



HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Prevención primaria de la HTA: ¿posibilidad real o utopía? Detección precoz de la HTA

C. Campo, C. Roldán y J. Segura

Unidad de Hipertensión Arterial. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial esencial (HTA) presenta una elevada prevalencia y además este diagnóstico está significativamente asociado a una también elevada morbilidad y mortalidad, cardiovascular y renal. De hecho, el riesgo de tener HTA (= 140/90 mmHg) en el transcurso de la vida, según lo estimado en la población de Framingham¹, es del 90%, y la probabilidad en el transcurso de la vida de recibir antihipertensivos fue del 60%.

Sirva de ejemplo señalar que la HTA es la enfermedad que es más frecuentemente diagnosticada en los pacientes que acuden a la consulta ambulatoria de Atención Primaria².

Es por todo ello interesante y se ha estudiado profusamente, la posibilidad de evitar la aparición de cifras elevadas de presión arterial, en otras palabras de realizar una prevención primaria de la hipertensión.

La posibilidad de esta prevención se fundamenta en cuatro hechos:

1º) La historia natural de la hipertensión es bien conocida y cursa con una evolución progresiva y mantenida de las cifras de presión arterial a lo largo de la vida del sujeto hipertenso, que se manifiesta ya en estadios precoces³ (fig. 1).

2º) La existencia de predictores reconocidos que señalan un riesgo incrementado de desarrollar hipertensión (tabla I).

3º) La ausencia de un umbral claro para la asociación de presión arterial y el riesgo de eventos cardiovasculares. Así, en las últimas décadas hemos asistido a una progresiva reducción de los niveles considerados como hipertensión. Incluso en la actualidad, las guías recomiendan tratar a pacientes con PA < 140/90

cuando presentan un riesgo CV alto o muy alto por antecedentes de enfermedad cardiovascular, diabetes, lesión de órgano diana o simplemente el acumulo de factores de riesgo CV⁴, aunque este supuesto escapa a los planteamientos de nuestra revisión.

4º) Por último, y no menos importante, la existencia de factores en el estilo de vida que predisponen a la hipertensión y cuya modificación ha demostrado que reduce la progresión hacia la hipertensión.

En este marco, la prevención primaria es, sin duda, posible aunque difícil de aplicar en la práctica. Revisaremos brevemente en este capítulo las posibilidades de predicción de la futura hipertensión, los datos de los estudios dirigidos a reducir la PA o evitar su progresión y al posible papel de la intervención farmacológica precoz.

PREDICTORES DE HIPERTENSIÓN

Existe un gran número de factores que se han implicado en el riesgo futuro de desarrollar hipertensión, que se resumen en la tabla 1. En conjunto los valores de presión, la variabilidad y la reactividad de la PA, junto con hábitos inadecuados y la presencia de factores de riesgo cardiovascular señalan al paciente de mayor riesgo de ser hipertenso.

Así, se ha descrito que una agregación de factores de riesgo CV, se asocia con un riesgo incrementado de desarrollar hipertensión, incluso ajustando para los niveles de PA basales⁵. Sin embargo, entre todos los factores de riesgo destaca la hiperuricemia, que en diferentes estudios se descrito como un excelente predictor de la aparición de hipertensión, lo que se puesto en relación con su papel de marcador de alteraciones renales latentes⁶.

