



REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE LA COMUNIDAD VALENCIANA

PASADO, PRESENTE Y FUTURO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

DISCURSO DE RECEPCIÓN DEL ACADÉMICO ELECTO

ILMO. SR. DR.

D. Jose Redon Mas

DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL ACADEMICO NUMERARIO

ILMO . SR. DR.

D. Rafael Carmena Rodríguez

Leídos el 16 de febrero de 2023

VALENCIA



REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE LA COMUNIDAD VALENCIANA

PASADO, PRESENTE Y FUTURO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

DISCURSO DE RECEPCIÓN DEL ACADÉMICO ELECTO

ILMO. SR. DR.

D. Jose Redon Mas

DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL ACADEMICO NUMERARIO

ILMO . SR. DR.

D. Rafael Carmena Rodríguez

Leídos el 16 de febrero de 2023

VALENCIA

Sumario

Discurso de recepción del académico electo, Ilmo. Sr. Dr. D. Jose Redon Mas. Pasado, presente y futuro de la hipertensión arterial	7
Agradecimientos	9
PASADO. Breve relato histórico	15
<i>La Prehistoria: El pulso fuerte (Duro)</i>	17
<i>Siglos XVII y XVIII</i>	18
<i>Siglos XIX y XX</i>	19
PRESENTE. Primer factor de riesgo de mortalidad	29
<i>Relevancia epidemiológica</i>	32
<i>Peculiaridades de la PA</i>	34
<i>Definición de HTA y sus fenotipos: evolución y controversias</i>	36
<i>Etiología</i>	39
<i>Mecanismos de HTA</i>	42
<i>Estratificación de riesgo: Importancia de las lesiones de órgano-diana asociadas a la HTA (HMOD) y comorbilidades</i>	46
<i>Tratamiento de la HTA</i>	47
<i>El Control de la HTA</i>	51
FUTURO. Innovación y tendencias	55
<i>Precisando los valores umbral para el diagnóstico de la HTA</i>	57
<i>Identificando nuevos marcadores de riesgo para estratificar el impacto de la elevación de PA</i>	59
<i>Evolución futura del mosaico de Page</i>	63
<i>Nuevas tendencias terapéuticas</i>	64
<i>Tratamiento: La popularización de los métodos invasivos</i>	66
EPÍLOGO	69
Bibliografía	71
Discurso de contestación del académico numerario Ilmo. Sr. Dr. D. Rafael Carmena Rodríguez	99
Bibliografía	110

PASADO, PRESENTE Y FUTURO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

DISCURSO DE RECEPCIÓN

DEL ACADÉMICO ELECTO

ILMO. SR. DR.

D. Jose Redon Mas

EXCMA. SRA PRESIDENTA,
EXCMOS. E ILMOS. SRES. ACADÉMICOS,
SEÑORAS Y SEÑORES:

ES OBLIGADO QUE MIS PALABRAS sean de agradecimiento a la Sra. Presidenta y a todos los Sres. Académicos por el honor que me han concedido al elegirme Académico Numerario de esta docta Corporación. Estoy seguro que, en esta elección, vuestra benevolencia y generosidad han pesado más que los méritos de mi modesta labor científica, lo que hace mayor la deuda de gratitud con vosotros contraída. Gratitud especialmente sentida hacia los profesores Rafael Carmena Rodríguez, Ana Lluçh Hernández y Javier Hernández Haba, por ser ellos quienes avalaron la propuesta de mi persona para ocupar este cargo.

Resulta obvio decir que los méritos que hayan podido ver en mi, al elegirme miembro de esta Corporación, no son exclusivamente míos, sino que en gran parte se deben a la ayuda recibida de muchas personas en distintas etapas de la vida y con las que quiero compartir este honor que hoy me hacen ustedes.

Creo haber sido una persona afortunada por los maestros que he tenido y de los que he procurado asimilar no solo conocimientos científicos sino el caudal de actitudes que conforman los perfiles de una personalidad.

Durante mis años de estudiante en esta Facultad guardo un grato recuerdo y profundo reconocimiento por algunos de los que fueron mis profesores. Los profesores Llombart Bosch, Viña Giner, Valdés Ruiz, Leal Cercos y especialmente de los Prof. Miguel Carmena Villarta, mi maestro en Patología General del que aprendí no solo las artes de exploración sino

también la humanidad con la que hay que acercarse a la persona enferma y de el Prof. Rafael Carmena Rodríguez, recién llegado de Estados Unidos cuando yo estaba en mi último curso de la Licenciatura y que me enseñó caminos y vías de la medicina moderna, la necesidad de basar nuestras acciones en fundamentos científicos, junto a la honestidad y buen hacer en todos los aspectos profesionales y humanos. No solo le debo un especial agradecimiento por toda su ayuda y magisterio sino que he tenido la gran fortuna de contar con su amistad y apoyo desde su llegada a Valencia hasta la actualidad y durante este tiempo hemos compartido retos profesionales e incluso de Dirección durante 8 años en el Instituto de Investigación INCLIVA. No me cabe ninguna duda que siendo mi mentor he sido extraordinariamente afortunado.

En aquellos momentos de mi estancia como estudiante en la Sala de Patología General coincidí con un Residente, el hoy profesor Ascaso, Académico de esta Institución al cual le debo un especial agradecimiento por toda su ayuda, magisterio y amistad.

Quiero también mencionar al Dr. Manuel Caballero Caballer, Jefe de Servicio de Medicina Interna en el Hospital La Fe, al Prof. Daniel Batlle, Jefe del Departamento de Nephrology and Hypertension de la Northwestern University de Chicago, al profesor Jan Staessen del Hypertension and Cardiovascular Epidemiology Department de la Universidad de Leuven y al Prof. Alberto Zanchetti, Profesor of Internal Medicine de la Universidad de Milan, por sus enseñanzas y por iluminar mi camino de por dónde dirigirme en el campo al cual he dedicado parte de mi actividad clínica y docente y la labor investigadora. A todos ellos mi gratitud y sincero afecto.

Quiero en segundo lugar, recordar en estos momentos a mis padres Pilar y Pepe que con su sacrificio y esfuerzo pudieron costearme los estudios de Medicina, y compartir estos momentos con mi familia, mi mujer que me acompaña en este acto, Amparo, la Prof^a. Lurbe, mis hijos Pau y Carles, sus esposas María José y Laura y mis nietos Pau y Mateo. Quiero agradecerles su apoyo, su afecto y su capacidad de sacrificarse por mi, reconociendo que sin ellos ni mi vida tendría argumento ni mi labor científica

hubiera sido posible. Al dar gracias a la familia reconozco cuanta influencia han tenido ellos en mi vida y en el desarrollo de mi personalidad.

Al igual que con mis maestros y familia me considero afortunado por los colaboradores que han integrado los grupos de trabajo en mis dos periodos prolongados de actividad hospitalaria, primero en el Hospital de Sagunto y posteriormente en el Hospital Clínico de Valencia en los últimos 25 años de mi ejercicio profesional. Especial mención quiero hacer del profesor José María Pascual Izuel un excelente internista y una gran persona, y de la profesora María José Forner Giner y la doctora María José García-Fuster, excelentes médicos, grandes personas y colaboradoras incansables, así como del Prof. Juan Viña durante nuestro trabajo conjunto en INCLIVA. También me gustaría recordar en este momento aquellos Residentes que iniciaron en el Servicio de Medicina Interna la senda de la investigación en el programa Rio Hortega del Instituto de Salud Carlos III, Fernando Martínez, María José Fabia, Gernot Pichler, Adrián Ruiz y Sara Vela, con el deseo que persistan en el empeño.

En esta introducción debo cumplir gustosamente con la tradición y dedicar un especial recuerdo a mis predecesores en el sillón que voy a ocupar en la Real Academia.

En primer lugar al Prof. Vicente Lopez Merino, Académico desde 2005 hasta 2012, Catedrático de Cardiología, Jefe del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico de Valencia y Presidente de la Sociedad Española de Cardiología 1989-1991. Pionero de la Cardiología Valenciana y Española, gran clínico e investigador. Pero como se encargó de resaltar un Ilustre miembro de esta Academia, el Prof. Adolfo Benages, en el discurso de respuesta a su entrada en la Academia, “...sobre todo un hombre bueno, en el sentido machadiano, ciudadano ejemplar, médico excelente, docente enamorado de la Universidad y científico excepcional”.

Posteriormente el sillón fue ocupado por el Prof. Carlos Carbonell Cantí, desde el 2012 hasta 2020. Profesor de Cirugía Vasculard de la Universidad de Valencia, Fundador del Servicio de Cirugía Cardiovascular en el Hospital

Clínico de Valencia, pasando a dirigir la Sección de Angiología y Cirugía Vascul ar. Autor y coautor de más de 100 trabajos y director de 27 tesis doctorales, siempre destacó por su amor a la profesión y su dedicación a los pacientes y a sus alumnos.

Asumo el sillón número 5, con denominación de Medicina Interna, Especialidad médica en cuya definición lleva implícita su amplitud “...*el internista se especializa en la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades en adultos, sin utilizar cirugías*” y mi discurso de entrada en esta docta Academia versa sobre la hipertensión arterial (HTA), una enfermedad de gran prevalencia, presente en un elevado porcentaje en la población general y por tanto acompañando, cuando no produciendo, muchas dolencias a los que los internistas nos enfrentamos en nuestro quehacer diario.

Pero junto a su elevada frecuencia e impacto, la elección del tema ha sido debida a que la HTA es una enfermedad a la cual me he dedicado desde mi actividad clínica y docente hasta la investigación tanto clínica como de laboratorio. Pero he de confesarles que la decisión de dedicarme preferentemente a la HTA fue tomada teniendo presente el “coste de oportunidad”. Una patología frecuente, que con pocos medios se podía iniciar desde un Hospital Comarcal, organizando la asistencia adecuadamente y a lo que con la colaboración de la dirección del centro añadimos tecnología pionera a mitad de los años ochenta, como fue el segundo equipo en el país de monitorización ambulatoria de la PA durante las 24 horas. Además, en la Comunidad Valenciana no existía ningún grupo que dedicase su actividad monográficamente a esta patología. Por lo tanto era posible abordarla y tenía campo para el crecimiento. Con estos mimbres y tras finalizar mi Tesis Doctoral en 1986 sobre la “Epidemiología Molecular de la Neumonía por *Legionella Pneumophila* en el Camp de Morvedre”, puse manos a la obra con la tarea de crear una Unidad de HTA en el Hospital de Sagunto y así inicié mi singladura en este campo.

A lo largo de mi relato sobre la HTA realizaré un recorrido histórico de los conocimientos que se han ido acumulando hasta la actualidad y esbo-

zaré cuáles son los retos que presenta el futuro. El mejor conocimiento de la enfermedad, los avances tecnológicos para su monitorización y los abordajes terapéuticos que se abren camino, persiguen la finalidad de prevenir la enfermedad, conseguir un mejor control cuando la HTA está establecida y evitar en lo posible el daño en los órganos diana a los cuales la HTA impacta con mayor intensidad y sus consecuencias.

PASADO
Breve relato histórico

EL DEVENIR DE LOS CONOCIMIENTOS DE LA HTA ha estado jaleado por hitos que han marcado periodos, acotados por la sucesión de descubrimientos y avances en el campo desde las primeras referencias en documentos antes de Cristo (a. C.) hasta nuestros días.

