

Objetivos de presión arterial en pacientes de alto riesgo cardiovascular. Control convencional

Pablo Gómez Fernández

Unidad de Gestión de Nefrología. Hospital del SAS. Jerez de la Frontera, Cádiz
Facultad de Medicina. Universidad de Cádiz. Cádiz

NefroPlus 2016;8(2):108-112

RESUMEN

Estudios epidemiológicos evidencian una relación directa y continua entre valores de presión arterial y episodios cardiovasculares, que son reducidos por la terapia antihipertensiva. En los últimos años, las guías de hipertensión arterial han establecido objetivos de presión arterial < 130/80 mmHg en grupos de riesgo vascular elevado. La falta de evidencia sólida y la aparición de resultados clínicos que demostraban ausencia de beneficio, incluso perjuicio, de un control riguroso de presión arterial promovieron la edición de nuevos objetivos de presión arterial (< 140/90 mmHg). La publicación de los resultados del estudio SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial), en el que un control estricto de la presión arterial (< 120 mmHg) frente a un control estándar (< 140 mmHg) reduce la morbimortalidad cardiovascular, ha reabierto el debate sobre el valor óptimo de presión arterial que se debe alcanzar en sujetos de elevado riesgo vascular.

Mi propuesta es hacer el argumentario en favor de los valores vigentes “convenidos/pactados” por la mayoría de las guías actuales en cuatro grupos de pacientes con elevado riesgo vascular.

Palabras clave: Hipertensión arterial. Control convencional. Control estricto. Alto riesgo vascular.

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

El 80-90 % de sujetos con enfermedad renal crónica (ERC) tiene hipertensión arterial (HTA), y son muy frecuentes determinados fenotipos (HTA enmascarada, bata blanca, nocturna y resistente, entre otras) y anomalías del ritmo circadiano^{1,2}.

El objetivo del tratamiento de la HTA en la ERC es doble: reducir la morbimortalidad cardiovascular (CV) aumentada en esta población y evitar/enlentecer el desarrollo de ERC avanzada. Hay controversias sobre el valor al que debe reducirse la presión arterial (PA) en la ERC. En un metaanálisis que incluyó ensayos en los que se han establecido diferentes valores de PA, un control intensivo no produjo beneficios en eventos vasculares ni en mortalidad en sujetos con ERC³. Algunos estudios observacionales han evidenciado una curva en J con aumento de eventos vasculares con una PA sistólica (PAS) < 120 mmHg⁴.

El estudio MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) comparó el efecto de dos valores de PA media (< 92 frente a < 107 mmHg) en la evolución de la función renal medida por I¹²⁵ yodotalamato. No se observaron diferencias, pero sí se objetivó beneficio del control más riguroso de la PA en los sujetos con proteinuria⁵. El MDRD sirvió de base para establecer < 130/80 mmHg como objetivo de PA en ERC con proteinuria⁶⁻⁸. Otros estudios observacionales y metaanálisis evidenciaron que la proteinuria es un factor que condiciona el efecto del control de la PA sobre la función renal³.

En el estudio SPRINT se incluyeron 2.646 sujetos con ERC (valor medio de filtrado glomerular [FG], 48 ml/min/1,73, y proteinuria < 1 g/24 h). La reducción del *hazard ratio* (HR) de la variable primera (infarto de miocardio, otros síndromes coronarios agudos, ictus, insuficiencia cardíaca, muerte CV) en los sujetos con ERC asignados al tratamiento intensivo fue inferior a la de los sujetos sin ERC (el 18 % [HR: 0,82; intervalo de confianza —IC— del 95 %, 0,63-1,07] frente al 30 % [HR: 0,70; IC del 95 %, 0,56-0,87]). La reducción del HR de mortalidad total, sin embargo, fue similar. No se observaron diferencias entre el grupo de control intensivo y el estándar en la progresión de la ERC definida por una reducción del FG del 50 % o la necesidad de diálisis/trasplante renal entre los dos grupos de PA. Hay que destacar que, en los sujetos sin ERC, la terapia intensiva condicionó mayor incidencia de daño/fracaso renal agudo (el 3,8 frente al 1,1 %; p < 0,001)⁹.

