

## Perspectiva Clínica sobre el Tratamiento Antihipertensivo en Adultos con Hipertensión Grado 1 y Riesgo Cardiovascular Bajo-Moderado: Consulta internacional de expertos

*Alberto Morales-Salinas<sup>1</sup>, Antonio Coca<sup>2</sup>, Michael H. Olsen<sup>3</sup>, Ramiro Sánchez<sup>4</sup>, Weimar K. Sebba-Barroso<sup>5</sup>, Richard Kones<sup>6</sup>, Vicente Bertomeu-Martínez<sup>7</sup>, Javier Sobrino<sup>8</sup>, Luis Alcocer<sup>9</sup>, Daniel J Piñeiro<sup>10</sup>, Fernando Lanas<sup>11</sup>, Carlos A Machado<sup>12</sup>, Fernando Aguirre- Palacios<sup>13</sup>, José Ortellado<sup>14</sup>, Gonzalo Pérez<sup>15</sup>, Rodrigo Sabio<sup>16</sup>, Orlando Landrove<sup>17</sup>, Delfín Rodríguez<sup>18</sup>, Alfredo Dueñas-Herrera<sup>19</sup>, Ayelen Rodríguez-Portelles<sup>18</sup>, José Z. Parra-Carrillo<sup>20</sup>, Daniel L. Piskorz<sup>21</sup>, Alfonso Bryce- Moncloa<sup>22</sup>, Gabriel Waismar<sup>23</sup>, Yuichiro Yano<sup>24</sup>, Héctor Ventura<sup>25</sup>, Marcelo Orias<sup>26</sup>, Dorairaj Prabhakaran<sup>27</sup>, Johan Sundström<sup>28</sup>, Jiguang Wang<sup>29</sup>, Louise M Burrell<sup>30</sup>, Alta E. Schutte<sup>31</sup>, Patricio López-Jaramillo<sup>32</sup>, Eduardo Barbosa<sup>33</sup>, Josep Redon<sup>34</sup>, Michael A. Weber<sup>35</sup>, Carl J. Lavie<sup>25</sup>, Agustín Ramírez<sup>36</sup>, Pedro Ordunez<sup>37</sup>, Salim Yusuf<sup>38</sup>, Alberto Zanchetti<sup>39</sup>.*

### Cómo citar este artículo

Morales-Salinas A, Coca A, Olsen MH, Sanchez RA, Sebba-Barroso WK, Kones R et al. Clinical perspective on antihypertensive drug treatment in adults with grade 1 hypertension and low-to-moderate cardiovascular risk: an international expert consultation. *Curr Probl Cardiol*. 2017 Jul;42(7):198–225. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2017.03.001

\*Traducción no oficial al español del artículo original en inglés, revisada por los autores. En caso de discrepancia entre ambas versiones, prevalecerá la original (en inglés). Reproducido en Finlay con autorización de *Current Problems in Cardiology*, Elsevier.

<sup>1</sup>Cardiocentro "Ernesto Che Guevara", Santa Clara, Cuba. La correspondencia se debe dirigir a Alberto Morales-Salinas (Coordinador), [cardioams@yahoo.es](mailto:cardioams@yahoo.es) <sup>2</sup>Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular, Hospital Clínic (IDIBAPS), Universidad de Barcelona, España. <sup>3</sup>Department of Internal Medicine, Holbaek Hospital, and Centre for Individualized Medicine in Arterial Diseases (CIMA), Odense University Hospital, University of Southern Denmark, Denmark. <sup>4</sup>Hipertensión Arterial y Unidad Metabólica, Hospital Universitario, Fundación Favaloro, Argentina. <sup>5</sup>Hypertension League – Federal University of Goias-Brasil. <sup>6</sup>Director, Cardiometabolic Research Institute, Houston, Texas, USA. <sup>7</sup>Hospital Universitario de San Juan, Alicante-Valencia, España. <sup>8</sup>Fundació Hospital del 'Esperit Sant, Barcelona, España. <sup>9</sup>Instituto Mexicano de Salud Cardiovascular, México. <sup>10</sup>Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina. <sup>11</sup>Universidad de la Frontera, Chile. <sup>12</sup>Ministerio de Salud/ Municipal Health Office Campos do Jordão, Brasil. <sup>13</sup>Clínica Kennedy, Guayaquil, Ecuador. <sup>14</sup>Ministerio de Salud, Paraguay. <sup>15</sup>Clínica Olivos, Buenos Aires, Argentina. <sup>16</sup>Hospital de Alta Complejidad, Santa Cruz, Argentina. <sup>17</sup>Ministerio de Salud Pública, Cuba. <sup>18</sup>Universidad Médica de Holguín, Cuba. <sup>19</sup>Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Habana, Cuba. <sup>20</sup>Universidad de Guadalajara, México. <sup>21</sup>Instituto de Cardiología, Sanatorio Británico, Rosario, Argentina. <sup>22</sup>CARDIOGOLF Lima, Perú. <sup>23</sup>Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina. <sup>24</sup>The University of Mississippi Medical Center, USA. <sup>25</sup>Department of Cardiovascular Diseases, John Ochsner Heart and Vascular Institute, Ochsner Clinical School-the University of Queensland School of Medicine, USA. <sup>26</sup>Sanatorio

**Recibido:**

**Aprobado:**

**Correspondencia:**

Allende y Universidad Nacional de Córdoba, Argentina. <sup>27</sup>Public Health Foundation of India and Centre for Chronic Disease Control, Haryana, India. <sup>28</sup>Department of Medical Sciences, Uppsala University, and Uppsala Clinical Research Center, Uppsala, Sweden. <sup>29</sup>The Shanghai Institute of Hypertension, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai, China. <sup>30</sup>Department of Medicine. The University of Melbourne, Austin Health. Victoria, Australia. <sup>31</sup>South African Medical Research Council Unit on Hypertension and Cardiovascular Disease, Hypertension in Africa Research Team, North-West University, South Africa. <sup>32</sup>Research Institute, Fundación Oftalmológica de Santander and Medical School, Universidad de Santander, Colombia y Universidad Tecnológica Equinoccial, Facultad de Medicina Eugenio Espejo, Ecuador. <sup>33</sup>H.Moinhos de Vento Porto Alegre, Brasil. <sup>34</sup>Universidad de Valencia, España. <sup>35</sup>Division of Cardiovascular Medicine, State University of New York, Downstate College of Medicine, New York, USA. <sup>36</sup>Instituto de Medicina Traslacional, Trasplante y Bioingeniería. Universidad Favaloro-CONICET, Argentina. <sup>37</sup>Department of Noncommunicable Diseases and Mental Health, Pan American Health Organization. Washington, USA. <sup>38</sup>Population Health Research Institute, Hamilton Health Sciences and McMaster University, Hamilton, Canada and <sup>39</sup>Istituto Auxologico Italiano, Centro Interuniversitario di Fisiologia Clinica e Ipertensione, University of Milan, Italia.

## Resumen.

La hipertensión arterial es el principal factor de riesgo de la carga global de las enfermedades. Una pregunta en debate es si la hipertensión arterial grado 1 (140-159/90-99 mm Hg) con riesgo cardiovascular (RCV) total bajo (mortalidad cardiovascular <1% a los 10 años) a moderado (mortalidad cardiovascular >1% and <5% a los 10 años) debe ser tratada con agentes antihipertensivos. Un proceso de consulta virtual internacional fue realizado para resumir las opiniones de los expertos seleccionados. Después del análisis holístico de todos los elementos epidemiológicos, clínicos, psicosociales y de salud pública, este proceso de consulta llegó al siguiente consenso para adultos hipertensos <80 años de edad: 1) La interrogante de si el tratamiento farmacológico en la hipertensión grado 1 debe ser precedido por un periodo de algunas semanas o meses durante el cual solo se recomienden medidas sobre el estilo de vida no está basada en evidencia "directa" (sino en extrapolaciones). Este consenso recomienda reservar cierto periodo de tiempo para solo cambios en el estilo de vida, únicamente en los pacientes con hipertensión grado 1 "aislada" (hipertensión grado 1 no complicada con RCV total absoluto bajo, y sin otros factores de RCV mayores ni modificadores del riesgo). 2) El inicio del tratamiento antihipertensivo farmacológico en pacientes con hipertensión grado 1 y RCV total absoluto moderado no debe demorarse. 3) Los hombres  $\geq 55$  años y las mujeres  $\geq 60$  años con hipertensión grado 1 no complicada deben ser automáticamente clasificados dentro de la categoría de RCV total absoluto moderado, incluso en ausencia de otros factores de riesgo mayores y modificadores del riesgo. 4) Las estatinas deben tenerse en cuenta junto con la terapia antihipertensiva, independientemente de los valores de colesterol, en pacientes con hipertensión grado 1 y RCV total absoluto moderado.