La Prehistoria: El pulso fuerte (Duro)

Las evidencias documentales disponibles sobre la PA se remontan al año 2600 a. C. en que el Emperador Amarillo de China, describe la relación entre el pulso fuerte, duro, y la disfunción cardíaca. La calidad del pulso de un individuo, palpado suavemente por un médico entrenado, era una ventana a la condición del sistema cardiovascular. Lo que se llamaba “pulso duro” posiblemente podría calificarse con el término moderno de hipertensión. Wang, en el *Pulso clásico* (280 a. C.) también establece los peligros del pulso fuerte en individuos que sufren un accidente vascular¹. Además indicaban que el tratamiento de la denominada «enfermedad del pulso duro» se realizaba mediante técnicas como la acupuntura, la reducción de la sangre corporal mediante una flebotomía controlada o el sangrado provocado mediante sanguijuelas². La biblioteca de Asurbanipal (669-626 a. C.) ubicada en la ciudad de Nínive contiene un texto médico que abunda y detalla el empleo de la sangría y el tratamiento con sanguijuelas, para el tratamiento de ataques cerebrales, procedimientos que serían habituales posteriormente.

En el siglo III a. C., el médico indio Súsruta menciona por primera vez en sus textos los síntomas que podrían ser coherentes con la elevación de PA³. En Imperio romano el Patricio Cornelius Celsus relaciona la alteración del pulso con el ejercicio, las pasiones e incluso, la visita del médico lo que

posteriormente se denominaría *HTA de bata blanca*. Galeno (131-201), Erisstrates, e incluso Hipócrates recomendaban la reducción de sangre mediante la venesección controlada⁴.

Galeno, partiendo de las ideas concebidas por Hipócrates, que el cuerpo estaba compuesto por tres sistemas, la sangre y las arterias llenaban el cuerpo de energía vital y teorizaba que la sangre viaja hacia atrás y hacia delante en venas y arterias desconectadas⁵. Hasta principios del siglo XVII se suponía que las arterias transportaban una especie de aire o espíritu sutil a los órganos, y las venas la sangre nutritiva. Nadie parecía haber considerado seriamente que fuera necesario un regreso de la sangre⁶.

Siglos XVII y XVIII

Desde los primeros albores concentrados en la amplitud, dureza y frecuencia del pulso no fue hasta el siglo XVII en que se describe la circulación sanguínea y en el siglo siguiente se obtienen medidas de la presión de la sangre en el interior de los vasos. William Harvey describe la circulación de la sangre en 1628. Harvey anunció que Galeno se equivocaba en su afirmación de que el corazón producía sangre constantemente. En su lugar propuso que había una cantidad finita de sangre que circulaba por el cuerpo en una sola dirección. No fue hasta un siglo después en que la PA fue medida por primera vez en animales por el Reverendo Hales en 1733. En el famoso grabado en que Hales se representa midiendo la sangre de un caballo a través de una cánula en la arteria yugular, describió como la columna de sangre llegaba a diferentes alturas según que el caballo estuviese relajado o excitado⁷. Otra observación relevante de Hales fueron que la frecuencia del pulso variaba en los animales en función de su tamaño, siendo mas rápida en los animales mas pequeños.

Con ello se inician las descripciones de la patología de la enfermedad por eminentes anatomistas, patólogos y clínicos.

Morgagni en 1761⁸ describió *“Sobre las localizaciones y las causas de las enfermedades, investigadas desde el punto de vista anatómico”* y Thomas

Young en 1808 en The Croonian Lecture introdujo el concepto del impacto de la velocidad de la sangre en la función del corazón y las arterias⁹.

Richard Bright en 1836¹⁰ relacionó la PA elevada con la patología renal, observando que enfermedades del riñón se asociaban a anomalías cardiovasculares y Johnson en 1852 describió la hipertrofia de la capa media de la arteria renal aferente e hipotetizó que estaba causada por la “presión intravascular”¹¹

La presencia de alteraciones cardiovasculares fue puesta de manifiesto por Traube en 1856 describiendo que el crecimiento del ventrículo izquierdo cardiaco estaba causado por “tensión arterial elevada”¹² y Gull y Sutton en 1872¹³ observan lesiones vasculares generalizadas no solo en el riñón y concluyen que la elevación de PA puede estar originada fuera del mismo. Gowers en 1876¹⁴ utiliza por vez primera la visión de las arteriolas en el fondo ocular para valorar el daño vascular.

Akbar Mahomed, 1874¹⁵, un médico irlandés-indio del Guy's Hospital en Londres, describió por vez primera conceptos que más tarde se conocerían como elementos relevantes en la “HTA esencial”, separándola de los cambios vasculares similares observados en la glomerulonefritis crónica, como la enfermedad de Bright¹⁶. Algunas de las aportaciones más destacadas de Mahomed fueron la demostración de que podía existir una PA elevada en individuos aparentemente sanos, que la PA elevada era más probable en poblaciones de edad avanzada y que el corazón, los riñones y el cerebro podían verse afectados por una tensión arterial elevada. Albutt en 1896¹⁷ también reconoce que la elevación de la PA podía producirse sin lesiones renales y que se observaba en sujetos de edad avanzada, a lo que el llamó “plétora senil”.

Siglos XIX y XX

La medida de la presión arterial

El cambio de siglo debuta con la posibilidad de tener medidas de PA con fiabilidad y con métodos relativamente sencillos. Tras los esfuerzos de

Mahomed, von Basch y Potain para obtener medidas de PA¹⁸, Riva-Rocci y Korotkoff por separado desarrollan los fundamentos para obtener mediciones fiables de la PA en humanos, utilizando una metodología que se ha mantenido hasta nuestros días. En 1896, Riva-Rocci publicó el primer artículo de cuatro en la *Gazzetta Medica di Torino* sobre un nuevo esfigmomanómetro¹⁹, y los otros tres sobre la técnica de su uso²⁰. El esfigmomanómetro contenía: i) un manguito elástico inflable que se colocaba sobre el brazo para comprimir la arteria braquial; ii) una pera de goma para inflar el manguito y iii) un manómetro de vidrio lleno de mercurio para medir la presión del manguito. Riva-Rocci midió la presión sistólica registrando por palpación la presión del manguito a la que el pulso radial desaparecía. Sin embargo la técnica de palpación no permitía la medición de la presión diastólica. El tamaño del brazalete se modificó más tarde, en 1901, a 12 *cm* desde los 5 *cm* originales, y se convirtió en el prototipo de los brazaletes que se siguen utilizando en los dispositivos actuales.

La descripción de los sonidos estetoscópicos por Nikolai Sergeyeovich Korotkoff en 1905²¹ permitió que la investigación pasara de anecdótica a los enfoques objetivos con obtención no solo de la PA máxima, sistólica, sino también de la mínima, diastólica. Sólo con la llegada del esfigmomanómetro de mercurio a principios del siglo xx y la definición de la PA sistólica y diastólica por la aparición/desaparición de los sonidos de Korotkoff escuchados con el estetoscopio, surgió el concepto cuantitativo moderno de HTA, dividido en categorías sistólica y diastólica. A mediados del siglo xx, la comprobación de la PA mediante un esfigmomanómetro pasó a formar parte de la exploración física rutinaria en hospitales y clínicas.

Impacto de la elevación de la PA

Tras la introducción de métodos de medida de PA no tardaron en comunicarse las variadas complicaciones letales asociadas a la PA elevada y se introduce el concepto de “hipertensión esencial” por Frank²² y “enfermedad vascular hipertensiva” por Janeway 1913²³.

Pese a los avances que se iban produciendo con la posibilidad de medir la PA y la descripción de lesiones asociadas a la presencia de una elevación de la misma, esta no se consideraba un problema médico relevante y cuando se observaba en personas de edad avanzada era considerado como un elemento más asociado a la edad.

Fueron intereses económicos los que propiciaron la realización de un análisis de impacto de los valores de PA en la supervivencia de los individuos. En 1925 dos organizaciones de índole comercial, la Life Insurance Medical Directors y la Actuarial Society of America²⁴, presentan un estudio con 560.000 sujetos asegurados, predominantemente varones, en el que identificaron que la presencia de PA elevada reducía la expectativa de vida. Quince años más tarde, las mismas Asociaciones, comunican los resultados de un segundo estudio en el cual se identifica con mayor precisión que el impacto en supervivencia se produce ya en individuos con una elevación “ligera” de la PA.

Tras estas primeras observaciones de ámbito poblacional se empieza a considerar que la severidad de la HTA que impacta en la población variaba en intensidad y que los individuos con PA elevadas y mantenidas tenían una menor supervivencia que los que tenían valores inferiores.

Estas observaciones abrieron paso y estimularon el inicio de estudios describiendo con detalle el impacto de la elevación de la PA, se identificaron fenotipos de la “enfermedad” y se desarrollaron procedimientos que pudiesen definir una mejor evaluación de la situación del paciente y su evolución. Por su impacto en la aplicación clínica que ha llegado hasta nuestros días fue relevante los estudios de la Mayo Clinic describiendo la HTA maligna²⁵ y estableciendo una clasificación pionera de la HTA primaria en cuatro niveles con significado pronóstico, basados en las lesiones presentes en la retina (vasos y papiledema)²⁶ y su relación con lesiones vasculares y disfunción renal. La clasificación de las lesiones hipertensivas en la retina de Keith and Wagener se ha mantenido a lo largo del tiempo como un procedimiento clínico básico en la evaluación de los pacientes hipertensos.

Es justo señalar la aportación de la Medicina Española. Marañón en 1922²⁷ describe por vez primera la asociación de la elevación de PA con la obesidad y la prediabetes, observación que no fue reconocida hasta hace no muchos años acuñándose el concepto de Síndrome Metabólico.

El caudal de conocimientos que se iban atesorando, procedentes de resultados derivados de la observación y seguimiento de pacientes durante las décadas de 1930 y 1940, generó una serie de principios algunos de los cuales se mantienen hasta nuestros días. Cabe destacar afirmaciones como^{28,29}:

- Los varones hipertensos fallecen antes que las mujeres.
- La HTA en jóvenes comporta un mal pronóstico, pero si el paciente hipertenso tiene mas de 60 años la expectativa de vida esta solo ligeramente disminuida.
- Cuando la PA diastólica es lábil el pronóstico es mejor que si es mantenida.
- En general, a mayor PA menor supervivencia, pero hay pacientes con valores muy elevados que viven hasta la vejez.
- Elevación de PA más lesiones orgánicas comporta un peor pronóstico.

Pese a todo ello, la ausencia de un tratamiento efectivo limitó el interés de los médicos en la elevación de la PA. Durante este periodo parte de los médicos intentaban reducir los valores de PA, en pacientes con elevaciones severas de la PA tratando de reducir el riesgo de muerte aun sin conocer los mecanismos que la producían. Se introdujo la dieta de Kemperer con una restricción severa del contenido de sal de la dieta, se realizaron sympatectomías lumbares y se inició el uso de fármacos gangliopléjicos y diuréticos mercuriales. Todos estos métodos no estaban exentos de efectos secundarios y riesgo de mortalidad.