Correspondencia: Pablo Gómez Fernández

Unidad de Gestión de Nefrología.
Hospital General Universitario del SAS.
Ronda de Circunvalación, s/n. 11407 Jerez de la Frontera,
Cádiz.
pgomezf@senefro.org

Ante los hallazgos del SPRINT, y antes de generalizar su aplicación a los enfermos con ERC, se suscitan algunas consideraciones: a) SPRINT incluye pacientes que en el momento de inclusión toman 1,8 fármacos y solo requieren 2,8 fármacos para alcanzar control estricto de la PA; es probable que individuos con este grado de HTA no representen a la población con ERC; b) Dos recientes metaanálisis^{10,11} tampoco sustentan un efecto renoprotector de valores más bajos de PA; c) hay evidencia creciente de que el daño renal agudo puede aumentar el riesgo de ERC¹²; teniendo en cuenta la mayor incidencia de daño renal/fracaso renal agudo en la rama intensiva es necesario ver la evolución de la función renal a largo plazo; d) el grupo de control más estricto de PA tomó más fármacos bloqueadores del sistema renina-angiotensina (SRA), hecho que puede no solo contribuir a renoprotección a largo plazo, sino también a atenuar posibles efectos nocivos del daño renal agudo.

Con las evidencias hasta ahora disponibles, parece razonable establecer como objetivos de PA en ERC valores < 140/90 mmHg y en casos de proteinuria, < 130/80 mmHg.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN SUJETOS DE EDAD AVANZADA

El envejecimiento vascular inherente a la edad y acelerado, entre otros, por la HTA, condiciona una serie de alteraciones estructurales vasculares con aumento de la rigidez arterial y respuestas anormales de compensación. Por otra parte, la edad se asocia a otras comorbilidades. Todo esto hace que el tratamiento antihipertensivo en los sujetos de edad avanzada haya suscitado un gran debate en cuanto a valores de PA en los que iniciar el tratamiento y valores objetivos de PA. El término anciano usado en las guías es poco preciso y no bien definido. Un metaanálisis demuestra que el beneficio de la terapia antihipertensiva es similar en sujetos hipertensos con edad ≥ 65 y < 65 años¹³. En estudios que han comparado valores de PAS < 140 frente a < 150 mmHg, los resultados son inconsistentes. En uno de ellos, una PA conseguida de 136/76 frente a 149/82 mmHg se asociaba a disminución de episodios CV y mortalidad total¹⁴.

El estudio HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) demostró que en sujetos de edad ≥ 80 años, con una PAS media de 173 mmHg, la reducción de la PA a 147 frente a 158 mmHg producía un descenso importante de episodios CV y de mortalidad global¹⁵. A partir de este estudio, la mayoría de las guías consideran como objetivo en octogenarios valores < 150/90 mmHg. Un estudio observacional en octogenarios ha evidenciado asociación en forma de curva J entre PA y mortalidad, con la menor mortalidad CV en valores de PAS de 140-149 mmHg¹⁶.

Recientemente, la Sociedad Europea de HTA y la de geriatría constituyeron un grupo de trabajo sobre HTA en sujetos de edad ≥ 80 años, edad en la que existe con frecuencia gran comorbilidad, fragilidad y pérdida de autonomía, con elevado riesgo de episodios CV relacionados con HTA y también con hipotensión. Se mantiene la recomendación de iniciar la terapia antihipertensiva con valores de PAS ≥ 160 mmHg, siempre y cuando los pacientes se encuentren en buena situación mental y física, y se recomienda

reducir a valores de PAS < 150 mmHg. El tratamiento debe ser reducido o suspendido si PAS < 130 mmHg, estableciendo valores de 130-150 mmHg como márgenes de seguridad¹⁷.

El estudio SPRINT incluyó 2.635 participantes de edad > 75 años. Los valores medios conseguidos de PAS en el grupo de terapia intensiva y estándar fueron 123,4 y 134,8 mmHg, respectivamente⁹. La terapia intensiva promovió una reducción del HR de la variable primaria del 34 % con reducción significativa de la insuficiencia cardíaca (HR: 0,62; IC del 95 %, 0,40-0,95) y del 33 % de la mortalidad de cualquier causa. Como en el grupo global, la terapia intensiva promovió mayor riesgo de daño renal agudo/fracaso renal (HR: 3,14; IC del 95 %, 1,66-6,37) en los sujetos sin ERC. En los sujetos con ERC, la terapia intensiva indujo un aumento no significativo de las complicaciones renales (HR: 1,68; IC del 95 %, 0,49-6,59). Los resultados del SPRINT sugieren que el beneficio de reducción intensiva de la PA en sujetos de edad avanzada supera los efectos adversos. No obstante, hay que tener en cuenta que, como ocurre en muchos ensayos clínicos, los pacientes reclutados pueden no ser representativos de la población de edad avanzada hipertensa. En el SPRINT, los sujetos > 75 años (edad media 79,9 años) son incluidos con una PAS de 141/71 mmHg y en el grupo intensivo se reduce a 123,4 mmHg. En un estudio prospectivo de una muestra nacional representativa de la población inglesa que incluye a octogenarios con HTA tratados, solo ≈ 50 % tenía valores < 150/90 mmHg¹⁶. Por otra parte, el estudio SPRINT no incluye sujetos de edad avanzada institucionalizados, frecuentemente más frágiles. Hubo diferencias en episodios de insuficiencia cardíaca; es posible que el mayor número de sujetos con diuréticos y bloqueadores del SRA en el grupo intensivo participe en los resultados. Probablemente, la historia del tratamiento de la HTA en sujetos de edad avanzada esté incompleta y se tenga que consolidar los datos aportados por el SPRINT. Entre tanto, parece prudente, en sujetos hipertensos de edad avanzada no frágiles, una aproximación que intente una PAS < 140 mmHg y, si se tolera bien, intentar < 130 mmHg.

