Internet]. *Essential Hypertension*. 1960. p. 53–65. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-49899-2_4
46. Froment A, Milon H, Gravier C. [Relationship of sodium intake and arterial hypertension. Contribution of geographical epidemiology (author's transl)]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 1979;27(5-6):437–54.
47. INTERSALT Study an international co-operative study on the relation of blood pressure to electrolyte excretion in populations. I. Design and methods. The INTERSALT Co-operative Research Group. *J Hypertens*. 1986 Dec;4(6):781–7.
48. He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2013 Apr 3;346:f1325.
49. Taylor RS, Ashton KE, Moxham T, Hooper L, Ebrahim S. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials (Cochrane review). *Am J Hypertens*. 2011 Aug;24(8):843–53.
50. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, Buring JE, Rexrode KM, Kumanyika SK, et al. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ*. 2007 Apr 28;334(7599):885–8.
51. Appel LJ, Hebert PR, Cohen JD, Obarzanek E, Yamamoto M, Buring J, et al. Baseline characteristics of participants in phase II of the Trials of Hypertension Prevention (TOHP II) [Internet]. Vol. 5, *Annals of Epidemiology*. 1995. p. 149–55. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/1047-2797\(94\)00059-3](http://dx.doi.org/10.1016/1047-2797(94)00059-3)

52. Paterna S, Gaspare P, Fasullo S, Sarullo FM, Di Pasquale P. Normal-sodium diet compared with low-sodium diet in compensated congestive heart failure: is sodium an old enemy or a new friend? *Clin Sci.* 2008 Feb;114(3):221–30.
53. He FJ, MacGregor GA. Salt reduction lowers cardiovascular risk: meta-analysis of outcome trials. *Lancet.* 2011 Jul;378(9789):380–2.
54. Klatsky AL, Friedman GD, Siegelaub AB, Gérard MJ. Alcohol consumption and blood pressure. Kaiser-Permanente Multiphasic Health Examination data. *N Engl J Med.* 1977 May 26;296(21):1194–200.
55. LIAN, C. L'alcoolisme, cause d'hypertension arterielle. *Bulletin of Academy National Medicine Paris.* 1915; 7:525–8.
56. Marmot MG, Elliott P, Shipley MJ, Dyer AR, Ueshima H, Beevers DG, et al. Alcohol and blood pressure: the INTERSALT study. *BMJ.* 1994 May 14;308(6939):1263–7.
57. Briasoulis A, Agarwal V, Messerli FH. Alcohol consumption and the risk of hypertension in men and women: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens.* 2012 Nov;14(11):792–8.
58. Xin X, He J, Frontini MG, Ogden LG, Motsamai OI, Whelton PK. Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension.* 2001 Nov;38(5):1112–7.
59. Dyer AR, Stamler J, Paul O, Berkson DM, Lepper MH, McKean H, et al. Alcohol consumption, cardiovascular risk factors, and mortality in two Chicago epidemiologic studies. *Circulation.* 1977 Dec;56(6):1067–74.
60. Curtis AB, James SA, Strogatz DS, Raghunathan TE, Harlow S. Alcohol consumption and changes in blood pressure among African Americans. The Pitt County Study. *Am J Epidemiol.* 1997 Nov 1;146(9):727–33.
61. Ford ES, Cooper RS. Risk factors for hypertension in a national cohort study. *Hypertension.* 1991 Nov;18(5):598–606.
62. Criqui MH, Wallace RB, Mishkel M, Barrett-Connor E, Heiss G. Alcohol consumption and blood pressure. The lipid research clinics prevalence study. *Hypertension.* 1981 Sep;3(5):557–65.
63. Witteman JC, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Kok FJ, Sacks FM, et al. Relation of moderate alcohol consumption and risk of systemic hypertension in women. *Am J Cardiol.* 1990 Mar 1;65(9):633–7.
64. Rosenlund M, Berglind N, Gustavsson A, Reuterwall C, Hallqvist J, Nyberg F, et al. Environmental tobacco smoke and myocardial infarction among never-smokers in the Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP). *Epidemiology.* 2001 Sep;12(5):558–64.
65. Fillmore KM, Stockwell T, Chikritzhs T, Bostrom A, Kerr W. Moderate alcohol use and reduced mortality risk: systematic error in prospective studies and new hypotheses. *Ann Epidemiol.* 2007 May;17(5 Suppl): S16–23.
66. Holmes MV, Dale CE, Zuccolo L, Silverwood RJ, Guo Y, Ye Z, et al. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ.* 2014 Jul 10;349: g4164.
67. Millwood IY, Walters RG, Mei XW, Guo Y, Yang L, Bian Z, et al. Conventional and genetic evidence on alcohol and vascular disease aetiology: a prospective study of 500 000 men and women in China. *Lancet.* 2019 May;393(10183):1831–42.
68. Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2011 Feb 22;342: d671.
69. Maclure M. Demonstration of deductive meta-analysis: ethanol intake and risk of myocardial infarction. *Epidemiol Rev.* 1993;15(2):328–51.

70. Corrao G, Rubbiati L, Bagnardi V, Zambon A, Poikolainen K. Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis. *Addiction*. 2000 Oct;95(10):1505–23.
71. Griswold MG, Fullman N, Hawley C, Arian N, Zimsen SRM, Tymeson HD, et al. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2018 Sep;392(10152):1015–35.
72. Stockwell T, Zhao J, Panwar S, Roemer A, Naimi T, Chikritzhs T. Do “Moderate” Drinkers Have Reduced Mortality Risk? A Systematic Review and Meta-Analysis of Alcohol Consumption and All-Cause Mortality [Internet]. Vol. 77, *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*. 2016. p. 185–98. Available from: <http://dx.doi.org/10.15288/jasd.2016.77.185>
73. Kaplan MS, Nunes A. The psychosocial determinants of hypertension. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2018 Jan 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12772438>
74. Rozanski A E al. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2018 Jan 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15734605>
75. Rainforth MV, Schneider RH, Nidich SI, Gaylord-King C, Salerno JW, Anderson JW. Stress Reduction Programs in Patients with Elevated Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Hypertens Rep*. 2007 Dec;9(6):520.
76. Moseley JV, Linden W. Predicting blood pressure and heart rate change with cardiovascular reactivity and recovery: results from 3-year and 10-year follow up. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2018 Jan 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17132835>
77. Eddy P, Wertheim EH, Kingsley M, Wright BJ. Associations between the effort-reward imbalance model of workplace stress and indices of cardiovascular health: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017 Dec; 83:252–66.
78. Backé EM, Seidler A, Latza U, Rossnagel K, Schumann B. The role of psychosocial stress at work for the development of cardiovascular diseases: a systematic review. *Int Arch Occup Environ Health*. 2012 Jan;85(1):67–79.
79. Kivimäki M, Nyberg ST, Batty GD, Fransson EI, Heikkilä K, Alfredsson L, et al. Job strain as a risk factor for coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2012 Oct 27;380(9852):1491–7.
80. Kuper H, Marmot M, Hemingway H. Systematic review of prospective cohort studies of psychosocial factors in the etiology and prognosis of coronary heart disease. *Semin Vasc Med*. 2002 Aug;2(3):267–314.
81. Esler M E al. Chronic mental stress is a cause of essential hypertension: presence of biological markers of stress. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2017 Dec 13]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18307749>
82. Krzysztosek J E al. Health-related behaviours and hypertension prevention in Poland. An environmental study. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2017 Dec 13]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23671431>
83. Lindquist TL E al. Influence of lifestyle, coping, and job stress on blood pressure in men and women. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2017 Dec 13]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9039072>
84. Barnett PA E al. Psychological stress and the progression of carotid artery disease. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2017 Dec 13]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9050970>
85. Kamarck TW E al. Exaggerated blood pressure responses during mental stress are associated with enhanced carotid atherosclerosis in middle-aged Finnish men: findings... - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2017 Dec 13]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9403606>
86. Liu MY, Li N, Li WA, Khan H. Association between psychosocial stress and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Res*. 2017 Jun;39(6):573–80.