## Introducción

La hipertensión arterial es el principal factor de riesgo de la carga global de las enfermedades cardiovasculares (ECV).<sup>1,2</sup> Un tópico polémico y no resuelto de la prevención cardiovascular es si la hipertensión grado I (140-159/90-99 mm Hg) con riesgo cardiovascular (RCV) total absoluto bajo a moderado debe tratarse usando medicamentos antihipertensivos.<sup>3-8</sup> En este consenso, el RCV se definió como sigue: bajo si mortalidad cardiovascular <1% en 10 años y moderado si mortalidad cardiovascular  $\geq 1\%$  y < 5% en 10 años de acuerdo con Systematic Coronary Risk Estimation (SCORE).<sup>9</sup>

La complejidad de responder a la interrogante señalada se debe principalmente a la falta de ensayos clínicos aleatorizados (ECA), que específicamente evalúen el tratamiento con medicamentos antihipertensivos vs placebo en subgrupos que se ajusten a las definiciones actuales de los grados de hipertensión y RCV total absoluto.<sup>9-11</sup> Además, deben ser considerados: 1) recientes resultados de meta-análisis<sup>12-14</sup> 2) la variabilidad de factores clínicos y psicosociales en sujetos con hipertensión grado 1 y RCV bajo-moderado, enfatiza la necesidad de un tratamiento farmacológico individualizado<sup>4</sup> y 3) las diferencias entre las recomendaciones de las guías clínicas y el actual tratamiento antihipertensivo en la práctica clínica.<sup>15</sup>

Aunque basar las guías clínicas exclusivamente en evidencias procedentes de ensayos clínicos pudiese considerarse lo ideal, la realidad es que las recomendaciones basadas en evidencias directas de ECA para cada situación clínica son escasas, y los datos incoherentes (e incluso divergentes) disponibles tienen que ser interpretados y extrapolados.<sup>16,17</sup> Así, muchos ensayos no reflejan adecuadamente la práctica.<sup>18</sup>

Las limitaciones de los ECA pueden ser las siguientes: 1) muestras relativamente pequeñas, 2) investigadores extremadamente seleccionados, 3) pacientes muy seleccionados, 4) uso de múltiples terapias antes de la aleatorización del tratamiento, 5) incapacidad para responder a todas las posibles interrogantes generadas en la

práctica médica, 6) duración relativamente corta del ensayo controlado (en la mayoría de los casos entre 3-6 años) debido a limitaciones prácticas el tiempo promedio real de seguimiento hasta el objetivo final suele ser la mitad del tiempo total para conseguir el resultado estadístico deseado, 7) extrapolación inadecuada de los resultados de un medicamento al resto de su grupo farmacológico, y 8) pobre representatividad de algunas subpoblaciones como los jóvenes, los ancianos y los no blancos.<sup>9,16-18</sup> Las recomendaciones de intervenciones a largo plazo están basadas en considerables extrapolaciones, a partir de datos obtenidos en periodos mucho más cortos que la esperanza de vida de la mayoría de los pacientes. El respaldo a que los beneficios medidos en los primeros años continuarán en periodos más largos de tiempo proviene de estudios observacionales de pocas décadas de duración. Como corolario, no existe criterio para la duración de tratamientos específicos durante diferentes periodos en la vida.<sup>9</sup> Por tanto, es necesario realizar un análisis holístico de todos los elementos epidemiológicos, clínicos, psicosociales y de salud pública para hacer conclusiones y tomar decisiones relevantes.

El objetivo de este artículo es presentar los resultados de un proceso de consulta internacional desarrollado por expertos seleccionados, para explorar las opiniones actuales, y facilitar el desarrollo de las futuras recomendaciones en las guías clínicas acerca de la siguiente pregunta.

#### **Pregunta guía del proceso de consulta:**

¿Debiera la hipertensión arterial grado 1 con RCV total absoluto de bajo a moderado ser tratada con medicamentos antihipertensivos?

#### **Metodología:**

La versión inicial de este artículo fue elaborada (por A.M.S.) basada en las últimas guías y documentos publicados por las principales sociedades internacionales de hipertensión arterial así como varios trabajos de interés para este proceso de consulta<sup>19-32</sup>. Esta versión fue enviada a 55 expertos seleccionados, algunos declinaron participar. Finalmente, en las siguientes fases tuvo lugar un análisis exhaustivo virtual entre 40 expertos internacionales del 16 de junio de 2016 al 14 de febrero de 2017. Esta revisión se actualizó periódicamente teniendo en cuenta las sugerencias de los expertos durante las diferentes etapas de la evaluación, hasta lograr el consenso.

Varios expertos fueron autores o revisores de las últimas Guías de la Sociedad Europea de Hipertensión (A.C., J.R., M.H.O., y A.Z.),<sup>19</sup> la Sociedad Latinoamericana de Hipertensión (P.L.J., R.S., A.B.M., J.P.C., F.L., A.R., and A.Z.),<sup>30</sup> las Sociedades Internacional/Americana de Hipertensión (A.R., M.W., J.W., and A.E.S.),<sup>21</sup> y del Grupo de Trabajo Conjunto sobre Prevención Cardiovascular de la Sociedad Europea de Cardiología y otras Sociedades sobre (J.R.).<sup>9</sup> Además, algunos expertos fueron autores de recientes declaraciones

de la Federación Mundial del Corazón (S.Y. and D.P.),<sup>27</sup> la Liga Mundial de Hipertensión (M.O.),<sup>29</sup> la Comisión Lancet sobre Hipertensión (M.O.H., P.L.J., A.E.S., and J.W.),<sup>24</sup> la Colaboración para el Tratamiento de Reducción de la Presión Arterial (J.S.),<sup>31</sup> y el Grupo de Trabajo de Terapia Combinada para las ECV (S.Y.)<sup>32</sup> entre otros. Los autores consideran que este documento pudiera evolucionar a medida que surja nueva información.

#### **Que está recomendado en las Guías Europeas?**

La Guía Europea del 2013 recomienda que se debe considerar la instauración del tratamiento farmacológico antihipertensivo en los pacientes con hipertensión de grado 1 con riesgo bajo moderado, cuando la presión arterial (PA) se mantiene en ese rango durante varias consultas o la PA ambulatoria esta elevada, tras un periodo razonable de implementación de cambios en el estilo de vida (clase IIa nivel B).<sup>19</sup> La misma recomendación es considerada como clase IIb y nivel B por la Guía Europea de Prevención Cardiovascular del 2016.<sup>9</sup>

La Guía Europea sugiere iniciar el control de la hipertensión solo con cambios en el estilo de vida durante algunas semanas en las siguientes categorías:<sup>19</sup>

1. Hipertensión grado I (140-159/90-99 mm Hg) y bajo RCV total absoluto o sin factores de riesgo adicionales (intentar cambios en el estilo de vida durante 3 a 6 meses).
2. Hipertensión grado I y RCV total absoluto moderado (con 1 o 2 factores de riesgo adicionales).
3. Hipertensión grado I y RCV total absoluto moderado a alto (con  $\geq 3$  factores de riesgo).

La disminución de la PA con medicamentos no debe demorarse si los pacientes tienen diabetes mellitus (DM), daño orgánico, enfermedad renal crónica grado  $\geq 3$ , ECV sintomática y/o hipertensión grado III (PA sistólica  $\geq 180$  mmHg y/o PA diastólica  $\geq 110$  mmHg).<sup>19</sup>

La Guía Europea de Prevención Cardiovascular plantea que las medidas en el estilo de vida (control del peso corporal, incremento de la actividad física, moderación en el consumo de alcohol, restricción del sodio en aquellos con alto consumo, e incrementar la ingestión de frutas y vegetales) están recomendadas en todos los pacientes con hipertensión (clase I, nivel A).<sup>9</sup>

La relación entre PA y morbi-mortalidad cardiovascular es modificada por la presencia de otros factores de riesgo.<sup>19,31</sup> La Guía Europea 2013 de hipertensión recomienda que las decisiones sobre la estrategia de tratamiento se basen en el RCV total absoluto inicial (clase I, nivel B).<sup>19</sup> También aconseja que en sujetos asintomáticos con hipertensión pero sin evidencia de ECV, enfermedad renal crónica, ni DM se recomienda la estratificación del RCV utilizando el modelo SCORE como requerimiento mínimo (clase I, nivel B).<sup>18</sup> En tanto, la Guía Europea 2016 de prevención cardiovascular considera que la valoración sistemática del RCV total absoluto en individuos con hipertensión, como clase I y nivel C.<sup>9</sup>

## Elementos que favorecen el uso precoz de medicamentos antihipertensivos en la hipertensión grado 1 con RCV total absoluto bajo a moderado

El proceso de consulta identificó múltiples elementos a favor del inicio temprano del tratamiento farmacológico antihipertensivo. Estos factores pueden ser divididos en las siguientes 4 categorías (tabla 1):

### *Relacionados con el estilo de vida y el comportamiento*

1. Evitar perder oportunidades potenciales en la prevención primaria de las ECV, porque es bien conocido que luego del diagnóstico de hipertensión una proporción de pacientes no asisten a la siguiente consulta programada; por tanto su PA permanece sin control.

**Tabla 1.** Principales elementos que favorecen el uso precoz de medicamentos en adultos <80 años con hipertensión grado 1 y RCV bajo-moderado

#### Relacionados con el estilo de vida y el comportamiento

- Evitar perder oportunidades en la prevención primaria de las ECV.
- La adherencia a cambios en el estilo de vida es menor que al tratamiento farmacológico.
- Los cambios en el estilo de vida no parecen ser asequibles, ni efectivos a largo plazo.
- La terapia no farmacológica es generalmente insuficiente para alcanzar los objetivos de PA

#### Relacionados con el RCV total

- Las predicciones usando los modelos de RCV tienen limitaciones.
- Retrasar la terapia farmacológica incrementa el RCV total.
- Dos tercios de los eventos cardiovasculares ocurren en sujetos con RCV total absoluto bajo-moderado
- Es escasa la evidencia del rol del RCV total en la toma de decisiones terapéuticas
- Los individuos con factores de RCV a edades tempranas tienden a permanecer en rangos proporcionales de riesgo.
- Hipertensión grado 1 con RCV total absoluto bajo-moderado no es una condición benigna.
- La mayoría de los médicos nunca o casi nunca usan los modelos de RCV total.
- La valoración del RCV relativo puede ser un modificador del riesgo clave en adultos jóvenes hipertensos, pero no existe actualmente consenso en los umbrales del RCV relativo.

#### Relacionados con el manejo médico

- La mayoría de los hipertensos requieren 2 o más medicamentos para lograr el control de la PA.
- El tratamiento tiene que ser personalizado, optimizando la eficacia y la tolerabilidad.
- El tratamiento precoz puede minimizar los fallos del tratamiento tardío.
- Los algoritmos tradicionales frecuentemente fallan en el control deseado de la hipertensión, particularmente en los menores de 75 años.
- Las estrategias para usar precozmente el tratamiento farmacológico antihipertensivo en el curso de la hipertensión grado 1 con RCV total absoluto bajo-moderado, podrían tener un importante efecto en la prevención de las ECV y contrarrestar la inercia médica.
- La evidencia extrapolada de meta-análisis y ensayos clínicos recientes pueden favorecer una postura agresiva.
- El tratamiento farmacológico antihipertensivo puede ser la más efectiva intervención preventiva cardiovascular.
- Existen importantes barreras en la detección de hipertensión secundaria, daños de órganos diana, y comorbilidades, principalmente en comunidades y/o individuos con bajos recursos.

#### Relacionados con las políticas socioeconómicas y de salud pública

- La disponibilidad y asequibilidad de los estilos de vida saludables pueden ser un obstáculo mayor que el tratamiento farmacológico.
- El análisis económico y social del tratamiento farmacológico en adultos jóvenes requiere del cálculo de la relación de años de vida ganados/años de vida potencialmente perdidos.