DIABETES MELLITUS TIPO 2

La coexistencia diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e HTA, muy frecuente, aumenta el daño micro y macrovascular. Existe controversia sobre el objetivo de PA en los sujetos con DM2. En las recomendaciones iniciales se establecía como objetivo, sin contrastada evidencia, una PA < 130 /80 mmHg^{7,18}.

En el estudio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) se aleatorizaron sujetos con DM2 a terapia antihipertensiva intensiva y a terapia estándar, que consiguieron valores medios de 119/64 y 134/71 mmHg, respectivamente. No hubo diferencias significativas en el objetivo primario. La tasa de ictus se redujo significativamente en el grupo intensivo, en el que se observó mayor número de efectos adversos (daño renal agudo, hipotensión e hipokaliemia)¹⁹. Estos resultados promovieron una revisión y aumento de los objetivos de PA a un valor < 140/90 mmHg^{8,20}.

En un reciente metaanálisis se observó en DM2 una reducción de episodios CV y de la mortalidad solo cuando la PAS inicial era

>140 mmHg y la conseguida era > 130 mmHg. El ictus seguía reduciéndose con PA < 130 mmHg²¹. Estos datos son similares a los observados en otro metaanálisis que incluyó ensayos en DM2, en el que se demostró que la terapia antihipertensiva reducía episodios CV y mortalidad cuando la PAS basal era > 140 mmHg, con aumento de la mortalidad CV si la PAS era < 140 mmHg. La estratificación por PA conseguida evidenciaba tendencia al aumento de la mortalidad CV cuando la PAS conseguida era < 130 mmHg²².

El estudio SPRINT excluyó a sujetos con DM2. Los objetivos de PA fueron iguales a los del ACCORD. Es posible que la falta de beneficio en el ACCORD pueda deberse a escasa potencia estadística. Sin embargo, los datos expuestos sugieren que pueden existir diferencias en objetivos de PA entre diabéticos y no diabéticos. En la DM2 existen peculiaridades (mayor alteración de autorregulación y más rigidez arterial, entre otros) que pueden hacer al diabético más vulnerable a valores más bajos de PA. Sería necesario hacer más estudios en DM para establecer como seguros valores < 130 mmHg. Entre tanto deben mantenerse los valores convencionales⁹.

OBJETIVOS DE PRESIÓN ARTERIAL EN PREVENCIÓN SECUNDARIA

Enfermedad coronaria

Inicialmente, sin evidencia consistente, se establecieron valores de PA < 130/80 mmHg como objetivos en sujetos con cardiopatía isquémica (CI). La ausencia de estudios aleatorizados con diferentes objetivos de PA y la aparición de estudios observacionales, que incluían pacientes con CI sugiriendo la existencia de curva en J para episodios CV²³, favorecieron la propuesta de las guías de elevar los objetivos de PA en tales enfermos a valores < 140/90 mmHg^{8,24}. Hasta ahora, el debate de la presencia de curva en J continúa y es de difícil resolución hasta que no se realicen ensayos clínicos con tres objetivos preespecificados de PA, ya que la PA óptima puede variar entre individuos y con muchas condiciones. Parece claro que la disminución de la PA inducida por fármacos promoverá, en determinados pacientes vulnerables por su comorbilidad, disminución de perfusión de órganos como corazón y riñón, que compromete su función. En un reciente estudio observacional de más de 22.500 sujetos con enfermedad coronaria estable con HTA tratada, tras un seguimiento de 5 años, valores de PA conseguida \geq 140/80 o < 120/70 mmHg se asociaban a aumento del riesgo de episodios CV²⁵.