87. Pan Y, Cai W, Cheng Q, Dong W, An T, Yan J. Association between anxiety and hypertension: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015 Apr 22; 11:1121–30.
88. Batelaan NM, Seldenrijk A, Bot M, van Balkom AJLM, Penninx BWJH. Anxiety and new onset of cardiovascular disease: critical review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2016 Mar;208(3):223–31.
89. Meng L E al. Depression increases the risk of hypertension incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2018 Jan 24]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22343537>
90. Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease. a review and meta-analysis. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2018 Jan 7]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12093424>
91. Rosengren A, Hawken S, Ôunpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA, et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11 119 cases and 13 648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004 Sep;364(9438):953–62.
92. Kessler RC, Calabrese JR, Farley PA, Gruber MJ, Jewell MA, Katon W, et al. Composite International Diagnostic Interview screening scales for DSM-IV anxiety and mood disorders. *Psychol Med*. 2013 Aug;43(8):1625–37.
93. Schnohr P, Marott JL, Kristensen TS, Gyntelberg F, Grønbæk M, Lange P, et al. Ranking of psychosocial and traditional risk factors by importance for coronary heart disease: the Copenhagen City Heart Study. *Eur Heart J*. 2015 Jun 7;36(22):1385–93.
94. Siu AL, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for high blood pressure in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2015 Nov 17;163(10):778–86.
95. Piper MA, Evans CV, Burda BU, Margolis KL, O'Connor E, Smith N, et al. Screening for High Blood Pressure in Adults: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2015.
96. Sheridan S, Pignone M, Donahue K. Screening for high blood pressure: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Am J Prev Med*. 2003 Aug;25(2):151–8.
97. Wolff T, Miller T. Evidence for the reaffirmation of the U.S. Preventive Services Task Force recommendation on screening for high blood pressure. *Ann Intern Med*. 2007 Dec 4;147(11):787–91.
98. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021–104.
99. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2018 Oct 23;138(17): e484–594.
100. National Clinical Guideline Centre (UK). Hypertension. 2011 Aug [cited 2018 Feb 13]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0047679/>
101. Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social, Guía de Práctica Clínica para el manejo de la hipertensión arterial primaria (HTA). 2da edición. Guía No 18. [GPC en internet]. Bogotá D.C: El Ministerio; 2017. Available from: gpc.minsalud.gov.co
102. Raffle AE, Gray JAM. Screening: Evidence and Practice. Oxford University Press; 2007. 317 p.
103. Frame PS, Carlson SJ. A critical review of periodic health screening using specific screening criteria. Part 1: Selected diseases of respiratory, cardiovascular, and central nervous systems. *J Fam Pract*. 1975 Feb;2(1):29–36.

104. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2001 Mar 6;103(9):1245–9.
105. Kaczorowski J, Chambers LW, Dolovich L, Paterson JM, Karwalajtys T, Gierman T, et al. Improving cardiovascular health at population level: 39 community cluster randomised trial of Cardiovascular Health Awareness Program (CHAP). *BMJ*. 2011 Feb 7;342: d442.
106. Vollmer WM, Appel LJ, Svetkey LP, Moore TJ, Vogt TM, Conlin PR, et al. Comparing office-based and ambulatory blood pressure monitoring in clinical trials. *J Hum Hypertens*. 2005 Jan;19(1):77–82.
107. Hodgkinson J, Mant J, Martin U, Guo B, Hobbs FDR, Deeks JJ, et al. Relative effectiveness of clinic and home blood pressure monitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: systematic review. *BMJ*. 2011 Jun 24;342: d3621.
108. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, Clerson P, Vaur L, Vaisse B, et al. Cardiovascular prognosis of “masked hypertension” detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA*. 2004 Mar 17;291(11):1342–9.
109. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation*. 2005 Apr 12;111(14):1777–83.
110. Fagard RH, Van Den Broeke C, De Cort P. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. *J Hum Hypertens*. 2005 Oct;19(10):801–7.
111. Andreadis EA, Agaliotis GD, Angelopoulos ET, Tsakanikas AP, Chaveles IA, Mousoulis GP. Automated office blood pressure and 24-h ambulatory measurements are equally associated with left ventricular mass index. *Am J Hypertens*. 2011 Jun;24(6):661–6.
112. Myers MG, Godwin M, Dawes M, Kiss A, Tobe SW, Curry Grant F, et al. Conventional versus automated measurement of blood pressure in primary care patients with systolic hypertension: randomised parallel design controlled trial. *BMJ*. 2011 Feb 7;342: d286.
113. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, Vinyoles E, Gorostidi M, de la Cruz JJ, et al. Relationship between Clinic and Ambulatory Blood-Pressure Measurements and Mortality. *N Engl J Med*. 2018 Apr 19;378(16):1509–20.
114. Gelber R, Gaziano J, Manson J, Buring J, Sesso H. A Prospective Study of Body Mass Index and the Risk of Developing Hypertension in Men. *Am J Hypertens*. 2007;20(4):370–7.
115. De Marco M, de Simone G, Roman MJ, Chinali M, Lee ET, Russell M, et al. Cardiovascular and metabolic predictors of progression of prehypertension into hypertension: the Strong Heart Study. *Hypertension*. 2009 Nov;54(5):974–80.
116. Kshirsagar AV, Chiu YL, Bomback AS, August PA, Viera AJ, Colindres RE, et al. A hypertension risk score for middle-aged and older adults. *J Clin Hypertens*. 2010 Oct;12(10):800–8.
117. Parikh NI, Pencina MJ, Wang TJ, Benjamin EJ, Lanier KJ, Levy D, et al. A risk score for predicting near-term incidence of hypertension: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 2008 Jan 15;148(2):102–10.
118. Pitsavos C, Chrysanthou C, Panagiotakos DB, Lentzas Y, Stefanidis C. Abdominal obesity and inflammation predicts hypertension among prehypertensive men and women: the AT-TICA Study. *Heart Vessels*. 2008 Mar;23(2):96–103.
119. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2001 Nov 17;358(9294):1682–6.
120. Zheng L, Sun Z, Zhang X, Xu C, Li J, Li M, et al. Risk of progression to hypertension across baseline blood pressure in nonhypertensive participants among rural Chinese adults: a prospective study. *J Hypertens*. 2010 Jun;28(6):1158–65.