También existía el concepto muy extendido en el ámbito médico y en la Academia que la elevación de la PA era esencial para mantener la perfusión de los órganos vitales y que reducir la PA podía inducir un fallo en los mismos. Eran comunes afirmaciones como: *“El mayor peligro para un hom-*

bre con PA alta radica en su descubrimiento, porque algún tonto está seguro de tratar de reducirla” o incluso en publicaciones y textos médicos “*Los intentos exagerados de bajar la presión pueden ser inútiles y a menudo perjudiciales*” o “*Muchos casos de HTA esencial no sólo no necesitan ningún tratamiento, sino que están mucho mejor sin él. Por lo general, cuanto menos se hable de la PA en estas personas, mejor.*” Estos conceptos en la clase médica no favorecía que en los medios legos se considerase la importancia de la PA para mantener un estado de salud adecuado³⁰.

Fue paradigmático lo acaecido con Franklin D. Roosevelt, Presidente de los Estados Unidos de Norteamérica. El presidente recibió un certificado de buena salud por parte de su médico incluso cuando su PA era de ~220/120. Años más tarde, mientras estaba en la conferencia de Yalta, el médico personal de Winston Churchill anotó en su diario que el presidente Roosevelt “*parecía tener signos de “enfermedad de endurecimiento de las arterias” y que le quedaban unos meses de vida*”. Los acontecimientos posteriores demostraron la certeza de su diagnóstico. El presidente Roosevelt sufrió una apoplejía mortal dos meses después de la cumbre, y su muerte puso de manifiesto el potencial de la HTA como enfermedad mortal.

Tres años después de la muerte de Roosevelt, el presidente Truman promulgó la fundamental Ley Nacional del Corazón que creó la vía para el estudio de las enfermedades del corazón y dio lugar a varios estudios, entre ellos el Framingham Heart Study³², estudio paradigmático en el conocimiento del impacto de los factores de riesgo cardiovascular, incluida la elevación de PA, en la morbilidad y mortalidad de la población.

Primeras aproximaciones terapéuticas

La primera experiencia con una dieta para reducir la PA fue generada por Kempner, que introdujo un régimen nutricional que consistía en fruta, zumo de fruta y arroz que contenía sólo 20 g de proteínas, 5 g de grasa y menos de 200 mg de sodio por día³³. Observó que más allá de una fuerte

reducción del peso corporal, se redujeron las descompensaciones de la insuficiencia cardíaca y el papiledema desapareció en más de la mitad de los pacientes con HTA severa³⁴. La utilidad de la reducción de la ingesta de sal es uno de los pilares de la prevención y tratamiento de la HTA. Sin embargo el problema de la reducción del consumo de sal es difícil de abordar dado que la mayor parte de la sal consumida procede de alimentos procesados industrialmente, por lo que para que resulte eficaz la intervención tiene que ir acompañada de regulación alimentaria. En España se realizó esta intervención en los años 90 reduciendo la sal en la harina, lo que llevó inicialmente a pasar de una ingesta media de 11 g de sal diarios, a 9 g día en la población general.

Los primeros intentos quirúrgicos de reducir la PA mediante intervenciones quirúrgicas para interrumpir la inervación simpática del riñón se desarrollaron en los años 30, ya que se conocía que la estimulación de los nervios renales elevaba la PA. Esto condujo a realizar decapsulación de los riñones³⁵ con la consiguiente reducción de la PA y especialmente la esplenectomía simpática que resultó en una reducción significativa de la PA con una notable reducción de la tasa de mortalidad³⁶. Sin embargo, estos procedimientos se acompañaban de una elevada mortalidad y graves efectos secundarios. No obstante, el esclarecimiento de mecanismos de cómo la activación nerviosa simpática estimula la elevación de la PA ha conducido al desarrollo de técnicas de intervención más selectivas, la denervación simpática renal, décadas después.

La Llegada de los estudios de tratamiento con base científica

Los Centros Médicos de la Administración de Veteranos (VA), una cadena de hospitales federales dedicados a la atención de los veteranos de guerra, añadieron a sus misiones de atención clínica y educación médica los elevados objetivos de realizar investigación. Así se puso en marcha el programa de investigación cooperativa de la VA. Todos estos avances acabaron produciendo el primer ensayo multicéntrico sobre el tratamiento de

la HTA, primer estudio de investigación cooperativa del VA sobre la HTA, que se publicó en *JAMA* en 1967³⁷. El estudio con fármacos antihipertensivos fue un hito importante en la medicina ya que fue el primer Ensayo Clínico controlado con placebo. En el mismo se examinó el tratamiento activo (hidroclorotiazida, reserpina e hidralazina) frente al placebo en pacientes con HTA grave (PA diastólica de 115-129 mm Hg). Los resultados del estudio mostraron un claro beneficio en cuanto a morbilidad y mortalidad, sobre todo en la reducción de la progresión a HTA acelerada/maligna en el grupo de tratamiento. Tras este primer estudio se amplió el número de pacientes estudiados en un segundo estudio el cual confirmó lo observado en el estudio pionero³⁸.

A este estudio le siguieron una serie de otros que sentaron los pilares para el desarrollo de conocimientos sólidos sobre la eficacia del tratamiento y abrieron progresivamente el campo a la comparación las diferentes vías para mejorar los resultados en la reducción de la morbi-mortalidad y en la eficacia de los diferentes grupos farmacológicos que se fueron desarrollando, siguiendo la estela de los avances en el conocimiento de los mecanismos que controlan la PA y sus alteraciones en el desarrollo de HTA.

Entre todos ellos fueron paradigmáticos, ya que sentaron conceptos, los siguientes:

- *Detección y seguimiento de la HTA (HDFP) 1979*³⁹. Primer estudio que demostró el beneficio de la mortalidad y la morbilidad por un tratamiento de la PA, dirigido por objetivos, con un tratamiento escalonado para conseguir una reducción significativa de la PA, frente a un control más informal de la PA sin intentar alcanzar un objetivo de PA. Este estudio sentó las bases para la futura gestión de la PA mediante un tratamiento que incorporaba fármacos hasta conseguir objetivos, un concepto pionero en la gestión de las enfermedades crónicas.
- *Multiple Risk Factor Intervention (MRFIT) 1982*⁴⁰ Aunque no fue un estudio dirigido exclusivamente al tratamiento de la PA en sí mismo, la reducción de la PA fue uno de los 3 factores de riesgo tratados, junto al coles-

terol elevado y al consumo de tabaco, demostrando la reducción de la morbilidad y mortalidad.

- *Medical Research Council (MRC) 1985⁴¹. Primer estudio definitivo que aportó pruebas de los beneficios del tratamiento de la HTA leve en una cohorte más joven de hombres y mujeres en edad media de la vida y hasta 64 años.*
- *European Working Party High Blood pressure in the Elderly (EWHPE) 1986⁴² Primer gran estudio sobre la HTA en población exclusivamente de ancianos.*
- *Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) 1991⁴³ Fue primer ensayo controlado aleatorio que demostró los beneficios del tratamiento de la HTA sistólica aislada, que antes de este notable estudio se consideraba benigna o no susceptible de tratamiento, aunque la HTA sistólica aislada mostraba más asociaciones con la morbilidad y la mortalidad CV según Framingham y otros estudios.*
- *Medical Research Council (MRC Working Party) 1992⁴⁴. Primer estudio definitivo que aportó pruebas de los beneficios del tratamiento de la HTA leve en una cohorte de pacientes con más de 70 años.*
- *Treatment of Mild Hypertension study (TOMHS) 1993⁴⁵ Ensayo controlado aleatorio que comparó la eficacia de 5 clases de fármacos antihipertensivos junto con tratamientos no farmacológicos.*
- *Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) 1997⁴⁶ Ensayo controlado aleatorio para determinar si la dieta de tipo mediterráneo con o sin restricción de sal reduce la PA. Se trata de uno de los mejores estudios prospectivos de intervención sobre la dieta en la investigación de la HTA.*
- *Medical Research Council, 1997⁴⁷: Primer estudio que exploró el efecto de la reducción de ingesta de sal en la dieta y su impacto en el control de la PA.*
- *Hypertension Optimal Treatment (HOT) 1998⁴⁸ Primer gran ensayo de control aleatorio para determinar si la disminución de la PA diastólica,*

objetivo reducirla a niveles inferiores a 90 mm Hg reduce aún más los eventos CV.

- *United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 1998⁴⁹ El mayor y más largo ensayo que examina la eficacia y los resultados de diferentes modalidades de tratamiento para la diabetes mellitus tipo 2, uno de cuyos brazos examinó el tratamiento de la HTA en los pacientes diabéticos.*
- *Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) 2002⁵⁰ y Australian National Blood Pressure Study (ANBP II) 2003⁵¹ Ensayo con un gran número de pacientes estudiados y que resolvió la cuestión de la superioridad de cualquiera de los nuevos fármacos antihipertensivos sobre el antiguo diurético tiazídico clortalidona.*
- *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm ASCOT BPLA 2005.⁵² Primer estudio de una serie de ensayos que se centró en el resultado con diferentes combinaciones de fármacos antihipertensivos.*
- *Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) 2008.⁵³ Primer ensayo aleatorio que demuestra los beneficios del tratamiento de la HTA en personas muy mayores con más de 80 años.*

Con posterioridad a estos estudios que fueron abriendo caminos en los beneficios del tratamiento antihipertensivo, se realizaron otros en los que han explorando aspectos relacionados en cómo mejor utilizar los diferentes fármacos para conseguir mayor grado de reducción del riesgo cardiovascular en poblaciones de hipertensos con comorbilidades.

- *The Losartan Intervention for Endpoint reduction in Hypertension (LIFE)⁵⁴ haciendo hincapié en el valor pronóstico de la hipertrofia del ventrículo izquierdo y los beneficios de su reducción o prevención.*
- *Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension, (ACCOMPLISH) 2008⁵⁵. Diferente impacto del uso de diuréticos o calcio-antagonistas.*

- *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET) 2009*⁵⁶. *Explorando en profundidad la importancia del bloqueo del Sistema Renina-Angiotensina.*
- *The UK prospective diabetes study (UKPDS)*⁵⁷, *ADVANCE*⁵⁸ and *Action to Control Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes (ACCORD)*.⁵⁹ *Estudiando el impacto en pacientes diabéticos y en pacientes con enfermedad renal crónica.*
- *Modification of Diet in Renal Disease Study Group (MDRD) 1999*⁶⁰; *African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group (AASK) 2002*⁶¹; *Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2) 2005*⁶². *Estudiando el impacto en pacientes con enfermedad renal crónica,*

En los últimos años los estudios clínicos han virado a realizar estudios que abordaban preguntas claves: ¿Cuándo iniciar el tratamiento antihipertensivo con fármacos?, ¿Cuáles son los valores de PA a alcanzar con el tratamiento farmacológico? ¿Qué resulta más eficiente, un tratamiento intensivo o un tratamiento estandarizado menos intenso? Los estudios *Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE 3) 2016*⁶³, *Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) 2015*⁶⁴ y *Strategy of Blood Pressure Intervention in the Elderly Hypertensive Patients (STEP) 2021*⁶⁵, han ofrecido información relevante que ha sido recogida en las recomendaciones emanadas de las diferentes Sociedades Científicas, no solo del campo específico de la HTA, sino también de la Cardiología, Nefrología, Neurología y Endocrinología dada la transversalidad de la PA en todos estos campos.