2. Las modificaciones en el estilo de vida pueden ser equivalentes a la monoterapia medicamentosa pero su mayor inconveniente es la poca adherencia a largo plazo.<sup>19,33</sup> En la práctica clínica, la adherencia a los cambios en el estilo de vida es menor que la adherencia al tratamiento farmacológico. Basados en datos de la prevención secundaria, EUROASPIRE III ("*European Action on Secondary and Primary Prevention through Intervention to Reduce Events*") reportó que los objetivos en el peso corporal y la actividad física se alcanzaron en el 18 y 34 % de los pacientes respectivamente, durante el periodo 2006-2013.<sup>19,34</sup> El grado de actividad física es frecuentemente reportado por los propios pacientes, y es mayor el obtenido por métodos objetivos de valoración.<sup>35</sup> Además, al año del infarto agudo de miocardio, aproximadamente el 50% de los hipertensos permanecieron adheridos al tratamiento farmacológico.<sup>19</sup> EUROASPIRE IV mostró algunas mejoras en el uso de las recomendaciones farmacológicas (aspirina, estatinas y beta-bloqueadores), pero la adherencia al estilo de vida saludable siguió siendo muy baja (aproximadamente la mitad de los participantes que fumaban en el momento de su primer evento coronario se mantenía fumando y solo el 40% alcanzó el nivel de actividad física recomendado de al menos 20 minutos una o más veces a la semana).<sup>9,36</sup>

En general, existe una tendencia global favorable en el control de la dislipidemia y la hipertensión, atribuido en gran parte a mejoras en el tratamiento farmacológico. Sin embargo, al mismo tiempo, ha existido un aumento en la prevalencia de la obesidad y la DM, dos factores de riesgo muy relacionados con los estilos de vida no saludables.<sup>9,37</sup> La evidencia sugiere que el impacto en la morbilidad y mortalidad poblacional del incremento de la obesidad y la DM es contrarrestado por las mejoras en otros factores de riesgo.

3) La adherencia a los cambios en el estilo de vida no parece ser asequible, viable o efectiva por períodos prolongados de tiempo, y esto no mejora significativamente luego del diagnóstico de hipertensión.<sup>38-40</sup>

4) La terapia no farmacológica es generalmente insuficiente para alcanzar los objetivos de PA.<sup>41</sup>

#### Relacionados con el RCV total

5) Los modelos de RCV tienen limitaciones.<sup>42-44</sup> Entre estas, los rangos de especificidad de los modelos de riesgo están entre 84,5 y 99,3%, pero los rangos del valor predictivo positivo son 9,5 y 17,1% y la sensibilidad entre 3,6 y 53,4%.<sup>42-44</sup> Además, las diferencias entre los niveles de riesgo observado y esperado pueden ser significativas en algunos percentiles de riesgo<sup>45</sup> y sobre todo si se usan scores no validados para la población que se analiza.<sup>46-48</sup> Un ejemplo, es la significativa diferencia entre el promedio de riesgo esperado para una muestra de sujetos coreanos, con la función de Framingham (7.65%) y con el modelo local de "Corea Score" (1.67%).<sup>48</sup> La re-calibración de Framingham score para la población española demostró que los niveles de

RCV total absoluto deben ser diferentes en España.<sup>47</sup> El valor predictivo de los modelos de RCV es afectado por la presencia de factores que usualmente no son incluidos en los modelos de RCV como son el sedentarismo, la obesidad, el bajo estatus socioeconómico y otros factores psicosociales, la pre-DM, la historia familiar de ECV prematura, los triglicéridos, el fibrinógeno, la apolipoproteína B, la lipoproteína(a) y la proteína C reactiva de alta sensibilidad.<sup>9</sup>

Además, es importante señalar que no existen tablas validadas en la mayoría de los países con bajos y medianos ingresos, donde ocurren más de tres cuartos de las muertes por ECV. Cuando son aplicados modelos no recalibrados, ha habido poca concordancia entre los scores, lo cual genera incertidumbre acerca de su utilidad para las intervenciones clínicas.<sup>49</sup> Algunos de los modelos predictivos cualitativos de RCV para el manejo de la hipertensión, no están basados en estudios de cohortes; por consiguiente su capacidad predictiva puede estar limitada. Este es el caso de los modelos promovidos por la Organización Mundial de Salud y la Organización Panamericana de Salud,<sup>50</sup> la Guía Europea de Hipertensión,<sup>19</sup> y la Guía de la Sociedad Latinoamericana de Hipertensión.<sup>30</sup> La relación continua entre los principales factores de riesgo y las ECV favorece el uso de modelos predictivos de riesgo cuantitativos como SCORE y Framingham.<sup>51</sup>

Otra controversia sin resolver asociada a los modelos de RCV es el objetivo de la predicción, una variable importante que ha sido definida en ocasiones de manera diferente. Este es el caso, por ejemplo, con la mortalidad cardiovascular total (*SCORE<sup>2</sup>*) o la morbi-mortalidad por cardiopatía isquémica (*Framingham<sup>10</sup>* or *Pooled Cohort Equations<sup>28</sup>*). Recientemente, se realizó un intento por calcular la razón entre los eventos cardiovasculares mayores y las muertes cardiovasculares, utilizando datos de los grupos controles de los ensayos clínicos con antihipertensivos.<sup>52</sup> Se observó que la razón disminuyó con el incremento de la tasa de muertes cardiovasculares; de tal forma que para predecir la probabilidad de eventos cardiovasculares mayores, la mortalidad cardiovascular debe ser multiplicada aproximadamente por 4 en individuos con mortalidad cardiovascular por debajo del 5 % en 10 años, por 3 cuando la mortalidad cardiovascular está entre 5% y 10% y por aproximadamente 2 cuando la mortalidad cardiovascular es mayor del 10%.<sup>52</sup> Estos datos indican que la tasa de mortalidad puede ser un indicador impreciso de morbilidad, particularmente en pacientes hipertensos jóvenes con bajo RCV.<sup>52-56</sup>

#### 5.1 Modificadores de riesgo

La presencia de modificadores del riesgo puede mover el RCV total absoluto calculado al alza, la ausencia de estos modificadores debería guiar a bajar el riesgo individual estimado.<sup>9</sup>

Existe concordancia entre las declaraciones del Colegio Americano de Cardiología, la Asociación Americana del

Corazon<sup>28</sup> y la Sociedad Europea de Cardiología<sup>9</sup> acerca de del uso de los siguientes modificadores de riesgo: a) historia familiar de ECV prematura, b) score de calcio coronario  $\geq 300$  unidades Agatston o  $\geq 75$  percentil para la edad, c) placas ateroscleróticas determinadas por imagen carotídea, d) índice de PA tobillo-brazo  $< 0.9$  y e) proteína C reactiva de alta sensibilidad  $\geq 2$  mg/L.<sup>9,28</sup> Sin embargo, no existe consenso acerca de otros importantes modificadores del riesgo, tales como los factores psicosociales,<sup>9</sup> frecuencia cardiaca ( $> 90$  latidos/minuto es frecuentemente un indicador práctico de la activación adrenérgica neurohumoral y del incremento del RCV),<sup>9,57-59</sup> el riesgo ergo-antropométrico,<sup>60-63</sup> el RCV total relativo (ver sección 12.3),<sup>64,65</sup> la rigidez arterial,<sup>9,19,66-68</sup> el subtipo de hipertensión arterial,<sup>69,70</sup> la PA ambulatoria,<sup>9,71,72</sup> el síndrome de apnea obstructiva del sueño<sup>9</sup> entre otros.

## 5.2 Definición de hipertensión grado 1 "aislada"

Para una apropiada estratificación del RCV puede ser útil definir la hipertensión grado 1 "aislada" como los pacientes con hipertensión grado 1 no complicada, bajo RCV total (absoluto y relativo) y sin otros factores de riesgo mayores, ni modificadores de riesgo asociados.

6. Retrasar la terapia farmacológica incrementa el RCV total, el cual luego no es totalmente reversible con el tratamiento en muchas ocasiones.<sup>19</sup>

7. Los niveles de la PA durante las edades medias están directamente relacionados con el RCV en etapas posteriores.<sup>73</sup>

8. Luego de la publicación de la Guía Europea de Hipertensión,<sup>19</sup> un amplio meta-análisis de pacientes con hipertensión grado 1 reportó que la disminución de la PA provocó una reducción significativa del riesgo de ictus, eventos cardiovasculares mayores y mortalidad general.<sup>12</sup> Las limitaciones de este meta-análisis incluyen: una considerable proporción de individuos tenían tratamiento antihipertensivo al inicio del estudio, alta prevalencia de participantes con diabéticos, y un alto riesgo de mortalidad cardiovascular de 6,2% a los 10 años (por encima del umbral superior (5%) del RCV total moderado según el modelo SCORE).<sup>4,6</sup>

Otro reciente meta-análisis identificó los ECA en los cuales la media de la PA no tratada estaba dentro del rango de la hipertensión grado 1, y encontró que en la hipertensión grado 1 con RCV total absoluto bajo-moderado aproximadamente 21 ictus, 34 eventos cardiovasculares mayores y 19 muertes pueden ser prevenidos por cada 1000 pacientes tratados en 5 años (el número de pacientes necesario a tratar en 5 años para prevenir un ictus, un evento cardiovascular mayor y una muerte fue de 47, 34 y 19 respectivamente).<sup>13</sup> Los resultados de este meta-análisis proporcionan el mayor nivel de evidencia en las recomendaciones de la hipertensión grado 1 con RCV moderado.<sup>13</sup> En este meta-análisis la tasa de mortalidad cardiovascular del grupo control fue 4.5% en 10 años,<sup>13</sup> la cual está en la categoría de RCV moderado, pero por encima del rango de bajo riesgo ( $< 1\%$ ).