Paralelamente, la obesidad parece condicionar de forma importante la progresión de los niveles de PA⁷. En Suecia se evaluaron los factores que condicionaron el desarrollo de hipertensión en una cohorte de jóvenes trabajadores con PA normal-alta, encon-

Correspondencia: Dr. Carlos Campo
Unidad de Hipertensión Arterial
Hospital 12 de Octubre
Ctra. Andalucía, km. 5,4
28041 Madrid

C. CAMPO y cols.

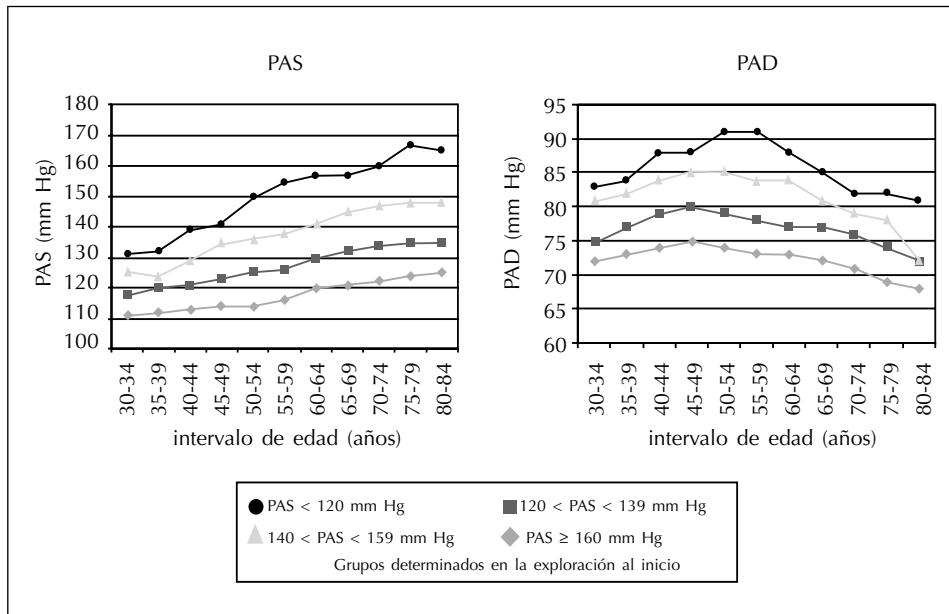


Fig. 1.—Evolución de la PA según los cuartiles de PA al inicio del seguimiento⁴⁵.

Tabla I. Condiciones que se asocian con un riesgo incrementado de desarrollar hipertensión establecida

- Agregación de factores de riesgo cardiovascular^{5,43}
 - Edad
 - Colesterol total sérico elevado
 - Triglicéridos séricos elevados
 - Glucemia plasmática elevada
- Hiperuricemia⁶
- Índice de masa corporal elevado^{7,8}
- Ingesta de alcohol^{7,43}
- Respuesta de PA al ejercicio⁹⁻¹² o estrés⁴⁴
- Reacción de alerta a la medida de PA¹⁹
- Parámetros de la monitorización ambulatoria⁴²:
 - Variabilidad^{16,17}
 - Media de la 24 horas¹⁷
 - Valor promedio nocturno¹⁸
- Cifras limítrofes de la PA casual en consulta^{8,15}
- Otros factores⁴³:
 - Frecuencia cardíaca
 - Hematocrito
 - Proteínas séricas
 - Fósforo sérico

trando que el sobrepeso y el consumo de alcohol eran los factores más importantes⁸.

El seguimiento durante 8 años de una cohorte de 2.310 sujetos jóvenes normotensos, dentro del estudio Framingham, a los que se les había realizado un prueba de evaluación de respuesta de presión al ejercicio, permitió establecer, que una respuesta excesiva de PAD y de PAS en los varones señalaba a los sujetos en riesgo de convertirse en hipertensos en el