121. Diaconu CC, Dediu GN, Iancu MA. Drug-induced arterial hypertension – a frequently ignored cause of secondary hypertension: a review. *Acta Cardiol.* 2018;1–7.
122. Zheng L, Du X. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and hypertension. *Cell Biochem Biophys.* 2014 Jun;69(2):209–11.
123. Marinovich S, Lavorato C, Bisignano L, Soratti C, Hansen K D, Celia E, et al. Registro Argentino de Diálisis Crónica SAN-INCUCAI 2012. Sociedad Argentina de Nefrología e Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante. Buenos Aires, Argentina. 2013; 2013;
124. Salem MM. Pathophysiology of hypertension in renal failure. *Semin Nephrol.* 2002 Jan;22(1):17–26.
125. Cheung BM LC. Diabetes and hypertension: is there a common metabolic pathway? *Curr Atheroscler Rep.* 2012 Apr 1;14(2):160–6.
126. Kannel WB, Wilson PW, Zhang TJ. The epidemiology of impaired glucose tolerance and hypertension. *Am Heart J.* 1991 Apr;121(4 Pt 2):1268–73.
127. Tarnow L, Rossing P, Gall MA, Nielsen FS, Parving HH. Prevalence of arterial hypertension in diabetic patients before and after the JNC-V. *Diabetes Care.* 1994 Nov;17(11):1247–51.
128. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ.* 2000 Aug 12;321(7258):412–9.
129. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care.* 1993 Feb;16(2):434–44.
130. Do DV, Wang X, Vedula SS, Marrone M, Sleilati G, Hawkins BS, et al. Blood pressure control for diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jan 31;1:CD006127.
131. Marin MJ, Fabregues G, Rodriguez PD, Diaz M, Paez O, Alfie J, et al. National Registry of Hypertension. Awareness, Treatment and Control of Hypertension. The RENATA Study. *Rev Argent Cardiol.* 2012;80(2):121–8.
132. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002 Dec 14;360(9349):1903–13.
133. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults: Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA.* 2014 Feb 5;311(5):507.
134. Qaseem A, Wilt TJ, Rich R, Humphrey LL, Frost J, Forciea MA, et al. Pharmacologic Treatment of Hypertension in Adults Aged 60 Years or Older to Higher Versus Lower Blood Pressure Targets: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med.* 2017 Mar 21;166(6):430–7.
135. Proia KK, Thota AB, Njie GJ, Finnie RKC, Hopkins DP, Mukhtar Q, et al. Team-based care and improved blood pressure control: a community guide systematic review. *Am J Prev Med.* 2014 Jul;47(1):86–99.
136. Boyko EJ, Shaw JE, Zimmet PZ, Chitson P, Tuomilehto J, Alberti KGMM. A prospective study of glycemia, body size, insulin resistance and the risk of hypertension in Mauritius. *J Hypertens.* 2008 Sep;26(9):1742–9.
137. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *N Engl J Med.* 2008;358(18):1887–98.
138. The 1988 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med.* 1988 May;148(5):1023–38.

139. The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Arch Intern Med.* 1993 Jan 25;153(2):154–83.

140. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med.* 2015 Nov 26;373(22):2103–16.

141. Yusuf S, Lonn E. The SPRINT and the HOPE-3 Trial in the Context of Other Blood Pressure-Lowering Trials. *JAMA Cardiol.* 2016 Nov 1;1(8):857–8.

142. Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P, Zhu J, Liu L, Pais P, et al. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2016 May 26;374(21):2009–20.

143. Patel A, ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007 Sep 8;370(9590):829–40.

144. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010 Apr 29;362(17):1575–85.

145. SPS3 Study Group, Benavente OR, Coffey CS, Conwit R, Hart RG, McClure LA, et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet.* 2013 Aug 10;382(9891):507–15.

146. Karmali KN, Lloyd-Jones DM, van der Leeuw J, Goff DC Jr, Yusuf S, Zanchetti A, et al. Blood pressure-lowering treatment strategies based on cardiovascular risk versus blood pressure: A meta-analysis of individual participant data. *PLoS Med.* 2018 Mar;15(3): e1002538.

147. Rossi A, Dikareva A, Bacon SL, Daskalopoulou SS. The impact of physical activity on mortality in patients with high blood pressure: a systematic review. *J Hypertens.* 2012 Jul;30(7):1277–88.

148. Sosner P, Guiraud T, Gremiaux V, Arvisais D, Herpin D, Bosquet L. The ambulatory hypotensive effect of aerobic training: a reappraisal through a meta-analysis of selected moderators. *Scand J Med Sci Sports.* 2017 Mar;27(3):327–41.

149. Williamson W, Foster C, Reid H, Kelly P, Lewandowski AJ, Boardman H, et al. Will Exercise Advice Be Sufficient for Treatment of Young Adults With Prehypertension and Hypertension? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension.* 2016 Jul;68(1):78–87.

150. Aguilera Eguía R, Vergara Miranda C, Quezada Donoso R, Sepúlveda Silva M, Coccio N, Cortés P, et al. [HIGH-INTENSITY INTERVAL EXERCISE THERAPY TO REDUCE CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN PEOPLE WITH THE METABOLIC SYNDROME; SYSTEMATIC REVIEW WITH META-ANALYSIS]. *Nutr Hosp.* 2015 Dec 1;32(6):2460–71.

151. Effects of replacing sodium intake in subjects on a low sodium diet: a crossover study. Australian National Health & Medical Research Council Dietary Salt Study Management Committee. *Clin Exp Hypertens A.* 1989;11(5-6):1011–24.

152. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9489):895–906.

153. O'Donnell M, Mente A, Rangarajan S, McQueen MJ, Wang X, Liu L, et al. Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2014 Aug 14;371(7):612–23.

154. Roerecke M, Kaczorowski J, Tobe SW, Gmel G, Hasan OSM, Rehm J. The effect of a reduction in alcohol consumption on blood pressure: a systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 2, The Lancet Public Health. 2017. p. e108–20. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s2468-2667\(17\)30003-8](http://dx.doi.org/10.1016/s2468-2667(17)30003-8)

155. Ooi SL, Giovino M, Pak SC. Transcendental meditation for lowering blood pressure: An overview of systematic reviews and meta-analyses. *Complement Ther Med.* 2017 Oct; 34:26–34.
156. Anderson JW, Liu C, Kryscio RJ. Blood pressure response to transcendental meditation: a meta-analysis. *Am J Hypertens.* 2008 Mar; 21(3):310–6.
157. Cramer H, Haller H, Lauche R, Steckhan N, Michalsen A, Dobos G. A systematic review and meta-analysis of yoga for hypertension. *Am J Hypertens.* 2014 Sep; 27(9):1146–51.
158. Park SH, Han KS. Blood Pressure Response to Meditation and Yoga: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Altern Complement Med.* 2017 Sep; 23(9):685–95.
159. Kühlmann AY E al. Systematic review and meta-analysis of music interventions in hypertension treatment: a quest for answers. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2018 Jan 24]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27095510>
160. do Amaral MA E al. Effect of music therapy on blood pressure of individuals with hypertension: A systematic review and Meta-analysis. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2018 Jan 30]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27096963>
161. Zhao XF E al. Is Acupuncture Effective for Hypertension? A Systematic Review and Meta-Analysis. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2018 Jan 31]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26207806>
162. Richards SH, Anderson L, Jenkinson CE, Whalley B, Rees K, Davies P, et al. Psychological interventions for coronary heart disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2018 Feb; 25(3):247–59.
163. Baumeister H E al. Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with coronary artery disease. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2018 Jan 7]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21901717>
164. Mazza M E al. Selective serotonin reuptake inhibitors provide significant lower re-hospitalization rates in patients recovering from acute coronary syndromes: ev... - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2018 Jan 7]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19965939>
165. Pizzi C E al. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitors in patients with depression and coronary heart disease. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2018 Jan 7]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21256471>
166. Rutledge T E al. A meta-analysis of mental health treatments and cardiac rehabilitation for improving clinical outcomes and depression among patients with coronary ... - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2018 Jan 7]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23630306>
167. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet.* 1999 Feb 20; 353(9153):611–6.
168. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet.* 2000 Jul 29; 356(9227):366–72.
169. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet.* 2000 Jul 29; 356(9227):359–65.
170. Hansson L, Lindholm LH, Ekbom T, Dahlöf B, Lanke J, Scherstén B, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet.* 1999 Nov 20; 354(9192):1751–6.
171. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes

- in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002 Dec 18;288(23):2981–97.
172. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009 May 19;338: b1665.
173. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs--overview and meta-analyses. *J Hypertens*. 2015 Feb;33(2):195–211.
174. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs - overview and meta-analyses. *J Hypertens*. 2015 Jul;33(7):1321–41.
175. Chen YJ, Li LJ, Tang WL, Song JY, Qiu R, Li Q, et al. First-line drugs inhibiting the renin angiotensin system versus other first-line antihypertensive drug classes for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Nov 14;11:CD008170.
176. Wright JM, Musini VM, Gill R. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Apr 18;4:CD001841.
177. Lindholm LH E al. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2018 Jul 9]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16257341>
178. Khan N, McAlister FA. Re-examining the efficacy of beta-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *CMAJ*. 2006 Jun 6;174(12):1737–42.
179. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Zampi I, et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation*. 1998;97(1):48–54.
180. Dahlöf B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens*. 1992 Feb;5(2):95–110.
181. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet*. 1990 Apr 7;335(8693):827–38.
182. Cuspidi C, Muiyesan ML, Valagussa L, Salvetti M, Di Biagio C, Agabiti-Rosei E, et al. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the candesartan assessment in the treatment of cardiac hypertrophy (CATCH) study. *J Hypertens*. 2002 Nov;20(11):2293–300.
183. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med*. 2003 Jul;115(1):41–6.
184. Xing F, Chen J, Zhao B, Jiang J, Tang A, Chen Y. Real role of α -blockers in regression of left ventricular mass in hypertension patients: Bayesian network meta-analysis. *Medicine*. 2017 Mar;96(10): e6290.
185. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 2013 Nov 14;369(20):1892–903.
186. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, Brugts JJ, Fox K, Mourad JJ, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J*. 2012 Aug;33(16):2088–97.
187. Li ECK, Heran BS, Wright JM. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors versus angiotensin receptor blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Aug 22;(8):CD009096.

188. Brugts JJ, van Vark L, Akkerhuis M, Bertrand M, Fox K, Mourad JJ, et al. Impact of renin-angiotensin system inhibitors on mortality and major cardiovascular endpoints in hypertension: A number-needed-to-treat analysis. *Int J Cardiol*. 2015 Feb 15; 181:425–9.
189. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016 Mar 5;387(10022):957–67.
190. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019 Jul 9;140(2): e125–51.
191. Zhao D, Wang ZM, Wang LS. Prevention of atrial fibrillation with renin-angiotensin system inhibitors on essential hypertensive patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Biomed Res*. 2015 Nov;29(6):475–85.
192. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Jun 7;45(11):1832–9.
193. Palla M, Ando T, Androulakis E, Telila T, Briassoulis A. Renin-Angiotensin System Inhibitors vs Other Antihypertensives in Hypertensive Blacks: A Meta-Analysis. *J Clin Hypertens*. 2017 Apr;19(4):344–50.
194. Olde Engberink RHG, Frenkel WJ, van den Bogaard B, Brewster LM, Vogt L, van den Born BJH. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2015 May;65(5):1033–40.
195. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, Tandon S, Sica DA. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension*. 2015 May;65(5):1041–6.
196. Reboussin DM, Allen NB, Griswold ME, Guallar E, Hong Y, Lackland DT, et al. Systematic Review for the 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018 Jun;71(6): e116–35.
197. Carter BL, Ernst ME, Cohen JD. Hydrochlorothiazide versus chlorthalidone: evidence supporting their interchangeability. *Hypertension*. 2004 Jan;43(1):4–9.
198. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, Scherstén B, Ekbom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet*. 1991 Nov 23;338(8778):1281–5.
199. Fretheim A, Odgaard-Jensen J, Brørs O, Madsen S, Njølstad I, Norheim OF, et al. Comparative effectiveness of antihypertensive medication for primary prevention of cardiovascular disease: systematic review and multiple treatments meta-analysis. *BMC Med*. 2012; 10:33.
200. Beta-blockers for hypertension | Cochrane [Internet]. [cited 2018 Jul 9]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002003.pub5>
201. Ang HT, Lim KK, Kwan YH, Tan PS, Yap KZ, Banu Z, et al. A Systematic Review and Meta-Analyses of the Association Between Anti-Hypertensive Classes and the Risk of Falls Among Older Adults. *Drugs Aging* [Internet]. 2018 Jun 23; Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s40266-018-0561-3>
202. Steinman MA, Zullo AR, Lee Y, Daiello LA, Boscardin WJ, Dore DD, et al. Association of β -Blockers With Functional Outcomes, Death, and Rehospitalization in Older Nursing Home Residents After Acute Myocardial Infarction. *JAMA Intern Med*. 2017 Feb 1;177(2):254–62.
203. Zhang Y, Sun N, Jiang X, Xi Y. Comparative efficacy of β -blockers on mortality and cardiovascular outcomes in patients with hypertension: a systematic review and network meta-analysis. *J Am Soc Hypertens*. 2017 Jul;11(7):394–401.

204. Bramham K, Parnell B, Nelson-Piercy C, Seed PT, Poston L, Chappell LC. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2014 Apr 15;348: g2301.
205. Office of the Commissioner. Medicine and Pregnancy - Fact Sheet [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. 2019 [cited 2019 Jun 3]. Available from: <http://www.fda.gov/consumers/free-publications-women/medicine-and-pregnancy>
206. Wong GW E al. Blood pressure lowering efficacy of beta-1 selective beta blockers for primary hypertension. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2018 Jul 16]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26961574>
207. Niu W, Qi Y. A meta-analysis of randomized controlled trials assessing the impact of beta-blockers on arterial stiffness, peripheral blood pressure and heart rate. *Int J Cardiol*. 2016 Sep 1; 218:109–17.
208. Staessen JA, Fagard R, Thijssen L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhäger WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*. 1997 Sep 13;350(9080):757–64.
209. Stergiou GS, Makris T, Papavasiliou M, Efstatithiou S, Manolis A. Comparison of antihypertensive effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, a calcium antagonist and a diuretic in patients with hypertension not controlled by angiotensin receptor blocker monotherapy. *J Hypertens*. 2005 Apr;23(4):883–9.
210. Ichihara A, Kaneshiro Y, Takemitsu T, Sakoda M, Itoh H. Benefits of candesartan on arterial and renal damage of non-diabetic hypertensive patients treated with calcium channel blockers. *Am J Nephrol*. 2006 Oct 24;26(5):462–8.
211. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, Dahlöf B, Pitt B, Jamerson K, et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010 Apr 3;375(9721):1173–81.
212. Saunders E, Weir MR, Kong BW, Hollifield J, Gray J, Vertes V, et al. A comparison of the efficacy and safety of a beta-blocker, a calcium channel blocker, and a converting enzyme inhibitor in hypertensive blacks. *Arch Intern Med*. 1990 Aug;150(8):1707–13.
213. Wright JT Jr, Dunn JK, Cutler JA, Davis BR, Cushman WC, Ford CE, et al. Outcomes in hypertensive black and nonblack patients treated with chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril. *JAMA*. 2005 Apr 6;293(13):1595–608.
214. Garjón, J., Saiz, L. C., Azparren, A., Gaminde, I., Ariz, M. J., & Erviti, J. (2020). First-line combination therapy versus first-line monotherapy for primary hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews. doi: 10.1002/14651858.cd010316.pub
215. Asmar RG, London GM, O'Rourke ME, Safar ME, REASON Project Coordinators and Investigators. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol. *Hypertension*. 2001 Oct;38(4):922–6.
216. Benz JR, Black HR, Graff A, Reed A, Fitzsimmons S, Shi Y. Valsartan and hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. A multiple dose, double-blind, placebo controlled trial comparing combination therapy with monotherapy. *J Hum Hypertens*. 1998 Dec;12(12):861–6.
217. Burris JF, Weir MR, Oparil S, Weber M, Cady WJ, Stewart WH. An assessment of diltiazem and hydrochlorothiazide in hypertension. Application of factorial trial design to a multicenter clinical trial of combination therapy. *JAMA*. 1990 Mar 16;263(11):1507–12.
218. Chan P, Lin CN, Tomlinson B, Lin TH, Lee YS. Additive effects of diltiazem and lisinopril in the treatment of elderly patients with mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens*. 1997 Jul;10(7 Pt 1):743–9.
219. Chrysant SG. Antihypertensive effectiveness of low-dose lisinopril-hydrochlorothiazide combination. A large multicenter study. Lisinopril-Hydrochlorothiazide Group. *Arch Intern Med*. 1994 Apr 11;154(7):737–43.