Además, el uso de los valores medios de PA para definir a la hipertensión grado 1, no excluye que fuera incluida una minoría de pacientes con hipertensión grado 2, aunque el número de estos pacientes debió ser pequeño porque el promedio de PA fue cercano al valor medio del rango de hipertensión grado 1.<sup>13</sup>

9. El ensayo clínico Heart Outcomes Prevention Evaluation-3 mostró que en participantes con al menos un RCV total absoluto moderado (hombres  $\geq 55$  y mujeres  $\geq 65$  años con  $\geq 1$  RCV pero sin evidencia de ECV), que estaban en el subgrupo del tercio superior de la PA sistólica ( $> 143.5$  mm Hg) y recibieron tratamiento activo (hidroclorotiazida 12.5 mg y candesartan 16 mg), tuvieron una tasa significativamente menor de eventos cardiovasculares que aquellos en el grupo placebo.<sup>74</sup> La combinación de estas terapias antihipertensivas con rosuvastatina (10 mg/día) se asoció con la mayor reducción del RCV (40%) comparado con el doble placebo.<sup>75</sup> Los beneficios asociados con esta combinación se observaron en todos los siguientes tertiles de lipoproteínas de baja densidad (LDL): i) LDL  $\leq 112.3$  mg/dl (media=89.1), ii) LDL 112.4-141.7 mg/dl (media=126.8) y iii) LDL  $> 141.7$  mg/dl (media=166.7).<sup>75</sup> Por tanto, un enfoque detallado y holístico debería enfatizar en reducir al máximo posible el RCV. La adición de estatinas a la terapia antihipertensiva proporciona un gran beneficio en pacientes con hipertensión grado 1 y RCV moderado.<sup>75-79</sup> Se debe resaltar que las guías del Colegio Americano de Cardiología/la Asociación Americana del Corazón y el Instituto Nacional para la Salud y el Cuidado de Excelencia se centran en la actualidad en el riesgo individual de eventos vasculares más que de manera aislada en los niveles de LDL colesterol.<sup>11,76</sup> Heart Outcomes Prevention Evaluation-3 también apoya el uso de bajas dosis de combinaciones de medicamentos antihipertensivos en hipertensos grado 1 con RCV absoluto moderado.<sup>74</sup>

10. Dos tercios del total de los eventos cardiovasculares ocurren en sujetos con RCV absoluto bajo-moderado, y esta proporción puede ser mayor en mujeres (tres cuartos). Mientras, un tercio del total de eventos cardiovasculares ocurren en sujetos con bajo RCV, con notables diferencias de acuerdo al sexo (1/4 y 1/2 en hombres y mujeres respectivamente).<sup>45,46</sup>

11. Los clínicos frecuentemente requieren de los umbrales de RCV para decidir las intervenciones, pero esto es en cierto sentido arbitrario, porque el RCV total es realmente un continuo, y no existe un punto a partir del cual, por ejemplo, el medicamento es automáticamente necesario, ni por debajo en el cual no sea útil recomendar cambios en el estilo de vida.<sup>9,19,80,81</sup>

12. La edad tiene ampliamente la mayor influencia en el cálculo del RCV total absoluto.<sup>9,19</sup>

12.1 Todas las calculadoras de RCV total absoluto muestran que los ancianos sin factores de riesgo tienen aun así un RCV moderado-alto. Al contrario, las calculadoras muestran que las personas  $< 50$  años tienen un

RCV bajo, independiente de la presencia de factores de riesgo. Sin embargo, algunos individuos jóvenes tienen un RCV total relativo muy alto comparados con los de su misma edad y podrían tener un alto RCV de por vida; además desarrollar a edades más tempranas una ECV e incluso prematuramente sufrir eventos de ECV fatales o no fatales.<sup>9,19</sup> Por estas razones, mejorar la estratificación del RCV en los hipertensos jóvenes es un importante desafío de la medicina preventiva.

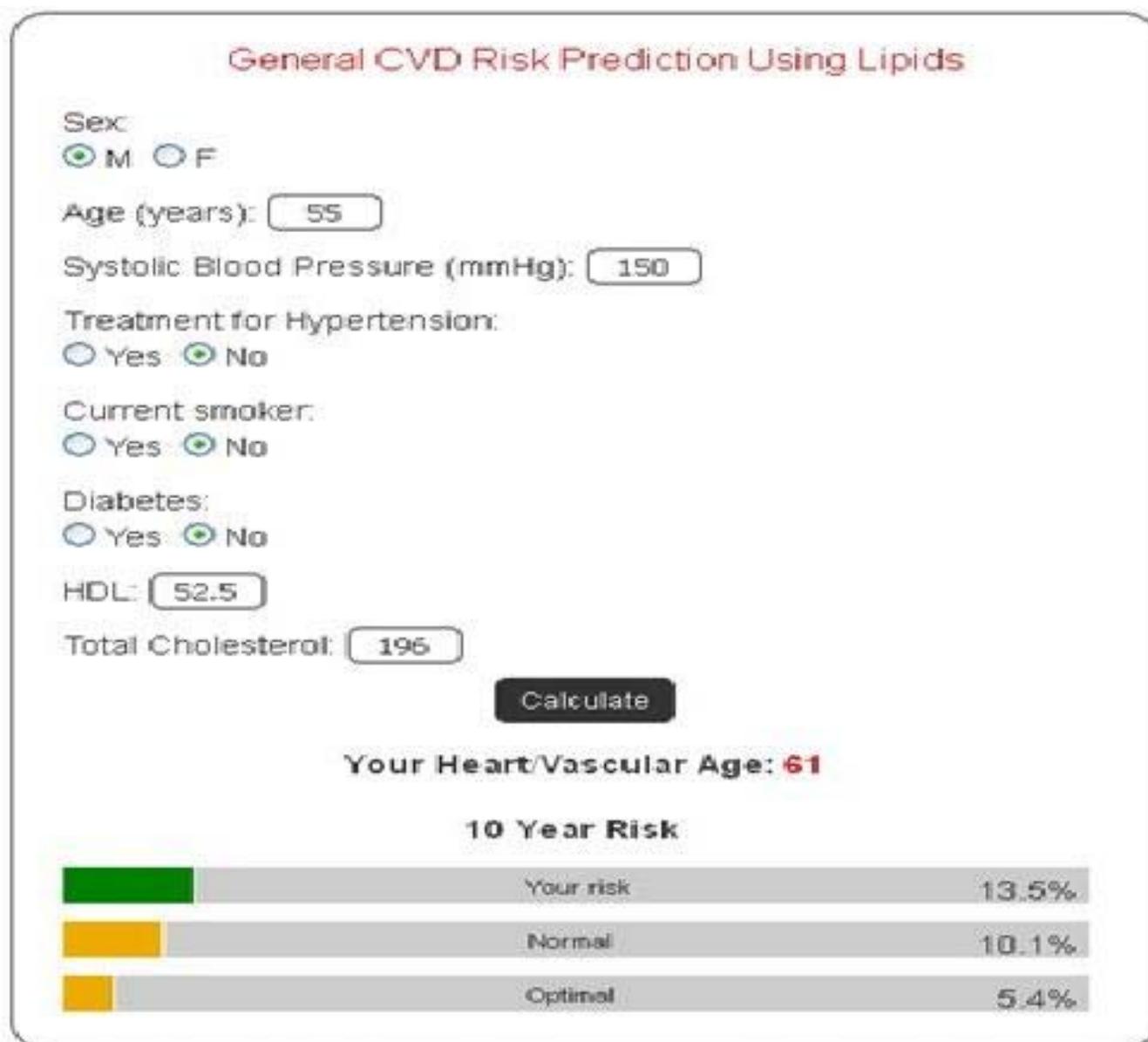
12.2 La edad es un marcador poblacional e individual de RCV:

En este contexto, la edad de 55 años parece ser un punto de corte práctico y significativo:

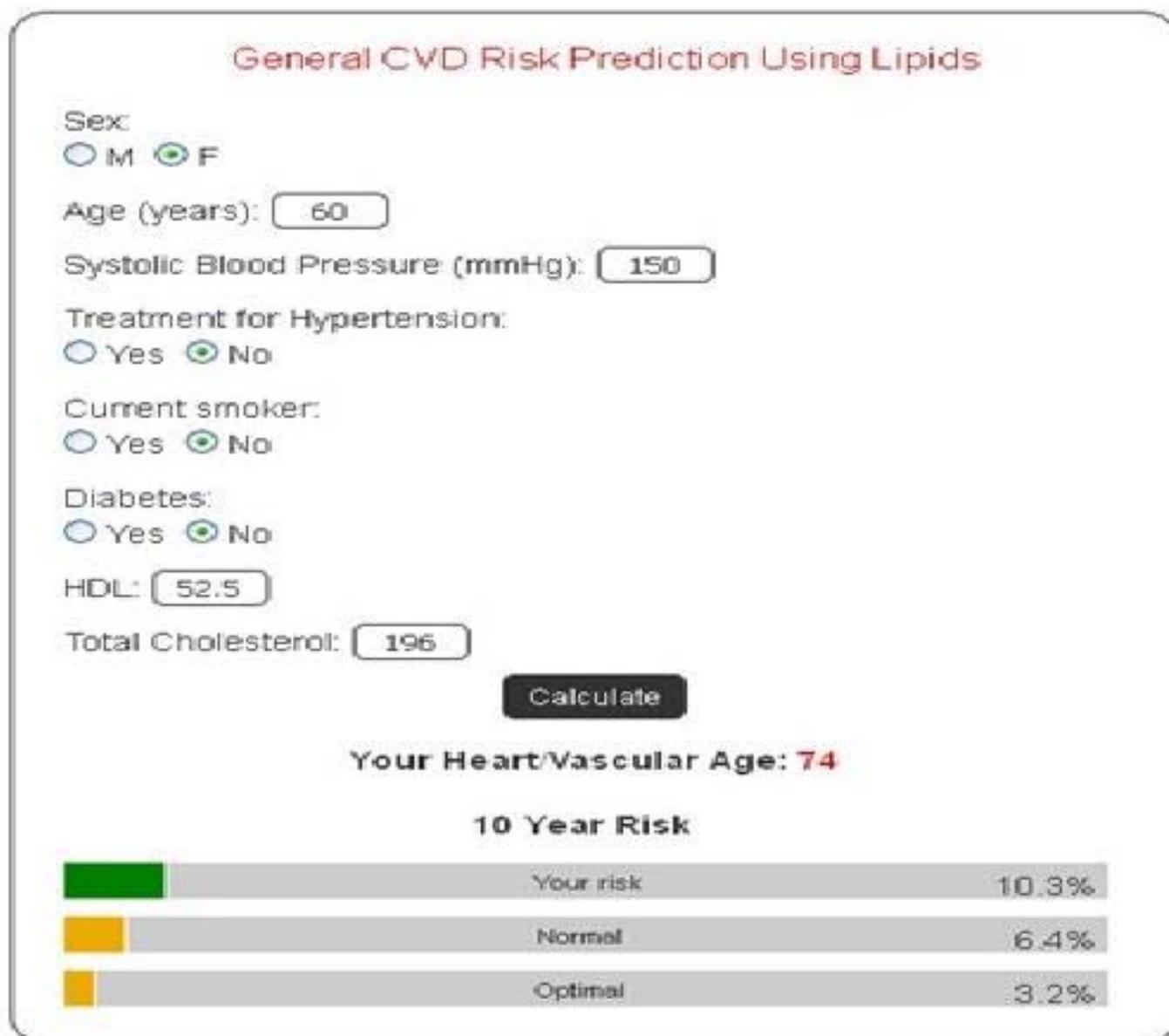
1.El riesgo de por vida de hipertensión es aproximadamente del 90% para hombres y mujeres que eran normotensos a los 55 o 65 años y además sobreviven hasta los 80-85 años.<sup>41</sup>