Tabla II. Modificaciones del estilo de vida³⁹

- Ejercicio aeróbico (30-45 min, 4-5 por semana)
- Alcanzar y mantener el peso ideal (IMC 18,5 - 24,9 kg/m²)
- Bajo consumo de alcohol (= 2 bebidas estándar/día; = 14 bebidas /sem y < 9 en mujeres)
- Dieta baja en grasas, rica en fruta y vegetales (adecuada en K, Mg y Ca)
- Restringir la sal a menos de 100 mEq/día
- Técnicas de manejo de estrés en individuos seleccionados

futuro⁹. Estos datos fueron confirmados por una serie más amplia de más de 6.500 trabajadores japoneses normotensos, que desarrollaron hipertensión con más frecuencia aquellos con una mayor respuesta al ejercicio tanto con PAD como PAS y de forma independiente de los niveles de PA en reposo¹⁰. El uso de distintas pruebas de esfuerzo físico desde posturales a ejercicio intenso mejoran la capacidad de predicción de la PA para predecir el desarrollo de hipertensión^{11,12}. Sin embargo, la mayoría de los estudios se han realizado en varones y los resultados en mujeres no siempre sugieren que la respuesta de PA al ejercicio sea superior al valor predictivo de la PA de reposo¹³. Además, no todos los estudios de respuesta de PA al ejercicio han mostrado resultados favorables, salvo utilizando sofisticadas técnicas de registro de PA intraarterial¹⁴, por todo ello no han encontrado aún utilidad en la práctica clínica.

En realidad, uno de los más potentes predictores del riesgo subsecuente de hipertensión son los pro-

pios valores limítrofes de presión⁷ incluso de forma independiente a otros factores como se demostró en un largo seguimiento a 6 años de una cohorte de trabajadores japoneses¹⁵. Sin duda, los valores casuales de PA matizada por la presencia de otros factores como el IMC, y el consumo de alcohol se consideran los aspectos claves para seleccionar a los pacientes subsidiarios de intervención.

Por otro lado, la monitorización ambulatoria de la PA (MAPA) puede contribuir a clarificar el valor predictor de la medida de PA, así distintos aspectos han demostrado su utilidad: como la variabilidad de la PA^{16,17}, los valores promedio de 24 horas¹⁷ y los valores nocturnos de PA por encima de los límites normales (120/75 mmHg)¹⁸.

Por último, la reacción de alerta a la medida de presión (estimada como la diferencia entre la primera y la cuarta de una serie de medidas) resulta un predictor muy significativo del desarrollo de HTA en los siguientes años¹⁹.

EL CONCEPTO DE PREHIPERTENSIÓN

Las cifras que se consideran «límitrofes» han recibido diferentes definiciones. En la actualidad se manejan dos enfoques diferentes. El último informe de la JNC²⁰ ha recomendado una nueva clasificación para los adultos con PA entre 120-139/80-89 denominada prehipertensión. Por su parte la clasificación de los niveles de HTA de acuerdo a la guía de la ESH/ESC de 2003⁴ mantiene las categorías clásicas, cambiando solo la definición de la HTA límite por PA normal-alta (135-139/85-89 mmHg).

La diferencia de conceptos no es baladí, puesto que la prehipertensión según el JNC supone situar en una condición premórbida a una parte importante de la población. Así, la prevalencia conjunta de la prehipertensión y la hipertensión engloba al 60% de la población adulta de los EE.UU.²¹. Se ha analizado el impacto de este concepto, que se ha relacionado con el 3,4% de las hospitalizaciones, y con el 9,1% de las muertes²². Sin embargo, cuando la prehipertensión se ajustó con la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular (presentes en el 90% de los sujetos) no se mantenía la asociación con mortalidad en la población del NHANES²³. A pesar de todo, los sujetos con prehipertensión presentan una mayor prevalencia de factores de riesgo y de eventos cardiovasculares²⁴, lo que supone una oportunidad de intervención, desgraciadamente no bien definida y de graves implicaciones poblacionales.

Por todo ello, el concepto de la guías Europeas de presión normal-alta puede tener más aplicabili-

dad práctica. Sirva de ejemplo el estudio de Vasan y cols²⁵ sobre un seguimiento a cuatro años de 9.845 sujetos normotenso. Así, en los menores de 65 años desarrollaron hipertensión el 5% de los participantes con PA óptima, el 18% con normal y el 37% con normal-alta. Las tasas para los pacientes mayores de 65 años fueron de 16, 26 y 50%, respectivamente. La obesidad y el aumento de peso contribuyeron a esta progresión, de forma que un aumento del 5% del peso se asociaba a un 20-30% de incremento en las cifras de PA.