PRESENTE
Primer factor de riesgo de mortalidad

LA SITUACIÓN ACTUAL SE HA IDO GESTANDO a lo largo de los últimos 50 años con los avances mencionados con anterioridad, junto a otros muchos procedentes de investigación básica, traslacional, clínica y epidemiológica y con el desarrollo de nuevas tecnologías que han aportado herramientas para profundizar no solo en el mejor conocimiento de la fisiopatología sino también en su aplicación clínica. Pese a todos los avances realizados y las campañas de difusión y concienciación del riesgo que entraña la HTA, se observa un incremento en la prevalencia de HTA a lo largo de los años, desde 1990 a 2010 un 20%⁶⁶ y pese a disponer de medios terapéuticos con contrastada actividad las tasas de pacientes diagnosticados, tratados y controlados son relativamente bajas.

En el desarrollo de los conocimientos clínicos, terapéuticos y en la difusión de la relevancia de la HTA cabe mencionar nombres ilustres como Irvin Page, George Pickering, Norman Kaplan, Björn Folkow, John Laragh, Eoin O'Brian, Alberto Zancheti, Guiseppe Mancia y en España José Luis Rodicio.

En nuestro caso hemos tenido la oportunidad de colaborar activamente en el desarrollo de algunos de estos avances mediante nuestro trabajo clínico, experimental (proyectos de investigación 26) y bibliográfico (329 publicaciones de HTA incluidas en PubMed). Desde los inicios con la creación de la Unidad de Hipertensión en el Hospital de Sagunto (1985), la continuación con un Fellowship en la Universidad de Northwestern (1991) y el posterior periodo hasta mi jubilación en el Hospital Clínico de Valencia (1995) han sido la base de mi actividad en este campo. Las Presidencias de la SEHLELHA (2000) y la Sociedad Europea de Hipertensión (2011), la autoría de las Guías de la Sociedad Europea de HTA publicadas en 2009, 2013, 2018, mi labor de profesor en la Universidad, más de 800 Conferencias en Congresos de Sociedades Científicas y Cursos de

Formación, han sido parte de la docencia y de la difusión social de la HTA en diferentes ámbitos.

Relevancia epidemiológica

La medición de la carga de las enfermedades y los traumatismos es una aportación crucial a la política sanitaria. Igualmente importante es la evaluación comparativa de la contribución de los factores de riesgo potencialmente modificables de estas enfermedades y lesiones.

La prevalencia de HTA, aunque varía en las diferentes regiones mundiales, oscila entre un 33% en Oceanía hasta un 70% en la población de los países occidentales desarrollados, siendo en las mujeres cifras ligeramente superiores. El problema surge en que de estas prevalencias, entre un 30% a 50% de los pacientes no están diagnosticados, 20% no reciben tratamiento antihipertensivo y de aquellos que lo reciben alrededor de 20% no alcanzan valores objetivo de control. En España actualmente se considera que la población hipertensa en global oscila entre 40 y 45% y que un 73% de la población adulta de más de 70 años es hipertensa, pero que el 27% no están diagnosticados, de los diagnosticados un 15% no se tratan y de los tratados solo un 50% están controlados.^{67,68}

La distribución de la prevalencia en cuanto a edad y sexo muestra unos patrones bien definidos. La HTA puede estar ya presente en las dos primeras décadas de la vida. No fue hasta principios de la década de 1980, en que se reconoció la importancia de la PA esencial en época pediátrica, principalmente porque la PA no se medía habitualmente en la práctica clínica. Los niveles de PA que se determinaban como anormales en los niños, cuando se identificaban, se consideraban como HTA secundaria resultante de una condición subyacente. Aunque las causas secundarias de la HTA ocurren con relativa mayor frecuencia en los niños hipertensos que en los adultos, la prevalencia de la HTA secundaria es sólo de alrededor del 1% en general, dejando la HTA primaria como el tipo más frecuente, especialmente en los adolescentes⁶⁹. Gran parte de los adolescentes con valores de PA sistólica aislada, diastólica aislada o sisto-diastólica no solo desa-

rrollan HTA en la edad adulta, sino que también la presencia de lesiones de órgano diana y el riesgo CV es superior a los que desarrollan la HTA en épocas más tardías⁷⁰. La prevalencia que se incrementa a lo largo de las cinco primeras décadas de la vida se acelera a partir de este momento hasta llegar a cifras de un 70% tras la edad de 70 años. En la población de adultos hasta los 50 años, la prevalencia es mayor en varones que en mujeres, prevalencia que se incrementa en éstas tras los cambios hormonales del periodo de menopausia. A partir de aquí se igualan las prevalencias incrementándose la prevalencia en mujeres tras los 70 años de edad.

A lo largo de la vida también se observan diferencias en la tipología de HTA. Mientras que en las dos primeras décadas de la vida predomina la HTA sistólica aislada⁷¹, en el adulto se incrementa progresivamente la prevalencia de HTA diastólica y sisto-diastólica y es partir de los 60 años que se incrementa la presencia de HTA sistólica producida por la disminución progresiva de la elasticidad vascular. En general hasta la edad de 50 años el mejor marcador del riesgo inducido por la HTA es la PA diastólica, mientras que a partir de los 50 años la PA sistólica es la que marca preferentemente el riesgo.

El impacto en morbilidad y mortalidad ya fue cuantificado de nuevo con mayor precisión desde ámbitos económicos en un informe publicado en 1979 por la Sociedad de Actuarios⁷². La información obtenida se puede resumir en: i) las tasas de mortalidad aumentaban con el incremento de la PA tanto en hombres como en mujeres; ii) el sobrepeso, entre un 35% y un 45% por encima del peso medio de la población estudiada aumentaba la mortalidad entre un 20% y un 30% de los normotensos e hipertensos límite y bastante más en el caso de los hombres con HTA arterial definida. El aumento de la mortalidad entre las mujeres con sobrepeso fue “claramente menor” que entre los hombres con sobrepeso; iii) Entre los hombres asegurados con HTA “límite”, presión sistólica de 140 a 159 *mm Hg* y presión diastólica de 90 a 94 *mm Hg*, independientemente del tratamiento, las tasas de mortalidad por enfermedad coronaria y hemorragia cerebral eran un 50% más elevadas que entre los hombres normotensos; iv) entre los hombres asegurados con “presiones sanguíneas definitiva-

mente altas” (sistólica >160 mm Hg y/o diastólica >95 mm Hg), independientemente del tratamiento, en comparación con los hombres normotensos, las tasas de mortalidad por enfermedad coronaria y hemorragia cerebral eran más del doble; por cardiopatía hipertensiva cuatro veces mayores y por enfermedad renal aproximadamente el doble. El exceso de mortalidad por estas causas aumentaba con el aumento de la PA; v) Entre los hombres y mujeres asegurados que recibieron tratamiento para la PA antes de la emisión de su seguro y cuya PA se había reducido al rango normotensivo, las tasas de mortalidad por coronarias y accidentes cerebrovasculares eran prácticamente similares a los normotensos.

Actualmente la HTA es la primera causa de mortalidad y de años perdidos por discapacidad (DALY)⁷³, y uno de los factores de riesgo más importantes de cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, otras enfermedades cardiovasculares^{74,75,76}, enfermedad renal crónica⁷⁷, deterioro cognitivo y demencia⁷⁸. Por lo tanto, la PA elevada es una de las principales patologías que se pueden prevenir o al menos mitigar su impacto en mortalidad por enfermedad cardiovascular a nivel mundial. Uno de los objetivos en materia de “enfermedades no transmisibles”, el nombre que se asigna a las enfermedades crónicas adoptados por la Asamblea Mundial de la Salud en 2013, incluye el reducir la prevalencia de la HTA arterial en un 25% para 2025 en comparación con su nivel de 2010.

Si a estas cifras unimos el hecho de que la prevalencia de HTA aumenta, Figura 1, el impacto crece habiéndose constatado que desde 1990 a 2010 la mortalidad anual por HTA se ha incrementado en dos millones de pacientes. Esta mayor prevalencia y su impacto son debidos principalmente a los cambios demográficos, envejecimiento de la población, y al incremento progresivo de la obesidad y y de la occidentalización de las costumbres en términos de alimentación, estilo de vida y ejercicio físico⁷⁹.

Peculiaridades de la PA

La PA es la presión que la sangre ofrece sobre las paredes arteriales siendo la resultante de la interacción entre el Gasto Cardíaco, determinado

por el volumen sanguíneo y la frecuencia cardiaca, y las Resistencias Periféricas, determinadas por el estado de contracción de las arterias de resistencia. La PA tiene como misión el mantener una perfusión sanguínea adecuada a todos los órganos y estructuras aportando los necesarios nutrientes y el oxígeno. La medida de la PA se ha realizado utilizando el esfigmomanómetro de mercurio, actualmente reemplazado por equipos en que la medida de PA utiliza un método oscilométrico. Mientras que el primero sigue utilizando los conceptos de Riva Rocci y Korotkof, el segundo detecta la máxima amplitud de la onda de pulso y mediante un algoritmo interno calcula la PA sistólica y diastólica⁸⁰.

La determinación del valor de la PA tiene una serie de peculiaridades que conllevan a que sea uno de los parámetros con mayor variabilidad, por lo que la medida requiere una estandarización para reducir al máximo la misma. Entre ellas podemos citar:

Amplificación de la onda de pulso. Es relevante el conocer que la onda de pulso generada en cada latido, con la salida de la sangre desde el ventrículo izquierdo a la aorta, incrementa progresivamente su valor aumentando la PA máxima, sistólica, y reduciendo la diastólica⁸¹. El incremento de la amplitud de la onda crece progresivamente con la distancia desde su origen en arterias con elasticidad mantenida. Con ello el valor de PA sistólica en el brazo es mayor en el brazo que en la raíz aórtica y aún mas alto el nivel en la parte distal del miembro inferior. De hecho, el cociente entre la medida en el brazo y por encima del tobillo (índice brazo/tobillo) se utiliza como un índice que indica la normalidad o la presencia de lesiones arterioscleróticas en el árbol vascular ya que en este caso el valor en la pierna sería igual que en el brazo o incluso mas elevado⁸².

Este fenómeno de amplificación ha llevado a introducir métodos no invasivos para calcular el valor de PA a nivel de la raíz aórtica, la llamada PA Central⁸³. Se asume que este valor sería más preciso que la medida clásica en el brazo para valorar la presión de perfusión a nivel cerebral y las resistencias al trabajo del ventrículo izquierdo.

Cambios con cada latido por estímulos varios. Con cada latido puede sufrir mínimos cambios mientras que no se produzcan estímulos físicos o mentales. La presencia del médico o del personal sanitario se ha considerado como un estímulo para un gran número de pacientes con elevación de la PA durante las medidas de PA en la consulta, la llamada reacción de bata blanca. Con todo para tratar de reducir el impacto de su variabilidad se ha estandarizado la toma de PA y la necesidad de su repetición al menos dos o tres veces. La variabilidad a lo largo de las 24 horas se ha cuantificado como *variabilidad intrínseca* cuando se recoge con medidas continuas latido a latido⁸⁴.