2.Entre las personas sin enfermedad, la variable que mejor estratifica es la edad, pues más del 90% de las muertes por cardiopatía isquémica o ictus ocurre en personas  $\geq 55$  años.<sup>80</sup>

3.Hombres  $\geq 55$  años y mujeres  $\geq 60$  años con hipertensión grado 1 no complicada frecuentemente tienen un RCV total absoluto moderado incluso en ausencia de otros factores de RCV. (Figuras 1 y 2)



**Figura 1.** RCV total absoluto (13.5%) a los 10 años y edad vascular (61 años) de hipertenso grado 1, masculino de 55 años de edad, no fumador, no diabético y con niveles lipídicos cercanos a la media poblacional de los Estados Unidos.<sup>22</sup> (Utilizando la calculadora online de Framingham disponible en <https://www.framinghamheartstudy.org/risk-functions/cardiovascular-disease/10-year-risk.php>.)



**Figura 2.** RCV total absoluto (10.3%) a los 10 años y edad vascular (74 años) de hipertenso grado 1, mujer de 60 años de edad, no fumadora, no diabética y con niveles lipídicos cercanos a la media poblacional de los Estados Unidos.<sup>82</sup>

### 12.3 RCV total relativo

Uno de los más importantes elementos para la estratificación de los sujetos con hipertensión grado 1 con RCV total absoluto bajo es el RCV total relativo (tradicionalmente definido como el cociente entre el riesgo absoluto del individuo y el promedio del RCV absoluto poblacional basal -o del grupo de bajo riesgo de su mismo sexo y grupo etario).<sup>64,65</sup> Nuevas variantes del RCV relativo son 1) la edad vascular o edad de riesgo,<sup>9,83,84</sup> 2) percentiles de RCV total de acuerdo a edad y sexo,<sup>83</sup> y 3) el enfoque de riesgo a largo plazo (de por vida)<sup>28</sup>. No existe consenso acerca de los umbrales de bajo, moderado o alto RCV total relativo.

El riesgo relativo (usando el concepto tradicional) y la edad vascular de los sujetos representados en los Gráficos 1 y 2 son 2.5 y 61 años y 3.2 y 74 años respectivamente, en cada caso.

Las ventajas del uso del RCV total relativo son:<sup>9,19,64,65,83</sup> es independiente de los objetivos de la predicción (síndrome coronario agudo o mortalidad cardiovascular), puede ser usado en cualquier población independientemente del RCV basal (evitando la necesidad de recalibración), y reduce o elimina la influencia de la edad en el RCV total.

Esta herramienta puede ser usada para mejorar la adherencia, mejor comunicación del riesgo y guiar las

decisiones del tratamiento farmacológico antihipertensivo. No obstante, las guías no recomiendan el uso de ninguna variante del RCV relativo para tomar decisiones sobre el tratamiento.<sup>9,11,19,28</sup>

### 12.3.1 Alternativas al RCV total relativo

El riesgo relativo según edad y sexo ha sido valorado a partir de otros parámetros. Entre ellos están las tablas con percentiles del índice de calcio coronario de acuerdo a la edad y el sexo.<sup>85,86</sup> Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis reportó que el RCV de la categoría de > 90 percentil de calcio score (según edad y sexo) es el doble que el calcio score absoluto > 400 unidades Agatston (18.9 vs 9.94 respectivamente).<sup>85</sup>

13. Los individuos con factores de RCV a edades tempranas tienden a permanecer en rangos proporcionales de riesgo.<sup>86,87</sup>

14. Los estudios de simulación sugieren que las estrategias de manejo de la PA basadas en el RCV son más costo-efectivas que las estrategias de control de la PA basadas únicamente en los números de la PA,<sup>9,28,42,89,90</sup> pero la evidencia directa del papel del RCV total en las decisiones terapéuticas es escasa<sup>9,91</sup> y la mejor manera de reducir el RCV total es el control de cada factor de riesgo.

15. La hipertensión grado 1 con RCV total absoluto bajo no es una condición benigna.<sup>19</sup> Incluso en niños y adolescentes esta combinación se asocia con un aumento del RCV, que es reversible con el tratamiento.<sup>92</sup> La hipertensión de grado 1 se asocia con alteraciones de la distensibilidad arterial que mejoran con el tratamiento farmacológico.<sup>93</sup>

16. Si el éxito de la reducción de la PA es medido no solo por la reducción absoluta de los eventos cardiovasculares, sino también por el nivel absoluto de los fracasos del tratamiento (riesgo residual),<sup>14</sup> no es de sorprender que el mayor éxito de la reducción de la PA realmente se alcance en los pacientes con RCV bajo-moderado. Dirigir el tratamiento antihipertensivo sólo aquellos con el mayor RCV parece inapropiado porque la reducción en el número de pacientes necesario a tratar para obtener un beneficio es contrarrestado con un aumento dramático del número de pacientes en los que la reducción de PA no previene los eventos cardiovasculares fatales y no fatales.<sup>14</sup>

17. Existen lagunas en el conocimiento acerca de la efectividad predictiva a corto y largo plazo de los modelos de RCV total de acuerdo a raza, etnia, edad y sexo.<sup>28</sup>

18. Muchos médicos raramente o nunca usan los modelos de RCV total. Sin embargo, todas las guías de práctica clínica recomiendan la valoración del RCV global antes de tomar la decisión médica pertinente. Por lo tanto, además de las lagunas en el conocimiento hay un déficit en la utilización de los modelos de RCV. Una posible solución, aún no probada, es la inclusión rutinaria del RCV en los registros médicos.<sup>94,95</sup>

### Relacionado con el manejo médico

19. Los ECA demuestran que la mayoría de los pacientes hipertensos requieren 2 o más fármacos para lograr el control de la PA.<sup>19, 41</sup>

20. Un gran número de medicamentos antihipertensivos están disponibles, y el tratamiento puede personalizarse para optimizar tanto la eficacia como la tolerabilidad.<sup>19</sup>

21. El uso de algoritmos tradicionales a menudo fallan en el control deseado de la hipertensión,<sup>18</sup> particularmente en aquellos menores de 75 años de edad.<sup>96,97</sup>

22. Las estrategias para utilizar tempranamente los tratamientos farmacológicos antihipertensivos en el curso de la hipertensión grado 1 con RCV total absoluto bajo-moderado podría tener un gran impacto en la prevención cardiovascular y contrarrestar la inercia médica.<sup>98</sup> La inercia médica es considerada una de las principales causas del bajo control de la PA en la práctica antihipertensiva moderna, principalmente en los adultos jóvenes con hipertensión grado 1.<sup>18,99,100</sup> A menudo, es difícil discernir si el déficit del control de la PA es debido al tratamiento insuficiente o a la mala adherencia del paciente.

23. La intensidad y calidad del tratamiento farmacológico antihipertensivo es uno de los elementos claves para lograr mejoras significativas en el control de la hipertensión, así como la reducción de la mortalidad por ECV.<sup>101,102</sup>

24. Aunque Systolic Blood Pressure Intervention Trial<sup>103</sup> no proporciona información directa sobre el nivel de PA, en el que debe iniciarse el tratamiento farmacológico (el 90% de los pacientes estaban con tratamiento antihipertensivo al inicio del estudio). La demostración de beneficios cardiovasculares en el subgrupo de pacientes con hipertensión no complicada y RCV total moderado<sup>103</sup> puede utilizarse como evidencia indirecta a favor del tratamiento en la hipertensión grado 1.

25. La hipertensión es el principal factor de riesgo de muerte en el mundo;<sup>104</sup> mientras que el tratamiento farmacológico antihipertensivo puede ser la más eficaz de las intervenciones preventivas cardiovasculares (tanto en prevención primaria y secundaria).<sup>105,106</sup> Por ejemplo, en Canadá, el aumento del uso del tratamiento farmacológico del 35% al 80% estuvo acompañado de mejoras significativas en el control de la hipertensión (13% a 68%).<sup>102</sup>

26. La evaluación inicial de un paciente con hipertensión debería descartar la hipertensión secundaria, el daño en órganos diana y las comorbilidades.<sup>19</sup> Pero este requisito puede ser difícil de alcanzar en las comunidades y / o individuos con recursos limitados. Las principales investigaciones de rutina de laboratorio como la química sanguínea (hemoglobina, hematocrito, glucosa en ayunas, colesterol, ácido úrico, creatinina, potasio y sodio), las pruebas de orina (clase I y nivel B) y el electrocardio-

grama (clase I y nivel B) en hipertensos grado 1 asintomáticos no están siempre disponibles.<sup>19</sup> Por lo tanto, a menudo es imposible saber si los pacientes ya tienen en realidad daño en órganos diana cardiovascular, u otro riesgo concomitante.