En vista de la elevada prevalencia y al alto riesgo de tener HTA en el transcurso de la vida en la población con presión normal-alta y que este diagnóstico está significativamente asociado a una también elevada morbilidad y mortalidad cardiovascular y renal, podemos considerar la prevención primaria de la hipertensión como un aspecto muy importante en esta población de riesgo.

ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN DE HIPERTENSIÓN

Dos estrategias se han recomendado para la prevención de HTA. Éstas incluyen una estrategia basada en la población general y una estrategia intensiva dirigida a la población con riesgo creciente de desarrollar HTA²⁶.

Estrategia basada en la población general

Debido a que un gran porcentaje de la población general son candidatos a medidas de prevención primaria, pequeños cambios en la presión arterial se traducen en sustanciales beneficios. Por ejemplo, una reducción de 2 mmHg sobre la presión arterial diastólica en la población del estudio Framingham²⁷ se asoció con una reducción del 17% en la prevalencia de la HTA, una disminución del 14% del riesgo de ictus y de ataques isquémicos transitorios (TIA), y una reducción del 6% en el riesgo de la enfermedad arterial coronaria (EAC).

El principal esfuerzo de la prevención primaria de la HTA incluye un cambio sostenido en el estilo de vida, de esta manera se podría prevenir la ocurrencia de HTA en la población en general y disminuiría la carga de las enfermedades crónicas (cardiovasculares, cerebrovascular y renal) que se asocian a la hipertensión. Las principales cambios de estilo de vida en la población general incluyen la disminución del contenido de sodio en la dieta, disminución de la densidad calórica en los alimentos, y la realización de ejercicio aeróbico²⁸.

Estrategia intensiva dirigida a los grupos de alto riesgo

Puesto que, como veremos más adelante, la modificación del estilo de vida es eficaz para prevenir la hipertensión, pero poco eficiente por el gran esfuerzo y la continuada inversión que requiere, se ha propuesto como alternativa la estrategia intensiva dirigida a los grupos de alto riesgo de desarrollar HTA. Estos grupos, de acuerdo a lo expresado en la tabla I, incluirían a los individuos con: una presión arterial normal-alta; antecedentes familiares de hipertensión; ascendencia afro-americana; obesidad; exceso de consumo de sal; inactividad física; y consumo excesivo de alcohol.

PREVENCIÓN PRIMARIA CON MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

En general se considera que la mejor estrategia de prevención de HTA es una combinación de cambios en el estilo de vida: pérdida de peso (si hay sobrepeso u obesidad), aumento de la actividad física, moderación en la ingesta de alcohol, y consumo de una dieta rica en frutas y vegetales, baja en grasas y pobre en sodio²⁹.

Las guías Canadienses realizaron una exhaustiva evaluación de los estudios que avalaban las diferentes recomendaciones en prevención primaria de HTA para establecer el nivel de evidencia que las apoyaban, y concluían que los beneficios de estas medidas (tabla II) estaban bien establecidos, que sus efectos adversos eran mínimos (excepto para los suplementos de potasio, calcio y magnesio), pero que los costes de su aplicación no habían sido adecuadamente evaluados³⁰.

Con respecto al consumo de sal, la revisión de las evidencias llevó a no recomendar su restricción en las personas normotensas por su mínimo impacto sobre la presión (menos de 1 mmHg por cada 100 mEq/l de restricción de sodio), aunque si se recomendaba reducir el contenido de sal de los alimentos (o elegir aquellos menos salados) y evitar añadir sal en la mesa³¹. Una reciente revisión de la base de datos Cochrane, corrobora la insuficiencia de evidencias para generalizar la restricción salina³².