220. Chrysant SG, Fagan T, Glazer R, Kriegman A. Effects of benazepril and hydrochlorothiazide, given alone and in low- and high-dose combinations, on blood pressure in patients with hypertension. *Arch Fam Med.* 1996 Jan;5(1):17-24; discussion 25.
221. Chrysant SG, Melino M, Karki S, Lee J, Heyrman R. The combination of olmesartan medoxomil and amlodipine besylate in controlling high blood pressure: COACH, a randomized, double-blind, placebo-controlled, 8-week factorial efficacy and safety study. *Clin Ther.* 2008 Apr;30(4):587-604.
222. Cushman WC, Cohen JD, Jones RP, Marbury TC, Rhoades RB, Smith LK. Comparison of the fixed combination of enalapril/diltiazem ER and their monotherapies in stage 1 to 3 essential hypertension. *Am J Hypertens.* 1998 Jan;11(1 Pt 1):23-30.
223. DeQuattro V, Lee D, Messerli F. Efficacy of combination therapy with trandolapril and verapamil sr in primary hypertension: a 4 x 4 trial design. The Trandolapril Study Group. *Clin Exp Hypertens.* 1997 Apr;19(3):373-87.
224. Fogari R, Zoppi A, Ferrari I, Mugellini A, Preti P, Derosa G. Time to achieve blood pressure goal with a combination versus a conventional monotherapy approach in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Clin Exp Hypertens.* 2010;32(5):245-50.
225. Frishman WH, Hainer JW, Sugg J, M-FACT Study Group. A factorial study of combination hypertension treatment with metoprolol succinate extended release and felodipine extended release results of the Metoprolol Succinate-Felodipine Antihypertension Combination Trial (M-FACT). *Am J Hypertens.* 2006 Apr;19(4):388-95.
226. Fuchs FD, Scala LCN, Vilela-Martin JF, de Mello RB, Mosele F, Whelton PK, et al. Effectiveness of chlorthalidone/amiloride versus losartan in patients with stage I hypertension: results from the PREVER-treatment randomized trial. *J Hypertens.* 2016 Apr;34(4):798-806.
227. Giles TD, Weber MA, Basile J, Gradman AH, Bharucha DB, Chen W, et al. Efficacy and safety of nebivolol and valsartan as fixed-dose combination in hypertension: a randomised, multicentre study. *Lancet.* 2014 May 31;383(9932):1889-98.
228. Gradman AH, Cutler NR, Davis PJ, Robbins JA, Weiss RJ, Wood BC. Combined enalapril and felodipine extended release (ER) for systemic hypertension. Enalapril-Felodipine ER Factorial Study Group. *Am J Cardiol.* 1997 Feb 15;79(4):431-5.
229. Lacourcière Y, Arnott W. Placebo-controlled comparison of the effects of nebivolol and low-dose hydrochlorothiazide as monotherapies and in combination on blood pressure and lipid profile in hypertensive patients. *J Hum Hypertens.* 1994 Apr;8(4):283-8.
230. Kocher M, Guthrie R, Triscari J, Kassler-Taub K, Reeves RA. Matrix study of irbesartan with hydrochlorothiazide in mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens.* 1999 Aug;12(8 Pt 1):797-805.
231. Myers MG, Asmar R, Leenen FH, Safar M. Fixed low-dose combination therapy in hypertension--a dose response study of perindopril and indapamide. *J Hypertens.* 2000 Mar;18(3):317-25.
232. Fujikawa K, Hasebe N, Kikuchi K, NICE-Combi Study Group. Cost-effectiveness analysis of hypertension treatment: controlled release nifedipine and candesartan low-dose combination therapy in patients with essential hypertension--the Nifedipine and Candesartan Combination (NICE-Combi) Study. *Hypertens Res.* 2005 Jul;28(7):585-91.
233. Philipp T, Smith TR, Glazer R, Wernsing M, Yen J, Jin J, et al. Two multicenter, 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies evaluating the efficacy and tolerability of amlodipine and valsartan in combination and as monotherapy in adult patients with mild to moderate essential hypertension. *Clin Ther.* 2007 Apr;29(4):563-80.
234. Pool JL, Cushman WC, Saini RK, Nwachukwu CE, Battikh JP. Use of the factorial design and quadratic response surface models to evaluate the fosinopril and hydrochlorothiazide combination therapy in hypertension. *Am J Hypertens.* 1997 Jan;10(1):117-23.
235. Pordy RC. Cilazapril plus hydrochlorothiazide: improved efficacy without reduced safety in mild to moderate hypertension. A double-blind placebo-controlled multicenter study of factorial design. *Cardiology.* 1994;85(5):311-22.

236. Saruta T, Ogihara T, Matsuoka H, Suzuki H, Toki M, Hirayama Y, et al. Antihypertensive efficacy and safety of fixed-dose combination therapy with losartan plus hydrochlorothiazide in Japanese patients with essential hypertension. *Hypertens Res*. 2007 Aug;30(8):729–39.
237. Scholze J, Zilles P, Compagnone D. Verapamil SR and trandolapril combination therapy in hypertension--a clinical trial of factorial design. German Hypertension Study Group. *Br J Clin Pharmacol*. 1998 May;45(5):491–5.
238. Wang KL, Yu WC, Lu TM, Chen LC, Leu HB, Chiang CE. Amlodipine/valsartan fixed-dose combination treatment in the management of hypertension: A double-blind, randomized trial. *J Chin Med Assoc*. 2020 Oct;83(10):900–5.
239. Weir MR, Levy D, Crikelair N, Rocha R, Meng X, Glazer R. Time to achieve blood-pressure goal: influence of dose of valsartan monotherapy and valsartan and hydrochlorothiazide combination therapy. *Am J Hypertens*. 2007 Jul;20(7):807–15.
240. Secretaría de Gobierno de Salud de la Nación. Sistema Informático Perinatal para la Gestión (SIP-G) Indicadores básicos 2017 República Argentina [Internet]. 2018 [cited 2019 Oct 21]. Available from: <http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000001376cnt-anuario-sip-2017.pdf>
241. Buhimschi CS, Weiner CP. Medications in pregnancy and lactation: part 1. Teratology. *Obstet Gynecol*. 2009 Jan;113(1):166–88.
242. Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. *N Engl J Med*. 1998 Apr 16;338(16):1128–37.
243. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med*. 2006 Jun 8;354(23):2443–51.
244. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2015 Feb 10;313(6):603–15.
245. Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2016 Feb 24;352: i717.
246. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 - Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2017 May;35(5):922–44.
247. Hostetter TH, Rennke HG, Brenner BM. The case for intrarenal hypertension in the initiation and progression of diabetic and other glomerulopathies [Internet]. Vol. 72, *The American Journal of Medicine*. 1982. p. 375–80. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(82\)90490-9](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(82)90490-9)
248. Epstein FH, Klahr S, Schreiner G, Ichikawa I. The Progression of Renal Disease [Internet]. Vol. 318, *New England Journal of Medicine*. 1988. p. 1657–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/hejm198806233182505>
249. Brazy PC, Stead WW, Fitzwilliam JF. Progression of renal insufficiency: Role of blood pressure [Internet]. Vol. 35, *Kidney International*. 1989. p. 670–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1989.37>
250. Hannedouche T, Albouze G, Chauveau P, Lacour B, Jungers P. Effects of Blood Pressure and Antihypertensive Treatment on Progression of Advanced Chronic Renal Failure [Internet]. Vol. 21, *American Journal of Kidney Diseases*. 1993. p. 131–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0272-6386\(93\)70104-7](http://dx.doi.org/10.1016/0272-6386(93)70104-7)
251. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, et al. The Effects of Dietary Protein Restriction and Blood-Pressure Control on the Progression of Chronic Renal Disease [Internet]. Vol. 330, *New England Journal of Medicine*. 1994. p. 877–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/hejm199403313301301>
252. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*. 2007 Jan 20;369(9557):201–7.