Un reciente metaanálisis y los resultados del estudio SPRINT parecen argumentar contra la curva en J. Sin embargo, la PA alcanzada en el metaanálisis en el grupo intensivo era 133/76 mmHg¹⁰. Por otra parte, el punto de partida de PA en el SPRINT (139,7/78,2 mmHg), que es más bajo que en la mayoría de ensayos clínicos en pacientes de alto riesgo, favorece que se alcance el bajo valor objetivo de PA. Hay que individualizar los objetivos de PA según el grado de HTA y la magnitud de afectación coronaria, pero parecen prudentes objetivos convencionales de PA en la mayoría de enfermos con CI.

CONSIDERACIONES FINALES

Los objetivos convencionales de PA establecidos por las guías actuales, en situaciones de riesgo vascular elevado en la práctica clínica, parecen más alcanzables y reales para el profesional y para el paciente⁹. La terapia intensiva necesaria para alcanzar objetivos más bajos de PA se asocia a aumento de efectos adversos que promueven abandono de tratamiento²⁶.

Es difícil una comparación rigurosa de los resultados del SPRINT con los de otros ensayos, por la exclusiva metodología de determinación de la PA en el SPRINT. La PA obtenida mediante métodos automatizados en ausencia de observador puede ser hasta 16 mmHg más baja que la obtenida por métodos habituales en la clínica²⁷. Esto es un factor a considerar a la hora de una posible generalización de los resultados del SPRINT. De hecho, las recientes guías de HTA canadienses, en sus nuevas recomendaciones, además de considerar como objetivo < 120 mmHg en seleccionados pacientes de alto riesgo, incluyen la determinación de la PA por métodos automatizados sin interacción con el observador²⁸.

Es posible que el aumento de los valores objetivos de PA recomendados por las guías hayan propiciado cierto grado de relajación de los profesionales y un posible aumento del porcentaje de pacientes hipertensos no controlados. Independientemente del efecto del SPRINT en las recomendaciones de las futuras guías, el "ruido" que ha producido puede reactivar el esfuerzo de todos los implicados en el cuidado de pacientes hipertensos para mejorar el grado de control según "criterios convencionales".

Conflictos de interés

El autor declara que no tiene conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Muntner P, Anderson P, Charleston J; Chronic renal insufficiency cohort(CRIC) Study investigators. Hypertension awareness, treatment and control in adults with CKD:results from the chronic renal insufficiency cohort (CRIC) study. *Am J Kidney Dis.* 2010;55:441-51.
- Parati G, Ochoa JE, Bilo G; European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) working group of the European Renal Association-European Dialysis Transplantation Association (ERA-EDTA).

Hypertension in Chronic Kidney Disease Part 1: Out-of-office blood pressure monitoring: Methods, thresholds, and patterns. *Hypertension.* 2016;67:1093-101.

** Amplia revisión sobre frecuencia de diferentes fenotipos de HTA en enfermedad renal crónica y la conveniencia de métodos de control ambulatorio y domiciliario para diagnóstico y control de HTA en estos enfermos.