Periodos de actividad / reposo / sueño. Los valores de PA en condiciones normales junto a la variabilidad mencionada tienen una variabilidad circadiana con valores más elevados durante el día, caída durante la noche y una elevación brusca al despertar⁸⁵. Aunque estos cambios están mediados en parte con la actividad y el reposo existen variaciones circadianas de estímulos hormonales y nerviosos que modifican los valores de PA. Para su identificación se han introducido medidas de PA tomadas en el domicilio del paciente con equipos semiautomáticos o durante las 24 horas utilizando monitores automáticos. Con su uso se popularizan conceptos como "dipper", "no-dipper" o "riser" según si la PA se reduce más o menos de un 10% del día a la noche, o incluso es más elevada durante la noche⁸⁶.

Ortostatismo. Por último cabe mencionar la relevancia de otro fenómeno como es el impacto de la posición corporal en los valores de PA, el ortostatismo. El paso de una posición de decúbito a bipedestación puede producir una reducción de PA marcada debido a disfunción de los mecanismos que regulan la estabilización de PA con los cambios gravitacionales dando lugar al ortostatismo, presente en pacientes con disfunción autonómica primaria o secundaria a la diabetes o al envejecimiento⁸⁷.

Definición de HTA y sus fenotipos: evolución y controversias

En los años setenta, Sir Geoffrey Ross definió cuándo se debería hablar de HTA, es decir cual sería el valor umbral para definir normalidad e HTA^{88,89}.

Según Ross sería aquel valor que a partir del mismo los pacientes que tengan valores más elevados si reciben tratamiento antihipertensivo reducen su riesgo cardiovascular y renal. Este concepto, en parte aceptado en la actualidad, llevó a que la definición del umbral se aplicase a las medidas de PA tomadas en la consulta del médico. Estos valores umbral han ido modificándose a lo largo de los años a partir de la primera definición de la OMS de 160/100 *mm Hg* y actualmente existen dos aproximaciones diferentes. La Sociedad Europea de HTA en 2007⁹⁰ 2013⁹¹ y 2018⁹² y la Sociedad Canadiense REF basados en criterios de eficacia definen HTA (HTA) como valores de PAS ≥ 140 *mm Hg* y/o valores de PA diastólica (PAD) ≥ 90 *mm Hg*, Esta definición se basa en la evidencia de múltiples estudios clínicos de que el tratamiento farmacológico de los pacientes con valores superiores a este umbral es beneficioso. Por el contrario la American College of Cardiology y la American Heart Association⁹³ consideran niveles umbral PAS ≥ 130 *mm Hg* y/o valores de PA diastólica (PAD) ≥ 80 *mm Hg* basados más en aspectos epidemiológicos. En ambos casos, los mismos valores umbral se utiliza en jóvenes a partir de 16 años y para ambos sexos. Por el contrario en adolescentes y niños menores de 16 años los valores umbral están definidos por percentiles de la distribución, $>P_{95th}$, ya que en ellos no existen datos de ensayos de intervención para conocer la posible eficacia del tratamiento⁶⁹.

Debido a la variabilidad de los valores de PA enunciados previamente y que en la consulta médica se toman un número limitado de medidas se iniciaron las medidas ambulatorias de la PA durante el día utilizando equipos semiautomáticos. En 1962 se publican los estudios pioneros de los profesores Sokolof⁹⁴ y Perlhof⁹⁵ demostrando que los valores de PA ambulatorios se asociaban mejor que los de la clínica en la presencia de hipertrofia cardiaca. Los mismos autores prolongaron sus estudios demostrando unos años más tarde que además de la mejor relación con hipertrofia lo hacían también con el pronóstico de tener accidentes cardiovasculares y mortalidad⁹⁵. El desarrollo de equipos automáticos que permiten realizar medidas de PA durante 24 o 48 horas con la frecuencia que programemos han encumbrado la Monitorización Ambulatoria de PA (MAPA) como

un método de utilidad en la evaluación del paciente hipertenso y en el seguimiento del tratamiento antihipertensivo con la posibilidad de tener valores de diferentes periodos del día siendo de especial relevancia los valores durante el descanso nocturno⁹⁶. De igual forma se ha popularizado la medida de la PA en el domicilio utilizando equipos semiautomáticos⁹⁷. Para ambos métodos, MAPA y medida domiciliaria se aceptan por consenso unos valores de normalidad para definir la presencia de HTA o no. Junto a ello se ha identificado periodos en los que existe una elevación de la PA, especialmente al despertar coincidiendo con aumento de la actividad simpática y aumento de la agregabilidad de las plaquetas, señalando un periodo de riesgo para eventos cardiovasculares⁸⁶.

La aplicación simultanea de las medidas en la consulta y las tomadas de forma ambulatoria ha dado lugar a que nos encontremos con situaciones en las cuales no coinciden la clasificación por la medida de la consulta y la ambulatoria. Esto ha dado lugar a que podamos tener en un paciente cuatro diferentes fenotipos. Cuando hay coincidencia en ambos métodos de normotensión o HTA se establece el diagnóstico, mientras que niveles de HTA en la medida clínica y normalidad ambulatoria estamos delante de la llamada “HTA de bata blanca”⁹⁸. Por el contrario con normalidad en la clínica y elevada ambulatoriamente hablamos de “HTA enmascarada”⁹⁹. El significado clínico de estas dos situaciones discrepantes se ha analizado con estudios de seguimiento aceptándose actualmente que la HTA enmascarada tiene un riesgo cardiovascular elevado y por tanto sería tributaria de recibir tratamiento. Por el contrario el riesgo de la HTA de bata blanca ha sido más discutido, pero actualmente podemos considerar que estos pacientes tienen un riesgo aumentado de progresar a HTA global y a sufrir eventos cardiovasculares por lo tanto se aconseja un seguimiento de los mismos y una valoración minuciosa de otros factores de riesgo para iniciar tratamiento farmacológico en caso de modificaciones^{98,99}.

Con diferentes métodos de medida, ofreciendo valores distintos de PA, se discute la superioridad de unos métodos sobre los otros. Esta comprobado que la reproducibilidad de los valores ambulatorios es mejor que los valores clínicos y que se relacionan mejor con la presencia de daño orgá-

nico asociado a la HTA, aunque en este caso esta superioridad puede estar sobredimensionada por un fenómeno matemático. Sin embargo queda pendiente la confirmación de que una intervención terapéutica basada en objetivo terapéutico de las PAs ambulatorias es superior a cuando el objetivo terapéutico es la PA clínica. Es por lo que la PA clínica debe seguir siendo el principal método para definir HTA, afirmación no sin controversia¹⁰⁰.

Etiología

Aproximadamente el 90% de los casos de HTA se denominan HTA esencial (HTAE), es decir, HTA de causa desconocida resultante de la interacción de factores genéticos, ambientales y sociales. Historia familiar, edad, raza de ascendencia africana, hábitos alimenticios con consumo excesivo de alimentos ricos en sodio y bajos en potasio, sobrepeso u obesidad, sedentarismo y consumo de alcohol son factores predisponentes a desarrollar HTA. Los factores sociales, en particular las condiciones socioeconómicas individuales, nivel educativo, nivel de ingresos y la ocupación, también se han asociado repetidamente a la HTA. Todos ellos influyen en circunstancias individuales (vivienda, disponibilidad de alimentos sanos, tabaquismo, consumo de alcohol) y factores psicosociales como el estrés¹⁰¹. En los últimos años en los países desarrollados el aislamiento social y la soledad parecen jugar un papel en el riesgo de desarrollar HTA y en el bajo control de la misma en las edades más avanzadas de la vida¹⁰².

Junto a todos estos factores, ciertas enfermedades crónicas como la diabetes, el síndrome metabólico y la enfermedad renal crónica, también aumentan el riesgo HTA ya que tanto en sus factores de riesgo como en sus alteraciones fisiopatológicas hay una estrecha conexión con la elevación de PA.

El restante 10% de los casos se agrupa como HTA secundaria, de la que el 0,5% son trastornos genéticos monogénicos con una herencia de tipo mendeliano¹⁰³. Las causas de HTA secundaria son múltiples y provienen

de trastornos o enfermedades endocrinas (hiperaldosteronismos), renales (parenquimatosas y vasculares), vasculares, tumores de la cresta neural. Sin olvidar las producidas por factores exógenos como ciertos fármacos de uso común y el uso de drogas recreacionales⁹². Aunque muchas de ellas pueden aparecer a cualquier edad, las de causa genética suelen manifestarse en las dos primeras décadas de la vida, mientras las derivadas del proceso de arteriosclerosis, ateromas en las arterias renales, son propias de los pacientes de edad avanzada.

Herencia en HTA

Que la HTAE tiene un componente genético es un concepto ampliamente aceptado ya que la heredabilidad de los valores de PA oscilan entre un 25 a 40% en función de que se refiera a PAS, PAD de la clínica o a valores medios de 24 horas. La distribución continua de los valores de PA en la población ya evidenció que se trataría de una herencia poligénica, herencia de rasgos complejos, en la que existe una interacción de varios genes y sobre los que factores ambientales juegan un papel principal, así mismo como el tiempo para que estos factores determinen la elevación de la PA. De hecho el componente genético predispone a sufrir HTA no la produce¹⁰⁴.

La contribución genética a la HTA fue reconocida 32 años después en su revisión de la teoría del mosaico de la HTA de Page^{105,106}, tras estudios familiares y la caracterización de raros trastornos monogénicos. Con un consenso sobre la existencia de un componente genético de la PA, el debate Platt vs Pickering⁸⁹ de la década de los 50 se planteó si la HTA era monogénica o poligénica. Platt argumentó que los raros trastornos monogénicos de la HTA eran una prueba de su naturaleza de herencia mendeliana. Por el contrario, Pickering postuló la distribución gaussiana, y no bimodal, de la PA en toda la población y sugirió que la PA está determinada por un conjunto de genes, además, reconocía la HTN como un rasgo cuantitativo con una distribución normal, lo que se oponía a la sugerencia anterior de

que la HTA era un rasgo cualitativo distinto de la PA normal. Estudios posteriores apoyaron la naturaleza poligénica de la HTA y estimaron que la heredabilidad PA sistólica (PAS) y la PA diastólica (PAD) es del 15-40% y del 15-30%, respectivamente¹⁰⁴. Con ello se inició la búsqueda de genes candidatos y los escasos trastornos monogénicos representaban un extremo de la distribución, pero su investigación mediante el análisis de ligamiento facilitó la identificación de los primeros genes asociados a la HTA y puso de relieve el papel de las vías renales y suprarrenales en el control de la PA. Así, cabe destacar que la investigación sobre pacientes con el síndrome de Liddle identificó mutaciones de ganancia-función en los genes *SCNN1B* y *SCNN1G* que codifican subunidades del canal epitelial de sodio (ENaC) presente en el túbulo colector renal, reforzando el papel de la reabsorción renal de sodio en el control de la PA¹⁰⁷.