#### Relacionado con las políticas socioeconómicas y de salud pública

27. Una proporción de pacientes hipertensos con bajos ingresos ni siquiera tienen los recursos para intentar cambios favorables en el estilo de vida.<sup>22</sup> El consumo de frutas y hortalizas es insuficiente en todo el mundo, particularmente en los países de bajos ingresos o en las personas menos prósperas de los países de altos ingresos, y puede ser atribuido a limitaciones con la disponibilidad y la asequibilidad.<sup>38</sup>

28. Muchos fármacos antihipertensivos están fuera de patentes y son genéricos, por tanto, son asequibles y tienen aceptable relación de costo-beneficio en los países con ingresos altos.<sup>19</sup> Incluso los medicamentos genéricos que son de bajo costo en los países de altos ingresos, pueden ser relativamente caros (comparando los ingresos) en los países con ingresos bajos-medios, a menos que sean subvencionados o proporcionados gratuitamente por los gobiernos.<sup>107</sup>

29. La disponibilidad y asequibilidad de los estilos de vida saludables podría ser un obstáculo más importante que el tratamiento farmacológico en los pacientes hipertensos, aunque se necesitan mejoras en todos los niveles.<sup>38,108</sup>

30. El número necesario a tratar es una representación concisa y epidemiológicamente útil del efecto de una intervención a corto plazo, pero el análisis económico y social del tratamiento farmacológico en adultos jóvenes requiere de una evaluación diferente, como es la razón de años de vida ganados/años de vida potencialmente perdidos.<sup>109,110</sup> Además, la cuantificación de la morbilidad y las mejoras de la calidad de vida siguen siendo inexactas, con lo que las estimaciones del tiempo de vida libre de enfermedad son más arte que ciencia.<sup>109,110</sup>

31. La estrategia de prevención primaria a nivel poblacional busca reducir la exposición a un factor de riesgo altamente prevalente.<sup>111</sup> El efecto de las actuales estrategias poblacionales para la reducción de la PA han disminuido muy poco la media poblacional de la PA sistólica y la prevalencia de la hipertensión.<sup>111</sup> La Guía Europea de Prevención de las ECV plantea que falta más evidencia científica que demuestre el impacto de la alimentación y las políticas nutricionales en el consumo de alimentos y la salud cardiovascular.<sup>9</sup> Tampoco hay suficientes estudios sobre la relación coste-eficacia que tiene el impacto de las diferentes políticas.<sup>9</sup>

#### **Consideraciones finales**

1. Las intervenciones individuales<sup>19</sup> y poblacionales<sup>112,113</sup> no son estrategias opuestas, sino sinérgicas. El manejo de la hipertensión debe tener siempre en cuenta el

equilibrio entre los enfoques clínicos y de salud pública, cuestión particularmente relevante en los países de bajos-medios ingresos.<sup>24,26,27,114</sup> La perspectiva de costos es un componente crítico de este equilibrio, ya que los gobiernos y los individuos necesitan priorizar cómo gastar mejor sus limitados recursos.<sup>9,24,26,27</sup>

2. Esta consulta, adecuadamente alineada con el actual contexto mundial de la prevención cardiovascular, se produce en un momento único en la filosofía y el enfoque del manejo de la hipertensión.<sup>9,24,26,27,115-118</sup> De hecho, varios socios relevantes dirigidos por la Organización Mundial de la Salud lanzaron una iniciativa para mejorar la salud cardiovascular llamada HEARTS.<sup>24</sup> El paquete técnico de HEARTS abarca seis elementos: estilo de vida saludable (asesoramiento sobre los factores de RCV y el autocuidado), protocolos de tratamiento basados en la evidencia (protocolos simples y estandarizados), acceso a medicamentos y tecnologías esenciales (un grupo de medicamentos asequibles y tecnologías básicas), manejo basado en el riesgo (valoración del RCV total, tratamiento e interconsultas especializadas), cuidado en equipo y tareas compartidas (atención centrada en el paciente mediante un enfoque en equipo y con participación comunitaria) y sistemas para la monitorización (del paciente y del programa de monitorización y evaluación).<sup>24</sup> Esta iniciativa global está promoviendo un conjunto de importantes y necesarios cambios en los sistemas de salud relacionados con la atención médica para lograr mejoras en el control de la hipertensión. Por tanto, nuestra consulta, se alinea adecuadamente con este nuevo enfoque del manejo de la hipertensión, y puede allanar el camino para desarrollar novedades en las próximas recomendaciones clínicas. Nuestro objetivo alcanzable es un algoritmo práctico y estandarizado para elevar la calidad del cuidado médico de los pacientes con hipertensión y, por lo tanto, mejorar su control y pronóstico.<sup>24,26,27</sup>

#### **Conclusiones claves**

Este proceso de consulta alcanzó el siguiente consenso en adultos hipertensos < 80 años (Tabla 2).

- 1) La interrogante de si el tratamiento medicamentoso en la hipertensión grado 1 debe ser precedido por un periodo de algunas semanas o meses durante el cual solo se recomienden medidas sobre el estilo de vida no está basada en evidencia "directa" (sino en extrapolaciones). Este consenso recomienda reservar cierto periodo de tiempo para solo cambios en el estilo de vida en los pacientes con hipertensión grado 1 "aislada" (hipertensión grado 1 no complicada con RCV total absoluto bajo, y sin otros factores de RCV mayores ni modificadores del riesgo).
- 2) El inicio del tratamiento antihipertensivo medicamentoso en pacientes con hipertensión grado 1 y RCV absoluto moderado no debe demorarse.<sup>13,74</sup>
- 3) Los hombres  $\geq 55$  años y las mujeres  $\geq 60$  años con hipertensión grado 1 no complicada deben ser automá-

**Tabla 2.** Manejo de la hipertensión de grado 1 (recientemente diagnosticada) con RCV total absoluto bajo-moderado en adultos < 80 años

| PA de consulta $\geq$ 140/90 mmHg (o el equivalente en la monitorización de la PA ambulatoria) +  |   |
|---|---|
| No hipertensión grado 1 "aislada"   | Hipertensión grado 1 "aislada" ++   |
| 1. En pacientes con RCV total absoluto moderado o en hombres $\geq$ 55 años (mujeres $\geq$ 60 años), prescribir simultáneamente tratamiento no farmacológico y farmacológico.<br>2. La decisión debe ser individualizada en otros subgrupos. | Promoción de cambios positivos en el estilo de vida durante 3-6 meses mientras se monitorea la PA y el RCV total. |
| + Antes de iniciar el tratamiento antihipertensivo, la mayoría de los pacientes deberían tener un monitoreo de la PA fuera de la consulta para confirmar el diagnóstico de hipertensión. ++Ver secciones 5.1 y 5.2                            |   |

ticamente clasificados dentro de la categoría de RCV total absoluto moderado, incluso en ausencia de otros factores de riesgo mayores y modificadores del riesgo.

4) Las estatinas deben tenerse en cuenta junto con la terapia antihipertensiva, independientemente de los valores de colesterol, en pacientes con hipertensión grado 1 y RCV moderado.<sup>75-78</sup>

**Agradecimiento.** Los autores agradecen a los Dres. Marrugat J, Elosua R, Ba-yes de Luna A, Grau M, Karmali KN, Niebla O, Sacerio E, Valdés-González Y, De la

Noval-García R, Armas-Rojas N, Monteagudo-Lima L, Márquez MF, Rodríguez-González B, Morejón-Giraldoni AF, Alexánder E, Smith SC, Oparil S, Pozo O, Patel P, y Campbell N por sus comentarios.

**Conflictos de interés.** Ninguno declarado por los autores

**Declaración.** Las opiniones expresadas en este manuscrito son responsabilidad de los autores y no reflejan necesariamente la posición oficial de las instituciones a las que se encuentran afiliados ni los criterios ni la política de la *RPSP/PA-JPH* y/o de la OPS.

## Referencias:

1. 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;317(2):165-182.
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants. *Lancet*. 2017;389(10064):37-55.
3. 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;338:b1665.
4. Zanchetti A. Do we over treat mild hypertension? *Expert Opin. Pharmacother.* 2015; 16(8):1121-1126
5. Anthony J Viera AJ, Hawes EM. Management of mild hypertension in adults. *BMJ* 2016;355:i5719
6. Zanchetti A, Thomopoulos C, Parati G. Randomized Controlled Trials of Blood Pressure Lowering in Hypertension A Critical Reappraisal. *Circ Res*.2015;116:1058-1073
7. 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;387:957-967
8. Diao D, Wright JM, Cundiff DK, Gueyffier F. Pharmacotherapy for mild hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD006742.pmid:22895954.
9. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2016; 37: 2315–2381
10. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743–753.
11. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.*Circulation*. 2014;129(suppl 2):S1–S45.
12. Sundstrom J, Arima H, Jackson R, Turnbull F, Rahimi K, Chalmers J, et al. Effects of Blood Pressure Reduction in Mild Hypertension. A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. *Ann Intern Med* 2015;162:184-91
13. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 2. effects at different baseline and achieved blood pressure levels—overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014;32:2296–2304. doi: 10.1097/HJH.0000000000000379.
14. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 3. effects in patients at different levels of cardiovascular risk—overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014;32:2305–2314. doi: 10.1097/HJH.0000000000000380.
15. Zechmann S, Senn O, Valeri F, Neuner-Jehle S, Rosemann T, and Djalali S the FIRE Study Group. The impact of an individualized risk-adjusted approach on hypertension treatment in primary care. *J Clin Hypertens*.2017;00:1–9. doi:10.1111/jch.12958
16. Mancia G. Strengths and limitations of the JNC 8 hypertension guidelines. *Nat. Rev. Cardiol*. 2014;11;189–190
17. Morales Salinas A, Coca A, Wyss F. Guidelines for Managing High Blood Pressure *JAMA*. 2014;312(3):293-294
18. Ford I, Norrie J. Pragmatic Trials. *N Engl J Med* 2016;375:454-63.
19. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, 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 *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159-219.
20. James PA, Oparil S, Carter BL, 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(5):507-20.
21. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community a Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Hypertens*.2013;3:3–15.
22. Weber A, Poulter NR, Schutte AE, Burrell LM, Horiuchi M, Prabhakaran D, et al. Is It Time to Reappraise Blood Pressure Thresholds and Targets? A Statement From the International Society