La aplicación de estas medidas en la práctica es muy costosa. Así el Estudio del «Minnesota Heart Health Program» concluyó que sus intentos para alcanzar las recomendaciones de cambios de estilo de vida fueron insuficientes, y que se necesitan intervenciones más intensivas (y por tanto más costosas). Lo peores resultados se obtuvieron en el ejercicio físico, reducción de ingesta de alcohol y tabaquismo³³.

Sin embargo, uno de los aspectos que puede resultar más importante a la hora de prevenir la hipertensión es la reducción de peso. Una intervención comparativa demostró que la pérdida de peso era mucho más eficaz que la reducción de sal (explicando el 77% de la reducción de presión)³⁴.

La intervención sobre el peso ha demostrado que es capaz de retrasar significativamente la aparición de HTA, definida como la necesidad de tomar fármacos antihipertensivos (3% en el grupo de intervención respecto a 11% en el grupo control) en seguimiento a largo plazo (3 años)³⁵. Por lo que la actuación sobre la obesidad puede ser una de las intervenciones más rentables³⁶.

El ejercicio físico, per se, es capaz de reducir el riesgo de desarrollar hipertensión. Un interesante trabajo desarrollado en Japón, donde se siguieron 2.548 trabajadores de 35 a 59 años, todos normotensos, demostró en un seguimiento a 7 años, que el gasto energético diario se asociaba con menor riesgo de hipertensión, en todos los niveles de PA (normal-baja, normal y normal-alta)³⁷.

La dieta DASH (redescubrimiento americano de la dieta mediterránea) mostró magníficos resultados en reducción de la presión arterial, con independencia de la ingesta de sal (que obtuvo discretos resultados), con reducciones de (PAS/PAD) 11,6/5,3 mmHg, en hipertensos y 3,5/2,2 mmHg en normotensos³⁸. No hay que olvidar, que para facilitar el cumplimiento de la dieta a los participantes se les proporcionaba directamente la comida, por lo que es difícil extrapolar estos resultados a intervenciones de menor intensidad, como el consejo dietético.

Finalmente, las recomendaciones que según las últimas directrices de la agencia Canadiense pueden hacer extensivas a toda la población no hipertensa (con riesgo de hipertensión) son las que aparecen en la tabla II (a pesar de la falta de evidencias para algunas de ellas, como ya analizamos)³⁹.

PREVENCIÓN FARMACOLÓGICA DE LA HIPERTENSIÓN

Los métodos no farmacológicos, aún cuando eficaces, se enfrentan a la difícil implementación y cumplimiento por parte de los sujetos. Por ello, una aproximación novedosa para prevenir la hipertensión podría derivarse del uso de fármacos antihipertensivos que retrasara la lesión vascular subyacente a la progresión de la hipertensión⁴⁰.

Hasta donde alcanzan nuestros datos existe un único estudio prospectivo sobre prevención con fármacos antihipertensivos del desarrollo de hiperten-

sión. El estudio TRial Of Preventing HYpertension (TROPHY)⁴¹ es un ensayo con el objetivo de examinar si el tratamiento farmacológico precoz en los sujetos con PA normal-alta puede prevenir o retrasar el desarrollo de la HTA clínica. Éste es un estudio a cuatro años, multicéntrico, aleatorizado y doble-ciego en individuos no tratados de 30 a 65 años con una PA inicial de 130-139/ < 89 mmHg o 139/85-89 mmHg. Se aleatorizó a los participantes a placebo o a una dosis fija de 16 mg de candesartán; después de 2 años, todos los sujetos toman placebo únicamente. La variable principal fue el desarrollo de hipertensión clínica (que requiere tratamiento) determinada por un dispositivo (ciego) automatizado de la medida de la PA. Se aleatorizó a 809 sujetos (varones el 59%, con edad media 49.0 ± 8,1 años) en 71 centros de estudio en los EE.UU. La PA basal fue de 134 ± 4,3/84,8 ± 3,9 mmHg. La tasa de desarrollo de HTA en el grupo placebo es de aproximadamente un 10% anual. Recientemente han sido presentados resultados parciales, de tres años de seguimiento. En estos 12 meses sin tratamiento activo, los pacientes presentan una tasa de desarrollo de HTA superior al grupo control, lo que implica que el tratamiento farmacológico no parece haber retrasado la evolución de la hipertensión, incluso que podría haber enmascarado su progresión, de forma que al retirar el agente antihipertensivo, los sujetos presentan un mayor riesgo de desarrollar HTA.