Sin embargo, los estudios de genes candidatos generalmente tenían poca potencia ya que se fundamentaron en cohortes familiares cuyo reclutamiento era difícil, la falta de replicación y que los genes candidatos se seleccionaban sobre la base de vías de la PA previamente caracterizadas, lo que restringía la identificación de nuevos genes de PA^{108,109}. El cambio de estrategia fue la vinculación de todo el genoma con el objetivo de identificar *loci* en cualquier parte del genoma, un enfoque sin hipótesis previa. Estos estudios identificaron con éxito una serie de regiones del ADN ligados a variaciones en el fenotipo asociados a la HTA, algunos de los cuales fueron validados en estudios de seguimiento¹¹⁰. En paralelo, los modelos experimentales han proporcionado un recurso valioso para comprender la naturaleza poligénica de la HTAE, dadas las ventajas que proporcionan la heterogeneidad genética de las cepas de ratas y su entorno fácilmente controlable, lo que aumenta la potencia de los estudios. La secuenciación simultánea de los genomas de la rata y del ser humano permite realizar mapeos comparativos y algunas de las regiones identificadas con análisis de ligamiento en humanos se pueden replicar en los roedores¹¹¹.

La secuenciación completa del genoma humano, GWAS, junto con el desarrollo de las matrices de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), ha permitido una tipificación del genoma de alto rendimiento de las variantes

seleccionadas y potenciar el desarrollo de los primeros estudios de asociación genómica. En la Figura 2 se muestra el estado de conocimiento respecto al impacto de los polimorfismos y mutaciones asociadas al desarrollo de HTA.

Mecanismos de HTA

El estudio de los mecanismos por los cuales se eleva la PA ha sido y sigue siendo un elemento clave no solo académico sino también para el desarrollo de medidas que permitan prevenir y reducir la elevación de la PA y su impacto. En su artículo de 1949, Irving Page¹⁰⁵ describe por vez primera la multifuncional naturaleza de la HTA con el termino “Mosaico”, señalando que muchos mecanismos están más o menos involucrados e interrelacionados, Figura 3. La presión sanguínea elevada es el resultado de múltiples fuerzas que actúan sobre la variedad de tejidos que componen el aparato circulatorio. En una revisión posterior, Page presentó un diagrama octogonal que ha sido modificado y reproducido con frecuencia para ilustrar el concepto de que la HTA está causada por múltiples factores, entre los que se incluyen perturbaciones neurales y químicas, alteraciones del calibre y la elasticidad vascular, reactividad cardiovascular, volumen sanguíneo y viscosidad. Posteriormente, Page revisó la teoría del mosaico para incluir términos más generales; sin embargo, el principio de su teoría ha prevalecido hasta la actualidad¹⁰⁶. Es fascinante observar que los factores que la componen reflejan un debate central continuo sobre la importancia del riñón (volumen y gasto cardíaco), la vasculatura (elasticidad, calibre vascular y reactividad) y el sistema nervioso central (reactividad y neural) y su interacción. Estas consideraciones sobre la teoría del mosaico y más allá reflejan la naturaleza premonitoria del concepto original de Page, que es notable por la interdependencia de los distintos componentes, de tal manera que un cambio en uno de ellos puede perturbar casi con toda seguridad los demás y vemos como a lo largo de los años ha ido modulándose, siguiendo el avance de los conocimientos obte-

nidos. El papel relevante del riñón, el árbol vascular y la interacción neurohumoral juegan un papel central en los desequilibrios que llevan a la producción de HTA.

Regulación renal

El volumen en cada latido depende del retorno venoso y se rige en gran parte por el riñón y su modulación de la homeostasis del volumen. Guyton y cols¹¹² se basaron en los primeros conceptos de Page para elaborar un complejo modelo matemático de las interacciones dinámicas entre muchos de estos componentes del Mosaico. El modelo predecía que la presión renal-natriuresis regulaba los fluidos corporales y ejercía un papel primordial en la fijación del nivel de PA, mientras que el sistema nervioso central y la función vascular, entre otros, proporcionaban una importante modulación.

El riñón tiene cuatro principales funciones en el control de la PA. La primera es la *secreción de renina*¹¹³, péptido que derivado de la prorenina actúa sobre el angiotensinogeno produciendo angiotensin I, siendo el paso regulador de la velocidad en la activación del SRAA. Los estímulos para la secreción de renina son la reducción de la presión de perfusión renal, la reducción del sodio en la macula densa y la estimulación del sistema nervioso simpático. Aunque la producción de renina se produce por las células del aparato yuxtaglomerular, la estimulación simpática mantenida activa secreción de renina por células de músculo-liso vascular de la arteria aferente y no solo ellas sino que también células del túbulo colector pueden secretar renina.

El segundo mecanismo es mantener una relación *presión-natriuresis* adecuada¹¹⁴. Un desplazamiento de esta relación de forma mantenida hacia valores más elevados de PA para generar la misma natriuresis es uno de los mecanismos para mantener la PA en cifras elevadas. Aunque los mecanismos de esta relación son múltiples juega un papel relevante la presión

del intersticio renal y la activación de los transportadores tubulares de sodio. El tercero de los mecanismos es la activación del *sistema simpático renal aferente*¹¹⁵ que conlleva a un incremento del tono simpático sistémico mantenido. Por último, una cuarta función importante del riñón en la HTA es como lugar de *activación inmunológica*¹¹⁶. La HTA inducida por la Ang II activa células dendríticas presentadoras de antígenos en el riñón que migran a los órganos linfoides secundarios para activar las células T que a su vez regresan al riñón. Este proceso se bloquea con la deneración renal, lo que sugiere que los nervios renales eferentes promueven la formación de neoantígenos renales en la HTA.

Red vascular

Mecanismos vasculares potenciales que intervienen en la HTA incluyen el calibre vascular, la reactividad, la elasticidad e, indirectamente, el gasto cardíaco¹¹⁷. La resistencia vascular sistémica, resistencia vascular, está casi uniformemente en los adultos con HTA, y muchos agentes comunes utilizados para el tratamiento de la HTA son vasodilatadores. Aquí como en el riñón también podemos discernir cuatro mecanismos principales en la génesis de HTA. Primero es la presencia de un entorno de hormonas vasoconstrictoras¹¹⁸, incluyendo Ang II, catecolaminas y la vasopresina, junto con alteraciones en la función vascular que promueven la vasoconstricción y disminuyen la vasodilatación. La segunda contribución viene de la mano de una alteración estructural tanto de las arteriolas como de las grandes arterias, cambios los primeros que preceden a la elevación de PA. Los segundos facilitan la trasmisión de la onda de pulso con los cambios hemodinámicos consecuentes a ello¹¹⁹. Por último aquí también existe un gran lecho para la activación inmunológica por la interacción entre el endotelio y las células circulantes del sistema inmune. En estos mecanismos vasculares no debemos de olvidar su capacidad de activación plaquetar mediante el incremento del factor tisular a partir del endotelio y de la molécula I de adhesión tisular¹²⁰.

Interacción neuro-humoral

Entre las áreas de mayor relevancia por su impacto no solo académico sino también clínico se encuentra la *interacción neurohumoral* en el control de PA y su devenir en la HTA¹²¹. El mantenimiento de la PA requiere la regulación coordinada de muchos componentes que interactúan en una red interdependiente que, en última instancia, controla los principales determinantes de la PA, el gasto cardíaco, la resistencia periférica y el volumen sanguíneo. Los mecanismos neurohumorales y autonómicos son componentes clave de una red compleja. El sistema nervioso central¹²², organizado en múltiples niveles de centros integradores, regula la actividad simpática y la liberación de vasopresina en respuesta a la información nerviosa y humoral. El sistema autónomo¹²³, mediante las vías eferentes simpática y parasimpática, regula la frecuencia cardíaca, la vasoconstricción y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Los componentes humorales, la angiotensina II, la aldosterona y los péptidos natriuréticos auriculares regulan la vasoconstricción y la excreción de sodio.

Integración de mecanismos

La regulación a corto plazo del gasto cardíaco y la resistencia periférica está interconectada por los reflejos del sistema nervioso autónomo con la intervención de los barorreceptores. El control a medio plazo se consigue mediante la interacción entre el tráfico nervioso simpático, los sistemas humorales y el riñón, controlando la resistencia vascular periférica y el volumen sanguíneo. El riñón, mediante mecanismos de presión-natriuresis y arteriolas, así como por la vasodilatación mediada por el flujo y la reactividad miogénica, participa ampliamente en el proceso. Por último, el ritmo circadiano de los niveles de PA está regulado por un mecanismo de reloj impulsado por el núcleo supraquiasmático, que es estimulado directamente por la luz¹²⁴. Modificaciones en alguno de estos elementos puede sobrepasar la capacidad del resto para contro-

larlo y elevarse la PA, cuando no inducir alteraciones *per se* en otros componentes del sistema¹²¹.

Estratificación de riesgo: Importancia de las lesiones de órgano-diana asociadas a la HTA (HMOD) y comorbilidades

Las HMOD “*Hypertension Mediated Organ Damage*” son cambios estructurales o funcionales en las arterias o en los órganos diana de la HTA (corazón, riñón, vasos sanguíneos, cerebro y ojos) causados por una PA elevada y es un marcador de ECV preclínica o asintomática^{125,126,127}. Así la evaluación de la hipertrofia ventricular izquierda mediante electrocardiografía o ecografía cardiaca y la estimación del filtrado glomerular y la presencia de albuminuria o proteinuria se consideran los estudios básicos imprescindibles¹²⁸. Además, estudios de la presencia de placas de aterosclerosis y/o grosor de la íntima-media de la arteria carótida o alteraciones microvasculares en una visión de los vasos retinianos se han preconizado en el pasado¹²⁹. Actualmente la valoración de la carótida ha perdido interés, a excepción de la presencia de ateromas, y el estudio de los vasos de la retina se reserva para casos de HTA severa o maligna.

La presencia de HMOD ofrece una información combinada de la gravedad de la PA, el tiempo que la PA estuvo elevada en el pasado, el impacto de otros factores de riesgo CV y la respuesta individual en los diferentes órganos a la elevación de la PA. La HMOD es frecuente en la HTA severa o de larga duración, pero también puede encontrarse en la HTA ligera. Con un uso más amplio del diagnóstico por imagen, la HMOD es cada vez más evidente en pacientes asintomáticos y/o en sus estadios iniciales¹²⁶. El riesgo CV aumenta con la presencia de la HMOD, y más cuando el daño afecta a múltiples órganos¹³⁰. Algunas de las alteraciones de daño orgánico pueden revertirse con el tratamiento antihipertensivo, especialmente cuando se utiliza de forma precoz, pero con la HTA de larga duración las lesiones de HMOD puede volverse irreversible a pesar de la mejora del control de la PA^{131,132,133}; no obstante, el tratamiento para reducir la PA sigue siendo importante, ya que puede retrasar la progresión posterior de la HMOD y

reducirá el elevado riesgo CV de estos pacientes¹³². Aunque la escasa dotación técnica y el coste pueden limitar la búsqueda de la HMOD en algunos países, se recomienda realizar un cribado básico de la HMOD en todos los pacientes hipertensos y una evaluación más detallada cuando la presencia de la HMOD pueda influir en las decisiones de tratamiento.

Junto a la búsqueda de la presencia de HMOD debe considerarse también la existencia de comorbilidades frecuentes en los pacientes hipertensos y que añaden una carga de riesgo importante. Así la presencia de diabetes, dislipidemia, enfermedad renal crónica o lesiones de arteriosclerosis incrementan de forma marcada el riesgo, lo mismo que el haber sufrido previamente accidentes cardiovasculares¹³⁴.