253. Li Z, Li Y, Liu Y, Xu W, Wang Q. Comparative risk of new-onset diabetes mellitus for anti-hypertensive drugs: A network meta-analysis. *J Clin Hypertens.* 2017 Dec;19(12):1348–56.
254. Lindholm LH, Ibsen 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 Mar 23;359(9311):1004–10.
255. Bangalore S, Fakheri R, Toklu B, Messerli FH. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ.* 2016 Feb 11;352: i438.
256. Maki DD, Ma JZ, Louis TA, Kasiske BL. Long-term effects of antihypertensive agents on proteinuria and renal function. *Arch Intern Med.* 1995 May 22;155(10):1073–80.
257. Lv J, Ehteshami P, Sarnak MJ, Tighiouart H, Jun M, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2013 Aug 6;185(11):949–57.
258. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, Craig JC, Tonelli M, Salanti G, et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis [Internet]. Vol. 385, The Lancet. 2015. p. 2047–56. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62459-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62459-4)
259. Jafar TH. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Progression of Nondiabetic Renal Disease [Internet]. Vol. 135, Annals of Internal Medicine. 2001. p. 73. Available from: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-135-2-200107170-00007>
260. Mishima E, Haruna Y, Arima H. Renin-angiotensin system inhibitors in hypertensive adults with non-diabetic CKD with or without proteinuria: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Hypertens Res.* 2019 Apr;42(4):469–82.
261. Lin YC, Lin JW, Wu MS, Chen KC, Peng CC, Kang YN. Effects of calcium channel blockers comparing to angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients with hypertension and chronic kidney disease stage 3 to 5 and dialysis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017 Dec 14;12(12): e0188975.
262. Elliott WJ. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial [Internet]. Vol. 2011, Yearbook of Cardiology. 2011. p. 73–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ycar.2011.01.116>
263. Fitchett D. Clinical trial update: focus on the ONTARGET study. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3(6):901–8.
264. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, et al. Combined Angiotensin Inhibition for the Treatment of Diabetic Nephropathy [Internet]. Vol. 369, New England Journal of Medicine. 2013. p. 1892–903. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1303154>
265. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364(9438):937–52.
266. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1·25 million people. *Lancet.* 2014 May 31;383(9932):1899–911.
267. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2000 Jan 20;342(3):145–53.
268. Fox KM, EURopean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet.* 2003 Sep 6;362(9386):782–8.

269. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003 Sep 6;362(9386):777–81.
270. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Effect of propranolol versus no propranolol on total mortality plus nonfatal myocardial infarction in older patients with prior myocardial infarction, congestive heart failure, and left ventricular ejection fraction > or = 40% treated with diuretics plus angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Cardiol*. 1997 Jul 15;80(2):207–9.
271. Shibata MC, Flather MD, Böhm M, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrescu D, et al. Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure (SENIORS). Rationale and design. *Int J Cardiol*. 2002 Nov;86(1):77–85.
272. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ*. 1999 Jun 26;318(7200):1730–7.
273. Turnbull F, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003 Nov 8;362(9395):1527–35.
274. Community Preventive Services Task Force. Team-based care to improve blood pressure control: recommendation of the Community Preventive Services Task Force. *Am J Prev Med*. 2014 Jul;47(1):100–2.
275. Bunting BA, Smith BH, Sutherland SE. The Asheville Project: clinical and economic outcomes of a community-based long-term medication therapy management program for hypertension and dyslipidemia. *J Am Pharm Assoc*. 2008 Jan;48(1):23–31.
276. New JP, Mason JM, Freemantle N, Teasdale S, Wong LM, Bruce NJ, et al. Specialist nurse-led intervention to treat and control hypertension and hyperlipidemia in diabetes (SPLINT): a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2003 Aug;26(8):2250–5.
277. Carter BL, Rogers M, Daly J, Zheng S, James PA. The potency of team-based care interventions for hypertension: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2009 Oct 26;169(19):1748–55.
278. Clark CE, Smith LFP, Taylor RS, Campbell JL. Nurse led interventions to improve control of blood pressure in people with hypertension: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010 Aug 23;341:c3995.
279. Santschi V, Chiolero A, Colosimo AL, Platt RW, Taffe P, Burnier M, et al. Improving Blood Pressure Control Through Pharmacist Interventions: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(2): e000718–e000718.
280. Shaw RJ, McDuffie JR, Hendrix CC, Edie A, Lindsey-Davis L, Nagi A, et al. Effects of nurse-managed protocols in the outpatient management of adults with chronic conditions: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014 Jul 15;161(2):113–21.
281. Green BB, Cook AJ, Ralston JD, Fishman PA, Catz SL, Carlson J, et al. Effectiveness of home blood pressure monitoring, Web communication, and pharmacist care on hypertension control: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008 Jun 25;299(24):2857–67.
282. Carter BL, Coffey CS, Ardery G, Uribe L, Ecklund D, James P, et al. Cluster-randomized trial of a physician/pharmacist collaborative model to improve blood pressure control. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015 May;8(3):235–43.
283. Brownstein JN, Nell Brownstein J, Chowdhury FM, Norris SL, Horsley T, Jack L, et al. Effectiveness of Community Health Workers in the Care of People with Hypertension. *Am J Prev Med*. 2007;32(5):435–47.
284. He J, Irazola V, Mills KT, Poggio R, Beratarrechea A, Dolan J, et al. Effect of a Community Health Worker-Led Multicomponent Intervention on Blood Pressure Control in Low-Income Patients in Argentina: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Sep 19;318(11):1016–25.
285. Omboni S E al. Clinical usefulness and cost effectiveness of home blood pressure telemonitoring: meta-analysis of randomized controlled studies. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2018 Feb 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23299557>

286. Verberk WJ E al. Telecare is a valuable tool for hypertension management, a systematic review and meta-analysis. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2018 Feb 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21527847>
287. Liu S, Dunford SD, Leung YW, Brooks D, Thomas SG, Eysenbach G, et al. Reducing blood pressure with Internet-based interventions: a meta-analysis. *Can J Cardiol.* 2013 May;29(5):613–21.
288. Uhlig K, Patel K, Ip S, Kitsios GD, Balk EM. Self-measured blood pressure monitoring in the management of hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013 Aug 6;159(3):185–94.
289. Flodgren G E al. Interactive telemedicine: effects on professional practice and health care outcomes. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2018 Feb 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26343551>
290. Márquez-Contreras E, Martell-Claros N, Gil-Guillén V, de la Figuera-Von Wichmann M, Casado-Martínez JJ, Martin-de Pablos JL, et al. Efficacy of a home blood pressure monitoring programme on therapeutic compliance in hypertension: the EAPACUM-HTA study. *J Hypertens.* 2006 Jan;24(1):169–75.
291. Ren Y E al. Therapeutic effects of motivational interviewing on blood pressure control: a meta-analysis of randomized controlled trials. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2018 Feb 19]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24485630>
292. Sabaté E, World Health Organization. Adherence to Long-term Therapies: Evidence for Action. World Health Organization; 2003. 198 p.
293. Medicines adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence | Guidance and guidelines | NICE. [cited 2018 Feb 13]; Available from: <http://guidance.nice.org.uk/CG76>
294. Iskedjian M, Einerson TR, MacKeigan LD, Shear N, Addis A, Mittmann N, et al. Relationship between daily dose frequency and adherence to antihypertensive pharmacotherapy: evidence from a meta-analysis. *Clin Ther.* 2002 Feb;24(2):302–16.
295. Haynes RB, McDonald H, Garg AX, Montague P. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(2):CD000011.
296. Conn VS E al. Interventions to Improve Medication Adherence in Hypertensive Patients: Systematic Review and Meta-analysis. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2018 Feb 19]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26560139>
297. DiPette DJ, Skeete J, Ridley E, Campbell NRC, Lopez-Jaramillo P, Kishore SP, et al. Fixed-dose combination pharmacologic therapy to improve hypertension control worldwide: Clinical perspective and policy implications. *J Clin Hypertens* [Internet]. 2018 Nov 27; Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/jch.13426>
298. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther.* 2001 Aug;23(8):1296–310.
299. Sherrill B, Halpern M, Khan S, Zhang J, Panjabi S. Single-pill vs free-equivalent combination therapies for hypertension: a meta-analysis of health care costs and adherence. *J Clin Hypertens.* 2011 Dec;13(12):898–909.
300. Kawalec P, Holko P, Gawin M, Pilc A. Effectiveness of fixed-dose combination therapy in hypertension: systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci.* 2018 Aug;14(5):1125–36.
301. Bronsert MR, Henderson WG, Valuck R, Hosokawa P, Hammermeister K. Comparative effectiveness of antihypertensive therapeutic classes and treatment strategies in the initiation of therapy in primary care patients: a Distributed Ambulatory Research in Therapeutics Network (DARTNet) study. *J Am Board Fam Med.* 2013 Sep;26(5):529–38.
302. Ferrario CM, Panjabi S, Buzinec P, Swindle JP. Clinical and economic outcomes associated with amlodipine/renin-angiotensin system blocker combinations. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2013 Feb;7(1):27–39.