Estos resultados, preliminares no avalan la hipótesis del estudio que plantea que el tratamiento farmacológico de la PA normal-alta podría retrasar el inicio de la HTA clínica.

CONCLUSIONES

Según los datos revisados, la prevención de la HTA a través de modificaciones en los hábitos de vida es posible, aunque su aplicación es considerablemente costosa. Por otro lado, el abordaje farmacológico del problema no parece factible por el momento. Por ello, y dada la magnitud del problema y la proyección de cifras de HTA en los próximos años⁴⁶ parece necesario utilizar un doble abordaje. Por un lado poblacional, tendiendo a mejorar los hábitos en nuestra Sociedad, con especial énfasis en el ejercicio físico y la prevención de la obesidad y, por otro lado, un abordaje centrado en la detección de los pacientes con valores limítrofes de HTA y presencia de predictores de desarrollo de HTA para aplicar en ellos programas más intensos sobre el cambio en sus hábitos de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vasan RS, Beiser A, Sheshadri S y cols.: Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: the Framingham Heart Study. *JAMA* 287: 1003-10, 2002.
2. Cherry DK, Woodwill DA: National ambulatory medical care survey: 2000 summary. *Adv Data* 328: 1-32, 2002.
3. Kotchen JM, McKean HE, Kotchen TA: BP trends with aging. *Hypertension* 4 (Supl. 3): 128-134, 1982.
4. Guidelines committee: 2003 European Society of Hypertension- European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *Hypertension* 21: 1011-53, 2003.
5. Nakanishi N, Suzuki K, Tataru K: Clustering of cardiovascular risk factors and risk of development of hypertension in Japanese male office workers. *J Cardiovasc Risk* 10: 213-20, 2003.
6. Taniguchi Y, Hayashi T, Tsumura K, Endo G, Fujii S, Okada K: Serum uric acid and the risk for hypertension and Type 2 diabetes in Japanese men: The Osaka Health Survey. *J Hypertens* 19: 1209-15, 2001.
7. Majahalme S, Turjanmaa V, Weder AB, Lu H, Tuomisto M, Uusitalo A: Office and laboratory blood pressures as predictors of daily blood pressure level in normotensive subjects and borderline and mild hypertensive subjects. *Clin Physiol* 18: 215-23, 1998.
8. Henriksson KM, Lindblad U, Gullberg B, Agren B, Nilsson-Ehle P, Rastam L: Development of hypertension over 6 years in a birth cohort of young middle-aged men: the Cardiovascular Risk Factor Study in southern Sweden (CRIS). *J Intern Med* 252: 21-6, 2002.
9. Singh JP, Larson MG, Manolio TA, O'Donnell CJ, Lauer M, Evans JC, Levy D: Blood pressure response during treadmill testing as a risk factor for new-onset hypertension. The Framingham heart study. *Circulation* 99: 1831-6, 1999.
10. Tsumura K, Hayashi T, Hamada C, Endo G, Fujii S, Okada K: Blood pressure response after two-step exercise as a powerful predictor of hypertension: the Osaka Health Survey. *J Hypertens* 20: 1507-12, 2002.
11. Jokiniitty J, Majahalme S, Kahonen M, Tuomisto MT, Turjanmaa V: Can blood pressure responses to tests unmask future blood pressure trends and the need for antihypertensive medication? Ten years of follow-up. *Clin Physiol Funct Imaging* 22: 125-33, 2002.
12. Manolio TA, Burke GL, Savage PJ, Sidney S, Gardin JM, Oberman A: Exercise blood pressure response and 5-year risk of elevated blood pressure in a cohort of young adults: the CARDIA study. *Am J Hypertens* 7: 234-41, 1994.
13. Nakashima M, Miura K, Kido T, Saeki K, Tamura N, Matsui S, Morikawa Y, Nishijo M, Nakanishi Y, Nakagawa H: Exercise blood pressure in young adults as a predictor of future blood pressure: a 12-year follow-up of medical school graduates. *J Hum Hypertens* 18: 815-21, 2004.
14. Majahalme S, Turjanmaa V, Tuomisto M, Lu H, Uusitalo A: Blood pressure responses to exercise as predictors of blood pressure level after 5 years. *Am J Hypertens* 10: 106-16, 1997.
15. Melamed S, Kristal-Boneh E, Froom P, Harari G, Green MS, Ribak J: Pressure response to successive clinic readings predicts an elevated blood pressure at 2.6 years' follow-up: the Israeli CORDIS Study. Cardiovascular Occupational Risk Factor Determination in Israeli Industries. *J Hum Hypertens* 11: 101-6, 1997.
16. Majahalme S, Turjanmaa V, Weder AB, Lu H, Tuomisto MT, Uusitalo A: Blood pressure level and variability in the prediction of blood pressure after 5-year follow-up. *Hypertension* 28: 725-31, 1996.