- of Hypertension—A Global Perspective. *Hypertension*. 2016;68:266-268.
23. López-Jaramillo P, Coca A, Sanchez R, Zanchetti A. Hypertension guidelines: Is It Time to Reappraise Blood Pressure Thresholds and Targets?. Position Statement of the Latin American Society of Hypertension. On behalf of the Latin American Society of Hypertension. *Hypertension*. 2016;68:257-262
  24. Olsen MH, Angell SY, Asma S, Boutouyrie P, Burger D, Chirinos JA, et al. A call to action and a life course strategy to address the global burden of raised blood pressure on current and future generations: The Lancet Commission on hypertension. *Lancet*. 2016; 388(10060):2665-2712.
  25. Morales-Salinas A, Wyss F, Coca A, Ramírez AJ, Valdez O, Valerio LF. Divergencias entre guías de 2013 y 2014 de la hipertensión arterial. Posición de la Sociedad Centroamericana y del Caribe de Hipertensión y Prevención Cardiovascular. *Rev Panam Salud Publica*. 2015;37:172-8.
  26. Patel P, Ordunez P, DiPette D, Escobar MC, Hassell T, Wyss F, Hennis A, Asma S, Angell S. Standardized Hypertension Treatment and Prevention Network. Improved Blood Pressure Control to Reduce Cardiovascular Disease Morbidity and Mortality: The Standardized Hypertension Treatment and Prevention Project. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016. 18(12):1284-1294
  27. Adler A, Prabhakaran D, Bovet P, Kazi D, Mancia G, Mungal-Singh V, Poulter N. Reducing Cardiovascular Mortality Through Prevention and Management of Raised Blood Pressure. A World Heart Federation Roadmap. *Global Heart*. 2015;10(2):111-122
  28. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB Sr, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63:2935-2959.
  29. Campbell NRC, Lackland DT, Niebylski ML, Orias M, Redburn KA, Nilsson PM, et al. 2016 Dietary Salt Fact Sheet and Call to Action: The World Hypertension League, International Society of Hypertension, and the International Council of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016; 18: 1085-1082
  30. López-Jaramillo P, Sánchez RA, Díaz M, Cobos L, Bryce A, Parra-Carrillo JZ, et al. Latin-american consensus of hypertension in patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome. *J Hypertens*. 2013; 31: 223-238.
  31. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. The Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet* 2014; 384: 591-98
  32. Combination pharmacotherapy to prevent cardiovascular disease: present status and challenges. Working Group on the Summit on Combination Therapy for CVD. *Eur Heart J*. 2014; 35:353-364
  33. Elmer PJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Simons-Morton D, Stevens VJ, Young DR, Lin PH, Champagne C, Harsha DW, Svetkey LP, Ard J, Brantley PJ, Proschan MA, Erlinger TP, Appel LJ. Effects of comprehensive lifestyle modification on diet, weight, physical fitness and blood pressure control: 18-month results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;144:485-495.
  34. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Keil U. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16:121-37.
  35. Dyrstad SM, Hansen BH, Holme IM, Anderssen SA. Comparison of Self-reported versus Accelerometer-Measured Physical Activity. *Med Sci Sports Exer*. 2014;46(1):99-106. doi:10.1249/MSS.0b013e3182a0595f
  36. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(6):636-48.
  37. Huffman MD, Capewell S, Ning H, et al. Cardiovascular health behavior and health factor changes (1988-2008) and projections to 2020. *Circulation*. 2012;125:2595-602
  38. Miller V, Yusuf S, Chow CK, Dehghan M, Corsi DJ, Lock K, et al. Availability, affordability, and consumption of fruits and vegetables in 18 countries across income levels: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet Glob Health*. 2016. [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(16\)30186-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(16)30186-3)
  39. Kim Y, Kong KA. Do Hypertensive Individuals Who Are Aware of Their Disease Follow Lifestyle Recommendations Better than Those Who Are Not Aware? *PLoS ONE*. 2015; 10(8): e0136858. doi:10.1371/journal.pone.0136858
  40. Crouch R, Wilson A, Newbury J. A systematic review of the effectiveness of primary health education or intervention programs in improving rural women's knowledge of heart disease risk factors and changing lifestyle behaviours. *Int J Evid Based Healthc*. 2011;9(3):236-45. doi: 10.1111/j.1744-1609.2011.00226.x.
  41. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Natio-

- nal 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 Committee. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289(19):2560-72.
42. Elosua R, Morales-Salinas A. Determinación del riesgo cardiovascular global. Caracterización, modelización y objetivos de la prevención cardiovascular según el contexto socio-geográfico. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2011;11(E):2-12.
  43. Masana L. ¿Qué tablas de riesgo cardiovascular debemos utilizar? *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(7):690-2
  44. Siontis GCM, Tzoulaki I, Siontis KC, Ioannidis JPA. Comparisons of established risk prediction models for cardiovascular disease: systematic review. *BMJ* 2012;344:e3318
  45. Comín E, Solanas P, Cabezas C, Subirana I, Ramos R, et al. Rendimiento de la estimación del riesgo cardiovascular en España utilizando distintas funciones. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:693-702.
  46. Marrugat J, Vila J, Baena-Díez JM, Grau M, Sala J, Ramos R, et al. Validez relativa de la estimación del riesgo cardiovascular a 10 años en una cohorte poblacional del estudio REGICOR. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(5):385-394
  47. Marrugat J, Subirana I, Comin E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA study. *J Epidemiol Community Health*. 2007;61:40-7.
  48. Jung Ko M, Jung Jo A, Mi Park C, Jeong Kim H, Jung Kim Y, Park DW, et al. Level of Blood Pressure Control and Cardiovascular Events: SPRINT Criteria Versus the 2014 Hypertension Recommendations. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(24):2821-2831
  49. Bazo-Alvarez JC, Quispe R, Peralta F, Poterico JA, Valle GA, Burroughs M, Pillay T, et al. PERU MIGRANT Study; CRONICAS Cohort Study Group. Agreement Between Cardiovascular Disease Risk Scores in Resource-Limited Settings: Evidence from 5 Peruvian Sites. *Crit Pathw Cardiol*. 2015;14(2):74-80
  50. World Health Organization. Prevention of cardiovascular disease: guidelines for assessment and management of total cardiovascular risk. Geneva: WHO Library;2007: Available on: [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/guidelines/Full%20text.pdf](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/guidelines/Full%20text.pdf)
  51. Morales Salinas A. Debajo del "Iceberg Clínico" en la evaluación del riesgo cardiovascular. *Hipertensión (Madr)* 2006; 23: 132-3.
  52. Zambon A, Arfè A, Corrao G, Zanchetti A. Relationships of different types of event to cardiovascular death in trials of antihypertensive treatment: an aid to the definition of total cardiovascular risk in hypertension. *J Hypertens* 2014;32:495-508.
  53. Jørstad HT, Colkesen EB, Boekholdt SM, Tijssen JG, Wareham NJ, Khaw KT, et al. Estimated 10-year cardiovascular mortality seriously underestimates overall cardiovascular risk. *Heart*. 2016;102(1):63-8.
  54. Morales Salinas A, Martínez Espinosa C. Comment on "Comparison of the REGICOR and SCORE Function Charts..." *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(11):1211-5
  55. Ramos R, Solanas P, Subirana I, Vila J. Comparación entre la tabla del SCORE y la función de Framingham-REGICOR en la estimación del riesgo cardiovascular. *Med Clin (Barc)*. 2007;128:477.
  56. Marrugat J, Sala J. Nuevos instrumentos, y los riesgos de siempre. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:464-7.
  57. Curtis BM, O'keefe JH. Autonomic Tone as a Cardiovascular Risk Factor: The Dangers of Chronic Fight or Flight. *Mayo Clin Proc*. 2002;77(1):45-54.
  58. Chen PS, Chen LS, Fishbein MC, Lin SF, Nattel S. Role of the Autonomic Nervous System in Atrial Fibrillation: Pathophysiology and Therapy. *Circ Res*. 2014 April 25; 114(9): 1500-1515
  59. Zhang K, Rao F, Rana BK, Gayen JR, Calegari F, King A. Autonomic Function in Hypertension : Role of Genetic Variation at the Catecholamine Storage Vesicle Protein at the Chromogranin B. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009;2:46-56
  60. Li TY, Rana JS, Manson JE, Willett WC, Stampfer MF, Colditz GA, et al. Obesity as compared with physical activity in predicting risk of coronary heart disease in women. *Circulation*. 2006;113(4):499-506.
  61. Weinstein AR, Sesso HD, Lee IM, Rexrode KM, Cook NR, Manson JE, et al. The joint effects of physical activity and body mass index on coronary heart disease risk in women. *Arch Intern Med*. 2008;168(8):884-90.
  62. Morales Salinas, Coca A. Obesidad, actividad física y riesgo cardiovascular: clasificación ergo-antropométrica, variables farmacológicas, biomarcadores y "paradoja del obeso". *Med Clin (Barc)*.2010;134(11):492-8.
  63. Morales Salinas A. Ergo-Anthropometrics: Joining Fit to Fat to Predict Cardiovascular Risk. *MEDICC Review*. 2011; 13(2):52-52
  64. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S, Fuster V. Assessment of Cardiovascular Risk by Use of Multiple-Risk-Factor Assessment Equations