Todos estos aspectos están contemplados en las tablas de riesgo desarrolladas por la European Society of Hypertension y que siendo recomendadas desde las Guías del 2007⁹⁰ y confirmadas en las más recientes del 2013⁹¹ y 2018⁹² estarán presentes en la próxima del 2023.

La evaluación de HMOD no solo es importante al momento del diagnóstico sino también tiene relevancia para el seguimiento de la efectividad del tratamiento antihipertensivo. Ello requiere la repetición periódica de la evaluación de las lesiones detectadas al momento de la primera evaluación o la aparición de *novo* de las mismas. Para un uso adecuado y que pueda resultar eficiente no solo se debe considerar la secuencia temporal de su medida basada en la presencia o ausencia de lesiones en la primera evaluación, sino también la reproducibilidad de la medida, la sensibilidad para que puedan detectarse cambios y el tiempo necesario para ello y su valor pronóstico.

Tratamiento de la HTA

El tratamiento farmacológico es la piedra angular del tratamiento antihipertensivo. Su desarrollo a partir de los años 50 del siglo pasado han ocurrido en paralelo a los avances en los mecanismos fisiopatológicos de la elevación de la PA y sus consecuencias. La introducción progresiva de las

diferentes familias de fármacos se han ido integrando, desplazando a las más antiguas en función no solo de la eficacia sino también de la tolerancia y seguridad.

Los años 50

La introducción de los primeros fármacos en el tratamiento de la HTA vino de la mano de observaciones de posibles efectos beneficiosos al utilizarlos en el tratamiento de la sífilis de pacientes con insuficiencia cardíaca o del uso de algunos quimioterápicos antibacterianos. En el primer caso los *diuréticos mercuriales*¹³⁵ y en el segundo la *acetazolamida*, un inhibidor de la anhidrasa carbónica, fueron los primeros diuréticos introducidos para tratar elevaciones severas de la PA. Posteriormente se desarrollaron la *clorotiazida*¹³⁶, que se introdujo como primer agente eficaz por vía oral, la *furosemida* y los diuréticos ahorradores de potasio como la *amilorida* y la *espironolactona*¹³⁷ algunos años más tarde.

Estimulados por el papel del sistema nervioso en el control de la PA, se empezaron a utilizar alcaloides de la raíz de la *Rauwolfia serpentina*, un arbusto nativo de la India, la *reserpina*¹³⁸. Continuando con el bloqueo de la actividad simpática se desarrollaron la *guanetidina*, que reemplaza la noradrenalina en las vesículas presinápticas, la *alfa-metildopa*¹³⁹, un falso transmisor que reduce la síntesis de noradrenalina y un bloqueante de los receptores alfa-2 presinápticos, *clonidina*. Ya posteriormente se desarrollaron, los bloqueantes alfa-1 postsinápticos¹⁴⁰ *fentolamina*, *fenoxibenzamina* y *prazosin* que aún siguen utilizándose en la actualidad.

Los años 60

En los albores de los 60, se sintetizan las primeras moléculas que bloqueaban los receptores beta-adrenérgicos¹⁴¹, siendo el primer fármaco utilizado en clínica el propanolol. A partir del mismo se inició un desarrollo a lo largo de los años posteriores dando lugar al gran grupo de fármacos beta-

bloqueantes no selectivos, selectivos frente a los receptores beta-1, con o sin actividad simpático-mimética intrínseca y finalmente algunos con actividad vasodilatadora. En HTA, los altamente selectivos y también los que poseen capacidad vasodilatadora, son los más recomendados¹⁴².

En esta misma década se desarrollan los primeros bloqueantes de los canales de calcio, los llamados Calcio-antagonistas¹⁴³. En los años sucesivos el conocimiento en profundidad de las diferentes variantes de canales del calcio, L, T y N, su distinta concentración en el territorio vascular, corazón y riñón y el desarrollo de diferentes moléculas con composición química dispar, extienden la familia¹⁴⁴. Por su diferente acción sobre unos canales u otros, en la actualidad las dihidropiridinas (nifedipino, amlodipino, etc...) son las recomendadas en el tratamiento de la HTA y las feniloalquilaminas y benzotiazepinas para alteraciones del ritmo cardiaco.

Los años 70

Aun conocido desde finales del siglo XIX el sistema renina-angiotensina no se había podido intervenir hasta que se describe la posibilidad de su bloqueo mediante el veneno de una víbora jararacá de Sudamérica y se produce el primer inhibidor oral, el captopril, cuyo mecanismo de acción es la inhibición del Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA)¹⁴⁵, enzima que inicia la cascada de activación del sistema. El bloqueo de la enzima impedía la transformación del angiotensinógeno producido en el hígado. Los inhibidores de la ECA y todos los fármacos que se derivaron con posterioridad, especialmente los Antagonistas del Receptor AT1 de angiotensina II (ARAI), forman parte del núcleo central del tratamiento antihipertensivo en los últimos 30 años.

El nuevo siglo

Varios conceptos irrumpen con fuerza en la orientación del tratamiento antihipertensivo.

El primero de ellos es el considerar desde los inicios la utilización de combinaciones de fármacos en el mismo comprimido, en oposición a la práctica más habitual de escalar el número de fármacos según la necesidad de controlar los valores de PA bajo los objetivos recomendados¹⁴⁶. La información hasta la actualidad parece demostrar las ventajas de esta administración en el mismo comprimido en elementos como la más rápida reducción de PA con menor riesgo cardiovascular e incluso una disminución de los efectos secundarios¹⁴⁷. Si bien actualmente todas las guías recomiendan iniciar el tratamiento con esta estrategia la monoterapia con un solo fármaco sigue teniendo su lugar en pacientes con bajo riesgo CV o en pacientes de edad avanzada en los que se recomienda una escalada terapéutica con la vigilancia de potenciales efectos secundarios.

El segundo, fue cuando en 2008 la Food and Drug Administration americana elabora una guía para la industria de la Diabetes¹⁴⁸ y legisla que los estudios de fármacos para la diabetes deben recoger los siguientes elementos:

- Establecer un comité independiente para adjudicar prospectivamente los eventos CV de forma ciega.
- Incluir los eventos principales:
 - Mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio e ictus.
 - Puede incluir también la hospitalización por SCA, los procedimientos de revascularización urgentes y otros puntos finales.
- Diseñar y realizar estudios que permitan futuros meta-análisis.
- Incluir pacientes con mayor riesgo de eventos CV (por ejemplo, enfermedad relativamente avanzada, edad avanzada, algún grado de deterioro renal).
- Los ensayos de fase 3 deben durar más que los típicos 3 a 6 meses para proporcionar datos sobre el riesgo CV a más largo plazo (por ejemplo, un mínimo de 2 años).
- Recoger datos de resultados CV preespecificados para excluir el aumento del 80% del riesgo relativo del nuevo agente..

Con esta regulación se obliga a un desarrollo de moléculas que no solo reducen los niveles de glucemia sino que además tienen otros efectos cardiovasculares como el control de la PA, algunos de forma directa, por natriuresis y otros efectos asociados, o indirectamente reduciendo peso corporal. Así los inhibidores del cotransportador glucosa-sodio 2 (SGLT2i)¹⁴⁹ y los agonistas del péptido 1 de glucagón (GLP1)¹⁵⁰ van introduciéndose progresivamente también para facilitar el control de PA especialmente en situaciones de refractariedad al tratamiento habitual.

En adición a estos contextos previos irrumpe otro grupo de fármacos, introducidos inicialmente para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca y que tienen como objetivo el incrementar el cGMP mediante la inhibición con sacubitril de la neprilisina, enzima que degrada péptidos vasodilatadores y natriuréticos¹⁵¹.

Por último, cabe mencionar el futuro inmediato con fármacos derivados de estudios con soporte genético en su detección, como elementos importantes en la regulación de la PA y por lo tanto ser dianas terapéuticas relevantes, o en su mecanismo de acción (*véase en el apartado de farmacogenómica*).

El Control de la HTA

Ya hemos mencionado el problema del insuficiente control de los valores de PA en la población. Dejando a un lado el hecho real del infra-diagnóstico de la HTA, existe un elevado porcentaje de población en los que los valores de PA permanecen elevados, aun conociendo que son hipertensos, con el consiguiente riesgo para la salud. Además, todo ello en un contexto en que se conocen y se tienen los medios para poder reducir los valores de PA. En este contexto podemos distinguir de entre la población hipertensa en general, un grupo de pacientes en que se mantienen valores de PA elevadas aun recibiendo tratamiento farmacológico con tres o más fármacos antihipertensivos, es la llamada HTA refractaria o resistente¹⁵².

Presente en un 20% de los pacientes remitidos a las clínicas especializadas en la evaluación y tratamiento de la HTA, su frecuencia en la población hipertensa es de un 5%.

Al enfrentar el médico una HTA resistente, lo primero que debe hacerse es comprobar la elevación de los valores de PA en más de una visita y en medidas fuera de la consulta, preferiblemente mediante la monitorización ambulatoria de 24 horas, seguido de una comprobación de la toma de los comprimidos en dosis y secuencia correctas. La primera publicación de la utilidad de la Monitorización Ambulatoria de 24 horas en estos pacientes y su valor pronóstico fue publicada por primera vez por nuestro grupo en 1997¹⁵³. Esta comprobación es difícil en ausencia de efectos secundarios típicos de los fármacos que pueden evidenciarse, ya que la técnica de medida de los metabolitos de los fármacos en orina mediante cromatografía no está introducido de rutina en muchos hospitales. Seguros de que los valores de PA son elevados y que el paciente toma la medicación, se debe descartar que no exista una obesidad severa, ingesta de sal en exceso, toma de sustancias recreacionales o fármacos que eleve la PA, siendo los más frecuentes los antiinflamatorios no esteroideos, corticoides, anabólicos y ácido glicirrínico (regaliz). Si no existen estas circunstancias se estudia la presencia de una HTA secundaria siendo las más frecuente y de presentación larvada, el hiperaldosteronismo primario¹⁵⁴.

Pero el gran impacto en la población es la ausencia de control en un gran porcentaje de hipertensos aun cuando los valores de PA no tendrían dificultad en ser controlados con un tratamiento adecuado. Las razones por esta falta de control son varias e incluyen una falta de adherencia al tratamiento, inercia terapéutica por parte del médico¹⁵⁵ y atención sanitaria deficiente. Los componentes que pueden estar presente en la situación de un paciente concreto pueden ser los tres juntos o por separado, pero el resultado final es la falta de tratamiento y control con sus consecuencias.

Las razones que se encuentran subyacentes en la *falta de adherencia* al tratamiento pueden ser múltiples y variadas pero la realidad en estudios poblacionales demuestra que de todos los pacientes que inician un tratamiento antihipertensivo al año tan solo un 55% siguen tomando la medicación¹⁵⁶. Aunque la educación sanitaria a la población puede incrementar la adherencia, su impacto es mínimo, y la toma del tratamiento, dos o tres moléculas diferentes, en el mismo comprimido es más eficaz para reducir la PA y parece que puede favorecer la prescripción. La *inercia terapéutica* de responsabilidad médica es también muy frecuente pero no fácil de cuantificar. Las causas también pueden ser múltiples pero en contra de lo que se podría pensar no existe una relación clara con la falta de conocimiento sobre la enfermedad y las necesidades de su tratamiento. Por último, cabe mencionar el impacto que una ineficiente estructura sanitaria tiene, especialmente en lo que se refiere al nivel de Atención Primaria, ya que es el frontal de la atención en una patología tan frecuente como es la HTA.