C. CAMPO y cols.

17. Jokiniitty JM, Majahalme SK, Kahonen MA, Tuomisto MT, Turjanmaa VM: Prediction of blood pressure level and need for antihypertensive medication: 10 years of follow-up. *J Hypertens* 19: 1193-201, 2001.
18. Georgiades A, De Faire U, Lemne C: Clinical prediction of normotension in borderline hypertensive men -a 10 year study. *J Hypertens* 22: 471-8, 2004.
19. Nakanishi N, Nakamura K, Ichikawa S, Suzuki K, Kawashimo H, Tataru K: Risk factors for the development of hypertension: a 6-year longitudinal study of middle-aged Japanese men. *J Hypertens* 16: 753-9, 1998.
20. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ: National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 289: 2560-72. Epub 2003 May 14, 2003.
21. Wang Y, Wang QJ: The prevalence of prehypertension and hypertension among US adults according to the new joint national committee guidelines: new challenges of the old problem. *Arch Intern Med* 164: 2126-34, 2004.
22. Russell LB, Valiyeva E, Carson JL: Effects of prehypertension on admissions and deaths: a simulation. *Arch Intern Med* 164: 2119-24, 2004.
23. Mainous AG 3rd, Everett CJ, Liszka H, King DE, Egan BM: Prehypertension and mortality in a nationally representative cohort. *Am J Cardiol* 94: 1496-500, 2004.
24. Greenlund KJ, Croft JB, Mensah GA: Prevalence of heart disease and stroke risk factors in persons with prehypertension in the United States, 1999-2000. *Arch Intern Med* 164: 2113-8, 2004.
25. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D: Framingham Heart Study Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 345: 1291-7, 2001.
26. Krousel-Wood MA, Muntner P, He J, Whelton PK: Primary prevention of essential hypertension. *Med Clin N Am* 88: 223-38, 2004.
27. Cook NR, Cohen J, Hebert PR y cols.: Implications of small reductions in diastolic blood pressure in primary prevention. *Arch Intern Med* 155: 701-9, 1995.
28. Krousel-Wood MA, Muntner P, He J, Whelton PK: Primary prevention of essential hypertension. *Med Clin N Am* 88: 223-38, 2004.
29. Krousel-Wood MA, Muntner P, He J, Whelton PK: Primary prevention of essential hypertension. *Med Clin North Am* 88: 223-38 (ver tabla II), 2004.
30. Campbell NR, Burgess E, Choi BC, Taylor G, Wilson E, Cleroux J, Fodor JG, Leiter LA, Spence D: Lifestyle modifications to prevent and control hypertension. 1. Methods and an overview of the Canadian recommendations. Canadian Hypertension Society, Canadian Coalition for High Blood Pressure Prevention and Control, Laboratory Centre for Disease Control at Health Canada, Heart and Stroke Foundation of Canada. *CMAJ* 160 (9 Supl.): S1-6, 1999.
31. Fodor JG, Whitmore B, Leenen F, Larochelle P: Lifestyle modifications to prevent and control hypertension. 5. Recommendations on dietary salt. Canadian Hypertension Society, Canadian Coalition for High Blood Pressure Prevention and Control, Laboratory Centre for Disease Control at Health Canada, Heart and Stroke Foundation of Canada. *CMAJ* 160 (9 Supl.): S29-34, 1999.