303. Du LP, Cheng ZW, Zhang YX, Li Y, Mei D. The impact of fixed-dose combination versus free-equivalent combination therapies on adherence for hypertension: a meta-analysis. *J Clin Hypertens.* 2018 May;20(5):902–7.
304. Kannel WB, Gordon T, Offutt D. Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram. Prevalence, incidence, and mortality in the Framingham study. *Ann Intern Med.* 1969 Jul;71(1):89–105.
305. Kannel WB, Gordon T, Castelli WP, Margolis JR. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy and risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Ann Intern Med.* 1970 Jun;72(6):813–22.
306. Dunn FG, McLenaghan J, Isles CG, Brown I, Dargie HJ, Lever AF, et al. Left ventricular hypertrophy and mortality in hypertension: an analysis of data from the Glasgow Blood Pressure Clinic. *J Hypertens.* 1990 Aug;8(8):775–82.
307. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Zampi I, et al. Prognostic value of a new electrocardiographic method for diagnosis of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1998 Feb;31(2):383–90.
308. Haider AW, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol.* 1998 Nov;32(5):1454–9.
309. Sundström J, Lind L, Arnlöv J, Zethelius B, Andrén B, Lithell HO. Echocardiographic and electrocardiographic diagnoses of left ventricular hypertrophy predict mortality independently of each other in a population of elderly men. *Circulation.* 2001 May 15;103(19):2346–51.
310. Okin PM, Roman MJ, Lee ET, Galloway JM, Howard BV, Devereux RB. Combined echocardiographic left ventricular hypertrophy and electrocardiographic ST depression improve prediction of mortality in American Indians: the Strong Heart Study. *Hypertension.* 2004 Apr;43(4):769–74.
311. Bombelli M, Facchetti R, Cuspidi C, Villa P, Dozio D, Brambilla G, et al. Prognostic significance of left atrial enlargement in a general population: results of the PAMELA study. *Hypertension.* 2014 Dec;64(6):1205–11.
312. Cuspidi C, Facchetti R, Bombelli M, Re A, Cairo M, Sala C, et al. Aortic root diameter and risk of cardiovascular events in a general population: data from the PAMELA study. *J Hypertens.* 2014 Sep;32(9):1879–87.
313. Georgakis MK, Synetos A, Mihas C, Karalexi MA, Tousoulis D, Seshadri S, et al. Left ventricular hypertrophy in association with cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Hypertens Res.* 2017 Jul;40(7):696–709.
314. Pewsner D, Jüni P, Egger M, Battaglia M, Sundström J, Bachmann LM. Accuracy of electrocardiography in diagnosis of left ventricular hypertrophy in arterial hypertension: systematic review. *BMJ.* 2007 Oct 6;335(7622):711.
315. Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, de Simone G, Devereux RB, et al. Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens.* 2003 Nov;16(11 Pt 1):895–9.
316. Pierdomenico SD, Lapenna D, Cuccurullo F. Regression of echocardiographic left ventricular hypertrophy after 2 years of therapy reduces cardiovascular risk in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens.* 2008 Apr;21(4):464–70.
317. Pierdomenico SD, Cuccurullo F. Risk reduction after regression of echocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens.* 2010 Aug;23(8):876–81.
318. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Sardone M, Pede S, Rebaldi GP. Regression of left ventricular hypertrophy and prevention of stroke in hypertensive subjects. *Am J Hypertens.* 2006 May;19(5):493–9.
319. Bang CN, Devereux RB, Okin PM. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy or strain is associated with lower incidence of cardiovascular morbidity and

mortality in hypertensive patients independent of blood pressure reduction - A LIFE review. *J Electrocardiol.* 2014 Sep;47(5):630–5.

320. van den Born BJH, Hulsman CAA, Hoekstra JBL, Schlingemann RO, van Montfrans GA. Value of routine funduscopy in patients with hypertension: systematic review. *BMJ.* 2005 Jul 9;331(7508):73.

321. Mimura T, Usui T, Yamagami S, Funatsu H, Noma H, Honda N, et al. Recent causes of subconjunctival hemorrhage. *Ophthalmologica.* 2010;224(3):133–7.

322. Pitts JF, Jardine AG, Murray SB, Barker NH. Spontaneous subconjunctival haemorrhage--a sign of hypertension? *Br J Ophthalmol.* 1992 May;76(5):297–9.

323. Fasce E, Flores M, Fasce F. [Prevalence of symptoms associated with blood pressure in normal and hypertensive population]. *Rev Med Chil.* 2002 Feb;130(2):160–6.

324. Fraser-Bell S, Symes R, Vaze A. Hypertensive eye disease: a review. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2017 Jan;45(1):45–53.

325. Schultz MG, Otahal P, Cleland VJ, Blizzard L, Marwick TH, Sharman JE. Exercise-induced hypertension, cardiovascular events, and mortality in patients undergoing exercise stress testing: a systematic review and meta-analysis. *Am J Hypertens.* 2013 Mar;26(3):357–66.

326. Price CP, Newall RG, Boyd JC. Use of protein:creatinine ratio measurements on random urine samples for prediction of significant proteinuria: a systematic review. *Clin Chem.* 2005 Sep;51(9):1577–86.

327. Schrader J, Lüders S, Kulszewski A, Hammersen F, Züchner C, Venneklaas U, et al. Microalbuminuria and tubular proteinuria as risk predictors of cardiovascular morbidity and mortality in essential hypertension: final results of a prospective long-term study (MARPLE Study) *. *J Hypertens.* 2006 Mar;24(3):541–8.

328. Wang A, Liu X, Su Z, Chen S, Zhang N, Wang Y, et al. Two-year changes in proteinuria and risk for myocardial infarction in patients with hypertension: a prospective cohort study. *J Hypertens.* 2017 Nov;35(11):2295–302.

329. Harrison TG, Tam-Tham H, Hemmelgarn BR, Elliott M, James MT, Ronksley PE, et al. Change in Proteinuria or Albuminuria as a Surrogate for Cardiovascular and Other Major Clinical Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol.* 2019 Jan;35(1):77–91.

330. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet.* 2010 Jun 12;375(9731):2073–81.

331. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2007 Jan 30;115(4):459–67.

332. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Völzke H, Tuomainen TP, et al. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet.* 2012 Jun 2;379(9831):2053–62.

333. van den Oord SCH, Sijbrands EJG, ten Kate GL, van Klaveren D, van Domburg RT, van der Steen AFW, et al. Carotid intima-media thickness for cardiovascular risk assessment: systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2013 May;228(1):1–11.

334. Pinna G, Pascale C, Fornengo P, Arras S, Piras C, Panzarasa P, et al. Hospital admissions for hypertensive crisis in the emergency departments: a large multicenter Italian study. *PLoS One.* 2014 Apr 2;9(4): e93542.

335. Grassi D, O'Flaherty M, Pellizzari M, Bendersky M, Rodriguez P, Turri D, et al. Hypertensive urgencies in the emergency department: evaluating blood pressure response to rest and to antihypertensive drugs with different profiles. *J Clin Hypertens.* 2008 Sep;10(9):662–7.

336. Patel KK, Young L, Howell EH, Hu B, Rutecki G, Thomas G, et al. Characteristics and Outcomes of Patients Presenting With Hypertensive Urgency in the Office Setting. *JAMA Intern Med.* 2016 Jul 1;176(7):981–8.
337. Fasce H E, Flores O M, Fasce F V. Prevalence of headache, epistaxis, subconjunctival hemorrhages and dizziness in people with normal or high blood pressure. *Rev méd Chile.* 2002;130(2):160–6.
338. McGowan N, Padfield PL. Self blood pressure monitoring: a worthy substitute for ambulatory blood pressure? *J Hum Hypertens.* 2010 Dec;24(12):801–6.
339. Nasothimiou EG, Karpettas N, Dafni MG, Stergiou GS. Patients' preference for ambulatory versus home blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens.* 2014 Apr;28(4):224–9.
340. Carter EJ, Moise N, Alcántara C, Sullivan AM, Kronish IM. Patient Barriers and Facilitators to Ambulatory and Home Blood Pressure Monitoring: A Qualitative Study. *Am J Hypertens.* 2018 Jul 16;31(8):919–27.
341. Fletcher B, Hinton L, McManus R, Rivero-Arias O. Patient preferences for management of high blood pressure in the UK: a discrete choice experiment. *Br J Gen Pract.* 2019 Sep;69(686): e629–37.
342. Langford AT, Williams SK, Applegate M, Ogedegbe O, Braithwaite RS. Partnerships to Improve Shared Decision Making for Patients with Hypertension - Health Equity Implications. *Ethn Dis.* 2019 Feb 21;29(Suppl 1):97–102.
343. Mah HC, Muthupalaniappen L, Chong WW. Perceived involvement and preferences in shared decision-making among patients with hypertension. *Fam Pract.* 2016 Jun;33(3):296–301.
344. Donahue KE, Vu MB, Halladay JR, Miller C, Garcia BA, Cummings DM, et al. Patient and practice perspectives on strategies for controlling blood pressure, North Carolina, 2010–2012. *Prev Chronic Dis.* 2014 Apr 24;11: E69; quiz E69.
345. Schoenthaler A, Rosenthal DM, Butler M, Jacobowitz L. Medication Adherence Improvement Similar for Shared Decision-Making Preference or Longer Patient-Provider Relationship. *J Am Board Fam Med.* 2018 Sep;31(5):752–60.
346. Deinzer A, Babel H, Veelken R, Kohnen R, Schmieder RE. [Shared decision-making with hypertensive patients. Results of an implementation in Germany]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2006 Nov 17;131(46):2592–6.
347. Tompson AC, Grant S, Greenfield SM, McManus RJ, Fleming S, Heneghan CJ, et al. Patient use of blood pressure self-screening facilities in general practice waiting rooms: a qualitative study in the UK. *Br J Gen Pract.* 2017 Jul;67(660): e467–73.
348. Tyson MJ, McElduff P. Self-blood-pressure monitoring--a questionnaire study: response, requirement, training, support-group popularity and recommendations. *J Hum Hypertens.* 2003 Jan;17(1):51–61.
349. Sims J. What influences a patient's desire to participate in the management of their hypertension? *Patient Educ Couns.* 1999 Nov;38(3):185–94.
350. AlHaqwi AI, AlDrees TM, AlRumayyan AR, AlFarhan AI, Badri M. Patient's Desire and Preference for Provision of Information Toward Greater Involvement in Shared Care. *Saudi J Med Sci.* 2016 Sep;4(3):172–7.
351. Rahmawati R, Bajorek B. Factors affecting self-reported medication adherence and hypertension knowledge: A cross-sectional study in rural villages, Yogyakarta Province, Indonesia. *Chronic Illn.* 2018 Sep;14(3):212–27.
352. Wekesah FM, Kyobutungi C, Grobbee DE, Klipstein-Grobusch K. Understanding of and perceptions towards cardiovascular diseases and their risk factors: a qualitative study among residents of urban informal settings in Nairobi. *BMJ Open.* 2019 Jun 16;9(6): e026852.
353. Sedlander E, Barboza KC, Jensen A, Skursky N, Bennett K, Sherman S, et al. Veterans' Preferences for Remote Management of Chronic Conditions. *Telemed J E Health.* 2018

Mar;24(3):229–35.

354. OPS. Directriz para el fortalecimiento de los programas nacionales de guías informadas por la evidencia. Una herramienta para la adaptación e implementación de guías en las Américas [Internet]. Available from: <http://iris.paho.org>.

355. Lennon SL, DellaValle DM, Rodder SG, Prest M, Sinley RC, Hoy MK, et al. 2015 Evidence Analysis Library Evidence-Based Nutrition Practice Guideline for the Management of Hypertension in Adults. *J Acad Nutr Diet*. 2017 Sep;117(9):1445–58. e17.

356. Argentina. Ministerio de Salud de la Nación Manual para la aplicación de las guías alimentarias para la población argentina. - 1a ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación. Dirección de Promoción de La Salud y Control de Enfermedades No Transmisibles, 2018.

357. Heath EM. Borg's Perceived Exertion and Pain Scales [Internet]. Vol. 30, Medicine& Science in Sports & Exercise. 1998. p. 1461. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/00005768-199809000-00018>

358. Norman JF, Hopkins E, Crapo E. Validity of the counting talk test in comparison with standard methods of estimating exercise intensity in young healthy adults. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2008 May;28(3):199–202.

359. Jonas, S., & Phillips, E. M. ACSM's exercise is medicineTM: A clinician's guide to exercise prescription. Lippincott Williams & Wilkins. 2012.

360. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2011 Jul;43(7):1334–59.

361. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep*. 1985 Mar;100(2):126–31.

362. World Health Organization. Global Action Plan on Physical Activity 2018-2030: More Active People for a Healthier World. World Health Organization; 2019. 101 p.

363. Tremblay MS, on behalf of SBRN Terminology Consensus Project Participants, Aubert S, Barnes JD, Saunders TJ, Carson V, et al. Sedentary Behavior Research Network (SBRN) – Terminology Consensus Project process and outcome [Internet]. Vol. 14, International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity. 2017. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12966-017-0525-8>

364. United States. Department of Health and Human Services. Physical Activity Guidelines Advisory Committee. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee Scientific Report: To the Secretary of Health and Human Services. 2018. 779 p.

365. Recomendaciones mundiales sobre actividad física para la salud. Organización Mundial de la Salud. 2010.

366. Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, Meckes N, Bassett DR, Tudor-Locke C, et al. 2011 Compendium of Physical Activities [Internet]. Vol. 43, Medicine & Science in Sports & Exercise. 2011. p. 1575–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1249/mss.0b013e31821ece12>

0800.222.1002
argentina.gob.ar/salud



**Ministerio
de Salud**
República Argentina