3. 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;185:949-57.
 - * Metaanálisis que incluye estudios que han comparado los efectos renales de diferente grado de control de la PA.
4. Kovesdy CP, Lu JL, Molnar MZ, Ma JZ, Canada RB, Streja E, et al. Observational modeling of strict vs conventional blood pressure control in patients with chronic kidney disease. *JAMA Intern Med*. 2014;174:1442-9.
5. 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. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med*. 1994;330:877-84.
 - * Primer estudio prospectivo y aleatorizado que analiza el efecto de 2 valores objetivos de PA sobre la función renal.
6. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int (Suppl)*. 2012;2:337-414.
 - *** Guías de manejo de HTA en ERC con y sin DM.
7. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2007;28:1462-536.
 - *** Guías europeas de HTA. Se establece un control riguroso de la PA en situaciones de elevado riesgo vascular.
8. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34:2159-219.
 - *** Guías europeas de HTA con análisis crítico de evidencias existentes y modificación de objetivos de HTA en alto riesgo vascular.
9. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015;373:2103-16.
 - *** Ensayo clínico en el que se analiza el efecto sobre morbimortalidad cardiovascular y mortalidad global de un control estricto (< 120 mmHg) frente a un control estándar (< 140 mmHg) de la PA en pacientes de elevado riesgo vascular.
10. Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387:435-43.
 - ** Metaanálisis que incluye ensayos clínicos con pacientes con HTA tratados con terapia más o menos intensiva o diferentes cambios de PA.
11. 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;387:957-67.
 - ** Metaanálisis de múltiples ensayos de antihipertensivos que comparan terapia activa frente a placebo, diferentes objetivos de PA (incluye el SPRINT), diferentes fármacos y comorbilidades.
12. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int*. 2012;81:442-8.
 - * Revisión sistemática que identifica el daño renal agudo como factor de riesgo de ERC.
13. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, Algert C, Arima H, Barzi F, et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: metaanalysis of randomised trials. *BMJ*. 2008;336:1121-3.
 - * Metaanálisis que confirma el beneficio del control de la PA en la reducción de episodios CV en sujetos menores y mayores de 65 años.
14. Wei Y, Jin Z, Shen G, Zhao X, Yang W, Zhong Y, et al. Effects of intensive antihypertensive treatment on Chinese hypertensive patients older than 70 years. *J Clin Hypertens*. 2013;15:420-7.
 - * Ensayo clínico en sujetos hipertensos de > 70 años aleatorizados a una PA objetivo de ≤ 140/90 frente a ≤ 150/90 mmHg
15. 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;358:1887-98.
 - ** Ensayo clínico en sujetos hipertensos de edad ≥ 80 años. Demuestra la eficacia en la disminución de morbimortalidad CV de la reducción de la PA en este grupo etario.
16. Dregan A, Ravindrarajah R, Hazra N, Hamada S, Jackson SH, Gulliford MC. Longitudinal trends in hypertension management and mortality among octogenarians: prospective cohort study. *Hypertension*. 2016;68:97-105.
17. Benetos A, Bulpitt CJ, Petrovic M, Ungar A, Agabiti Rosei E, Cherubini A, et al. An expert opinion from the european society of hypertension-european union geriatric medicine society working group on the management of hypertension in very old, frail subjects. *Hypertension*. 2016;67:820-5.
 - ** Documento de consenso para definir estrategias de tratamiento antihipertensivo en octogenarios con y sin fragilidad.
18. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206-52.
 - *** Guías de HTA. Se establece un control riguroso para situaciones de alto riesgo vascular.
19. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2545-59.
 - *** Ensayo clínico en DM2 que analiza los efectos sobre morbimortalidad CV de terapia intensiva de HTA frente a terapia estándar.
20. 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;311:507-20.
 - *** Guía de HTA que solo considera evidencia basada en ensayos clínicos aleatorizados.
21. 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;313:603-15.

- ** Metaanálisis de ensayos de terapia antihipertensiva en DM2 que demuestra la eficacia de la terapia para la reducción de episodios CV y la mortalidad en sujetos con PAS basal \geq 140 mmHg.
22. Brunstrom M, Calberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and metaanalysis. *BMJ*. 2016;24:352:i717.
- ** Metaanálisis de ensayos clínicos de terapia antihipertensiva en DM2. Demuestra falta de beneficio con aumento de riesgo de muerte CV si la PA basal es $<$ 140 mmHg.
23. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A, et al. Dogma disputed: Can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med*. 2006;144:884-93.
24. Rosendorff C, Lackland DT, Allison M, Aronow WS, Black HR, Blumenthal RS, et al. Treatment of Hypertension in Patients With Coronary Artery Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1998-2038.
- *** Guías de tratamiento de HTA en enfermedad coronaria.
25. Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N, Ferrari R, Fox KM, et al. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet*. 2016; doi: 10.1016/S0140-6736(16)31326-5. [Epub ahead of print].
- * Estudio observacional de pacientes con CI, que evidencia que la terapia antihipertensiva se asocia a fenómeno en J para episodios CV y mortalidad.
26. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering treatment in hypertension: 8. Outcome reductions vs. discontinuations because of adverse drug events - meta-analysis of randomized trials. *J Hypertens*. 2016;34:1451-63.
- ** Metaanálisis de ensayos clínicos en HTA que aportan datos de efectos adversos y discontinuación de tratamiento. Relaciona intensidad de tratamiento y magnitud de reducción de PA con abandono del tratamiento.
27. Kjeldsen SE, Lund-Johansen P, Nilsson PM, Mancia G. Unattended blood pressure measurements in the systolic blood pressure intervention trial: Implications for entry and achieved blood pressure values compared with other trials. *Hypertension*. 2016;67:808-12.
- * Se valora la importancia de la metodología de determinación de la PA y los diferentes métodos en varios ensayos.
28. Leung AA, Nerenberg K, Daskalopoulou SS, McBrien K, Zarnke KB, Dasgupta K, et al; CHEP Guidelines Task Force. Hypertension Canada's 2016 Canadian Hypertension Education Program Guidelines for Blood Pressure Measurement, Diagnosis, Assessment of Risk, Prevention, and Treatment of Hypertension. *Can J Cardiol*. 2016;32:569-88.
- *** Guía canadiense de HTA que, tras los resultados del estudio SPRINT, ya incorpora nuevas recomendaciones.