32. Hooper L, Bartlett C, Davey SG, Ebrahim S: Advice to reduce dietary salt for prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* (1): CD003656, 2004.
33. Nothwehr F, Elmer P, Hannan P: Prevalence of health behaviours related to hypertension in three blood pressure treatment groups: the Minnesota Heart Health Program. *Prev Med* 23: 362-8, 1994.
34. He J, Whelton PK, Appel LJ, Charleston J, Klag MJ: Long-term effects of weight loss and dietary sodium reduction on incidence of hypertension. *Hypertension* 35: 544-9, 2000.
35. Stamler R, Stamler J, Gosch FC, McDonald AM: Primary prevention of hypertension —a randomized controlled trial. *Ann Clin Res* 16 (Supl. 43): 136-42, 1984.
36. Avenell A, Broom J, Brown TJ, Poobalan A, Aucott L, Stearns SC, Smith WC, Jung RT, Campbell MK, Grant AM: Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement. *Health Technol Assess* 8: iii-iv, 1-182. Review, 2004.
37. Nakanishi N, Suzuki K: Daily life activity and the risk of developing hypertension in middle-aged Japanese men. *Arch Intern Med* 165: 214-20, 2005.
38. Sacks FM, Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Bray GA y cols.: A dietary approach to prevent hypertension: a review of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Study. *Clin Cardiol* 22 (7 Supl.): III6-10, 1999.
39. Touyz RM, Campbell N, Logan A, Gledhill N, Petrella R, Padwal R: Canadian Hypertension Education Program. The 2004 Canadian recommendations for the management of hypertension: Part III—Lifestyle modifications to prevent and control hypertension. *Can J Cardiol* 20: 55-9, 2004.
40. Nesbitt SD, Julius S: Prehypertension: a possible target for antihypertensive medication. *Curr Hypertens Rep* 2: 356-61, 2000.
41. Julius S, Nesbitt S, Egan B, Kaciroti N, Schork MA, Grozinski M, Michelson E; TROPHY study group: Trial of preventing hypertension: design and 2-year progress report. *Hypertension* 44: 146-51. Epub 2004 Jul 06, 2004.
42. Pannarale G, Gaudio C, Mirabelli F, Monti F, Franchitto S, Di Michele S, Puddu PE, Fedele F: Ambulatory monitoring predicts development of drug-treated hypertension in subjects with high normal blood pressure. *Blood Press* 13: 247-51, 2004.
43. Garrison RJ, Kannel WB, Stokes J, Castelli WP: Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham offspring study. *Prev Med* 16: 235-251, 1987.
44. Light KG, Obrist PA, Sherwood A, James SA, Strogatz DS: Effects of race and marginally elevated BP on responses to stress. *Hypertension* 10: 555-563, 1987.
45. Franklin SS, Gustin W 4th, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, Levy D: Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 96: 308-15, 1997.
46. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K y cols.: Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 365: 217-223, 2005.