- A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation*. 1999;100:1481-1492.
65. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97:1837-47.
  66. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos JA, Cockcroft JR, et al. Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2015;66:698-722.
  67. Brandão AA, Amodeo C, Alcântara C, Barbosa E, Nobre F, Pinto F, et al. I Luso-Brazilian Positioning on Central Arterial Pressure. *Arq Bras Cardiol*. 2017. DOI: 10.5935/abc.20170011
  68. Christen A, Miranda A, Graf S, Armentano RA, Ramirez AJ, Sanchez RA. Christen A, Miranda A, Graf S, Armentano RA, Ramirez AJ, Sanchez RA. Velocidad de la onda de pulso: relevancia de la edad en normotensión, hipertensión limítrofe e hipertensión esencial.
  69. Yano Y, Lloyd-Jones DM. Isolated Systolic Hypertension in Young and Middle-Aged Adults. *Curr Hypertens Rep*. 2016;18:78
  70. Yano Y, Stamler J, Garside DB, Daviglius ML, Franklin SS, Carnethon MR, et al. Isolated systolic hypertension in young and middle-aged adults and 31-year risk for cardiovascular mortality: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:327-35.
  71. Daskalopoulou SS, Rabi DM, Zarnke KB, Dasgupta K, Nerenberg K, Cloutier L, et al. The 2015 Canadian Hypertension Education Program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. *Can J Cardiol*. 2015 May;31(5):549-68.
  72. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens* 2010;24:779-785.
  73. Allen N, Berry JD, Ning H, Horn LV, Dyer A, Lloyd-Jones DM. Impact of Blood Pressure and Blood Pressure Change During Middle Age on the Remaining Lifetime Risk for Cardiovascular Disease: The Cardiovascular Lifetime Risk Pooling Project. *Circulation*. 2012;125(1):37-44.
  74. Lonn EM, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, Zhu J, Liu L, Pais P, et al. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Eng J Med* 2016; 374(21):2009-20.
  75. Yusuf S, Lonn EM, Pais P, Bosch J, López-Jaramillo P, et al. Blood-Pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. *N Eng J Med* 2016; 374(21):2021-2031.
  76. National Institute for Health and Care Excellence. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. NICE guideline CG181 2014. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg181> (accessed Aug 22, 2016).
  77. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016. doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31357-5
  78. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012; **380**: 581-90.
  79. Cushman WC, Goff DC. More HOPE for Prevention with Statins. *N Engl J Med* 2016; 374:2085-2087
  80. Law MR, Wald NJ. Risk factor thresholds: their existence under scrutiny. *BMJ*. 2002;324:1570-6.
  81. Marrugat J, Elosua R, Icaza G, Morales-Salinas A, Dégano I. Utilidad práctica de las funciones de riesgo cardiovascular. *Medwave* 2016;16(Suppl 4):e6792 doi: 10.5867/medwave.2016.6792
  82. Carroll MD, Kit BK, Lacher DA, Shero ST, Mussolino ME. Trends in Lipids and Lipoproteins in US Adults, 1988-2010. *JAMA*. 2012;308(15):1545-1554
  83. Cuende JI. Vascular Age Versus Cardiovascular Risk: Clarifying Concepts. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(3):243-246
  84. Lopez-Gonzalez AA, Aguilo A, Frontera M, Bannasar-Veny M, Campos I, Vicente-Herrero T, et al. Effectiveness of the heart age tool for improving modifiable cardiovascular risk factors in a Southern European population: a randomized trial. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22:389-96.
  85. Budoff MJ, Nasir K, McClelland RL, Detrano R, Wong N, Blumenthal RS, et al. Coronary Calcium Predicts Events Better With Absolute Calcium Scores Than Age-Sex-Race/Ethnicity Percentiles ME-SA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2009;53:345-52
  86. McEvoy JW, Martin SS, Dardari ZA, Miedema MD, Sandfort V, Yeboah J, et al. Coronary Artery Calcium to Guide a Personalized Risk-Based Approach to Initiation and Intensification of Antihypertensive Therapy. *Circulation*. 2017;135:153-165
  87. *Rev Argent Cardiol* 2015 83:112-118 Vos LE, Oren A, Uiterwaal C, Gorissen WH, Grobbee DE, Bots ML. Adolescent blood pressure and blood pressure tracking into young adulthood are related to

- subclinical atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA) study. *Am J Hypertens*. 2003;16:549-55.
88. Raitakari OT, Juonala M, Kähönen M, Taittonen L, Laitinen T, Mäki-Torkko N, Jarvisalo MJ, Uhari M, Jokinen E, Ronnemaa T, Åkerblom HK, Viikari JSA. Cardiovascular Risk Factors in Childhood and Carotid Artery Intima-Media Thickness in Adulthood. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA*. 2003;290(17):2277-2283.
  89. Eddy DM, Adler J, Patterson B, Lucas D, Smith KA, Morris M. Individualized guidelines: the potential for increasing quality and reducing costs. *Ann Intern Med* 2011;154:627-634.
  90. Sundstrom J, Neal B. Replacing the hypertension control paradigm with a strategy of cardiovascular risk reduction. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2015;1:17-22
  91. Hobbs FDR, Jukema JW, Da Silva PM, McCormack T, Catapano AL. Barriers to cardiovascular disease risk scoring and primary prevention in Europe. *Q J Med* 2010; 103:727-739
  92. Litwin M, Niemirska A, Śladowska-Kozłowska J, Wierzbicka A, Janas R, Wawer ZT, et al. Regression of target organ damage in children and adolescents with primary hypertension. *Pediatr Nephrol* 2010; 25:2489-2499
  93. Reneman RS, Meinders JM, Hoeks APG. Non-invasive ultrasound in arterial wall dynamics in humans: what have we learned and what remains to be solved. *Eur Heart J*. 2005;26:960-966
  94. Sekaran NK, Sussman JB, Xu A, Hayward RA. Providing clinicians with a patient's 10-year cardiovascular risk improves their statin prescribing: a true experiment using clinical vignettes. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2013;13(1):90.
  95. Shillinglaw B, Viera AJ, Edwards T, Simpson R, Sheridan SL. Use of global coronary heart disease risk assessment in practice: a cross-sectional survey of a sample of U.S. physicians. *BMC Health Services Research*. 2012;12:20. <http://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6963-12-20>
  96. Hankey GJ. The global and regional burden of stroke. *Lancet Glob Health* 2013; [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(13\)70095-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70095-0)
  97. Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH, Mensah GA, et al, on behalf of the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study (the GBD 2010 Study) and the GBD Stroke Experts Group. Global and regional burden of ischaemic and haemorrhagic strokes in 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Glob Health* 2013; [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(13\)70089-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70089-5).
  98. Lebeau JP, Cadwallader JS, Aubin-Auger I, Mercier A, Pasquet T, Rusch E, Hendrickx K, Vermeire E. The concept and definition of therapeutic inertia in hypertension in primary care: a qualitative systematic review. *BMC Family Practice* 2014;15:130.
  99. Lavoie KL, Rash JA, Campbell TS. Changing Provider Behavior in the Context of Chronic Disease Management: Focus on Clinical Inertia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2017;57:263-283. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010716-104952.
  100. Johnson HM, Thorpe CT, Bartels CM, Schumacher JR, Palta M, Pandhi N, et al. Antihypertensive Medication Initiation Among Young Adults with Regular Primary Care Use. *J Gen Intern Med* 29 (5):723-31
  101. Jaffe MG, Lee GA, Young JD, Sidney S, Go AS. Improved Blood Pressure Control Associated With a Large-Scale Hypertension Program. *JAMA*. 2013;310(7):699-705
  102. McAlister FA, Feldman RD, Wyard K, Brant R, Campbell RNC. The impact of the Canadian Hypertension Education Programme in its first decade. *Eur Heart J*. 2009;30:1434-1439
  103. SPRINT Study Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood pressure control. *N Engl J Med* 2015; 373:2103-2116. doi:10.1056/NEJMoa1511939.
  104. Narayan V, Ali MK, Koplan JP. Global Noncommunicable Diseases—Where Worlds Meet. *N Engl J Med*. 2010. doi: 10.1056/nejmp1002024.
  105. Unal B, Critchley JA, Capewell S. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in England and Wales, 1981-2000. *Circulation* 2004;109:1101-7.
  106. Kones R. Is prevention a fantasy, or the future of medicine? A panoramic view of recent data, status, and direction in cardiovascular prevention. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2011;5(1):61-81.
  107. Khatib R, McKee M, Shannon H, Chow C, Rangarajan S, Teo K, et al. Availability and affordability of cardiovascular disease medicines and their effect on use in high-income, middle-income, and low-income countries: an analysis of the PURE study data. *Lancet*. 2016;387:61-9
  108. Cameron A, Ewen M, Ross-Degnan D, Ball D, Laing R. Medicine prices, availability, and affordability in 36 developing and middle-income countries: a secondary analysis. *Lancet*. 2008. DOI:10.1016/S0140-6736(08)61762-6
  109. Marchant I, Boissel J-P, Nony P, Gueyffier F. High Risk versus Proportional Benefit: Modelling Equitable Strategies in Cardiovascular Prevention. *PLoS ONE*. 2015;10(11): e0140793. doi:10.1371/journal.pone.0140793
  110. Weintraub WS, Daniels SR, Burke LE, Franklin BA, Goff DC Jr, Hayman LL, Lloyd-Jones D, Pandey DK,

- Sanchez EJ, Schram AP, Whitsel LP; on behalf of the American Heart Association Advocacy Coordinating Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on the Kidney in Cardiovascular Disease, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, Council on Clinical Cardiology, and Stroke Council. Value of primordial and primary prevention for cardiovascular disease: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;124:967–990.
111. Platt JM, Keyes KM, Galea S. Efficiency or equity? Simulating the impact of high-risk and population intervention strategies for the prevention of disease. *SSM - Population Health*. 2017;3:1–8
  112. World Health Organization. Guidelines for implementation. WHO Framework Convention on Tobacco Control. Articles 5.3, 8–14. Geneva:World Health Organization, 2011.
  113. Mancia G, Oparil S, Whelton PK, McKee M, Dominiczak A, Luft FC, et al. The technical report on sodium intake and cardiovascular disease in low- and middle income countries by the joint working group of the World Heart Federation, the European Society of Hypertension and the European Public Health Association. *Eur Heart J*. 2017;0:1–9
  114. Smith SC, Jackson R, Pearson TA, Fuster V, Yusuf S, Faergeman O, et al. Prevention: A Scientific Statement From the World Heart and Stroke Forum Principles for National and Regional Guidelines on Cardiovascular Disease. *Circulation* 2004;109:3112-3121
  115. Smyth A, Teo KK, Rangarajan S, O'Donnell M, Rana P, Leong D, et al. On behalf of the PURE Study Investigators. Alcohol consumption and cardiovascular disease, cancer, injury, admission to hospital, and mortality: a prospective cohort study. *Lancet* 2015; 368: 1945-1954.
  116. World Health Organization. A Global Brief on Hypertension: Silent killer, global public health crisis. Available at: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79059/1/WHO\\_DCO\\_WHD\\_2013.2\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79059/1/WHO_DCO_WHD_2013.2_eng.pdf). Accessed September 7, 2015.
  117. UN General Assembly. 2011 High Level Meeting on Prevention and Control of Non-Communicable Diseases: Political Declaration of the High-Level Meeting of the General Assembly on the Prevention and Control of Non-Communicable Diseases. DocumentA/66/L.1. New York, NY: United Nations General Assembly, 2011. Available at: <http://www.un.org/en/ga/ncdmeeting2011>. Accessed June 11, 2016.
  118. Vedanthan R, Bernabe-Ortiz A, Herasme OI, Joshi R, Lopez-Jaramillo P, Thrift AG, et al. Innovative Approaches to Hypertension Control in Low- and Middle-Income Countries. *Cardiol Clin*. 2017;35:99–115