FUTURO
Innovación y tendencias

Precisando los valores umbral para el diagnóstico de la HTA

Retos

Valor clínico de la MAPA o AMPA. Debido a la gran variabilidad de los valores de PA se intenta buscar el método con la máxima precisión, no solo desde el punto de vista de la reproducibilidad sino también de su valor pronóstico, en el sentido de que si guiamos nuestra intervención por los valores obtenidos por un método conseguimos más beneficios en términos de reducir eventos cardiovasculares que si utilizamos como guía la PA clínica. Hoy por hoy no existe ningún estudio que trate de dilucidar si la MAPA podría cumplir este objetivo¹⁰⁰.

Avances tecnológicos

Monitorización continua de la PA por métodos sin manguito “cuff-less methods”^{157,158,159,160}. Los dispositivos de medición de la PA (PA) sin cables ofrecen una gran promesa en el campo del conocimiento de la HTA, la gestión y el control. Las tecnologías de medición de la PA sin manguito ligadas a dispositivos portátiles y teléfonos inteligentes pueden mejorar el conocimiento de la HTA al proporcionar numerosas mediciones fuera de la clínica, permitiendo así el diagnóstico y la intervención tempranos de esta enfermedad tan común y en gran medida asintomática. El uso de estos métodos puede optimizar la estimación de la verdadera carga de la PA a lo largo del tiempo, al proporcionar una evaluación completa del nivel y el comportamiento de la PA durante todas las circunstancias diarias y durante largos períodos de tiempo y al revelar continuamente la PA ofrece una información al paciente que puede ayudar a mejorar la cumpli-

mentación del tratamiento antihipertensivo, aunque en ocasiones puede resultar contraproducente en pacientes ansiosos. Finalmente, pueden añadir sensores monitorizando otros parámetros fisiológicos. Así pues, los dispositivos de medición de la PA sin manguito tienen el desafiante potencial de cambiar la medición de la PA, el diagnóstico de la HTA, su gestión y el control a largo plazo.

Los sistemas de medición de la PA sin manguito (*cuffless devices*) están basados en tecnologías y métodos dispares. El más extendido está basado en el método de la velocidad de la onda de pulso¹⁶¹. Este método se basa en considerar que el momento de la contracción del corazón y de la eyección de la sangre es casi el mismo, y el valor de la PA sistólica se calcula basándose en el tiempo de propagación de la onda de pulso, que es la diferencia de tiempo entre la onda R del ECG y el punto de subida de la onda de pulso. Los registros pueden ser intermitentes y/o continuos, bien de forma automática o semiautomática. Una segunda aproximación está basado en el análisis de la onda de pulso¹⁶², valorando la onda de percusión, la onda de marea (*tidal wave*), la muesca y la onda dicota, otros aplican sonar ultrasónico, La onda de pulso se emite desde un transductor ultrasónico colocado en la piel y la presión sanguínea puede medirse utilizando el eco reflectante de la pared de los vasos sanguíneos anterior y posterior de la pared del vaso sanguíneo.

Por último, debemos mencionar otros métodos experimentales que pueden abrirse camino en un futuro no lejano.

- El método basado en espectroscopia¹⁶³, utiliza tecnología que desde un emisor proyecta la luz y otras frecuencias electromagnéticas a través de los tejidos hasta el torrente sanguíneo y analiza la luz que se refleja de regreso. Esta es captada por el receptor y analiza el flujo sanguíneo calculando el valor de PA.
- Diseño y el funcionamiento de un dispositivo ultrasónico¹⁶⁴ que se ajusta a la piel y es capaz de captar formas de onda de la presión sanguínea en lugares arteriales y venosos profundamente incrustados. El dispositivo portátil es ultrafino (240 μm) y elástico (con tensiones de

hasta el 60%), y permite la monitorización no invasiva, continua y precisa de cambios cardiovasculares desde múltiples localizaciones corporales, lo que debería facilitar su uso en una variedad de entornos clínicos.

- Plataforma de monitorización continua de la PA basada en la bioimpedancia eléctrica y que aprovecha los tatuajes electrónicos de grafeno atómicamente finos, autoadhesivos, ligeros y discretos como interfaces bioelectrónicos humanos^{165,166}. Los tatuajes electrónicos de grafeno se utilizan para monitorizar la PA arterial durante más de 300 minutos, un periodo diez veces superior al registrado en estudios anteriores. La PA se registra de forma continua y no invasiva, con una precisión de $0,2 \pm 4,5 \text{ mm Hg}$ para las presiones diastólicas y de $0,2 \pm 5,8 \text{ mm Hg}$ para las sistólicas, un rendimiento equivalente a la clasificación de grado A.

Actualmente se trabaja en establecer un estándar universal para evaluar el rendimiento y la precisión de los dispositivos de medición de la PA sin manguito. En 2014, el Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE) presentó los problemas específicos de precisión de los dispositivos sin manguito y los procedimientos propuestos para su validación. La International Organization for Standardization (ISO) está desarrollando actualmente una nueva norma específicamente para la validación de dispositivos de medición de la PA sin manguito que pretende abordar todas las cuestiones especiales de estas tecnologías.

Identificando nuevos marcadores de riesgo para estratificar el impacto de la elevación de PA

Retos en la evaluación de riesgo

Las tablas de riesgo pretenden responder a las preguntas clave que dirigen la estratificación, como quién se beneficiará más de la intervención y cuándo debe iniciarse el tratamiento no farmacológico y farmacológico. Los individuos que se encuentran en los niveles más altos de riesgo son

los que más se benefician del tratamiento de los factores de riesgo, pero la mayoría de las muertes provienen de aquellos que se encuentran en los niveles más bajos de riesgo según los elementos de riesgo tradicionales. Esto se debe simplemente a los números: hay muchos más individuos en las categorías de menor riesgo¹⁶⁷.

Los puntos fuertes de las puntuaciones globales de riesgo CV dependen de la calidad de los datos originales y de la metodología aplicada para la validación interna y externa, así como de la calibración para poblaciones específicas. Existen varias limitaciones, entre ellas i) Cohortes prospectivas antiguas - cuando el cálculo se realizó con datos del pasado, existe un sesgo que sobreestima el riesgo debido a la disminución de la tendencia global de la incidencia de la enfermedad; ii) Edad - mientras que los jóvenes tendrán un riesgo estimado de muerte CV muy bajo, los hombres mayores tendrán un riesgo estimado de muerte superior al 5-10%, incluso cuando los factores de riesgo sean bajos.

Se ha intentado mejorar el rendimiento de las tablas de riesgo mediante la introducción de factores modificadores o mediante el uso de técnicas de Inteligencia Artificial. Las últimas tendencias son la introducción de biomarcadores, identificación de componentes metabólicos mixtos e incluso patrones genéticos.

Los biomarcadores, tienen la gran ventaja de ser relativamente reproducibles, más fácilmente accesibles y aplicables a diferentes poblaciones¹⁶⁸. El papel de ciertos marcadores cardíacos en el diagnóstico del infarto agudo de miocardio está bien establecido, las troponinas de alta sensibilidad¹⁶⁹ (cTnT y cTnI) está incluida en la definición de la enfermedad, así como los péptidos natriuréticos (BNP y Pro-BNP) para el diagnóstico de la insuficiencia cardíaca¹⁷⁰. Un gran número de estudios indican que tanto los cTns de alta sensibilidad como los cNP son capaces de detectar a los individuos con mayor riesgo cardiovascular en la población general y especialmente en los hipertensos. La medición de la cTns y la cNP proporciona información fisiopatológica y clínica diferente, pero complementaria. Un aumento conjunto de los dos biomarcadores cardiospecíficos sugie-

re que algunos mecanismos de estrés potentes ya han causado alteraciones relevantes tanto en la función cardíaca como en la estructura celular^{171,172}.

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (HGNA) es una de las enfermedades primarias del hígado más prevalentes en todo el mundo y puede evolucionar en varias condiciones, que van desde la simple esteatosis, pasando por la esteatohepatitis no alcohólica, hasta la fibrosis y, finalmente, la cirrosis y el carcinoma hepatocelular. Se trata de una enfermedad clínicamente silenciosa que da lugar a múltiples complicaciones/comorbilidades extrahepáticas, entre ellas es un factor de riesgo independiente que aumenta la susceptibilidad a la HTA y la enfermedad CV en presencia o en ausencia de diabetes mellitus¹⁷³. El índice de hígado graso, que incluye en el cálculo los triglicéridos, el IMC, la GGT y el perímetro de la cintura¹⁷⁴, un valor superior a 60 en hipertensos se ha asociado a la presencia de hipertrofia ventricular izquierda, albuminuria y tiene un valor pronóstico independiente para la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes hipertensos recién diagnosticados y nunca tratados¹⁷⁵. Por tanto, la presencia de HGNA identifica a los pacientes de mayor riesgo en la prevención primaria de la HTA y puede ser útil a la hora de estratificar el riesgo CV y renal.

En el riñón, el daño tubulointersticial y la fibrosis son altamente pronósticos para la posterior insuficiencia renal en los estudios de biopsia, pero esta patología es invisible para el clínico en ausencia de la misma. La identificación de biomarcadores que reflejan distintos aspectos de la enfermedad tubular renal ha llevado a investigar si estos marcadores pueden proporcionar información adicional sobre el riesgo de progresión de la enfermedad renal crónica y la tasa de filtración glomerular estimada y la albuminuria. Estos biomarcadores pueden agruparse de forma general en los que marcan la lesión de las células tubulares [molécula de lesión renal 1 (KIM-1), factor de crecimiento epidérmico (EGF), proteína quimio atrayente de monocitos 1 (MCP-1)] y los que marcan la disfunción de las células tubulares [[α 1-microglobulina (A1M), uromodulina]]. Estos biomarcadores tubulares renales proporcionan nuevas oportunidades para moni-

torizar la respuesta a las terapias utilizadas para tratar a los pacientes con ERC¹⁷⁶. En la HTA, los biomarcadores tubulares se utilizan para distinguir la lesión de las causas hemodinámicas del descenso de la tasa de filtración glomerular, para demostrar que la medicación antihipertensiva puede causar elevaciones sustanciales de la creatinina sérica sin causar realmente una lesión renal intrínseca. La monitorización seriada de los biomarcadores proporciona una estrategia para que los clínicos continúen con las terapias beneficiosas a pesar de la presencia de descensos benignos del FGe^{177,178}.

Las puntuaciones de riesgo poligénico (PRP)¹⁷⁹, o sumas ponderadas del riesgo conferido por múltiples variantes de nucleótido único asociadas a la enfermedad, están surgiendo como herramientas para mejorar la predicción de enfermedades cardiovasculares comunes y complejas. Las PRP, han demostrado conferir un riesgo significativo que puede resultar de utilidad caminando hacia la medicina personalizada. En el caso de múltiples enfermedades cardiovasculares. La utilidad clínica potencial de la PRS incluye la identificación más temprana para las terapias de estilo de vida, el cribado más temprano de la aterosclerosis subclínica para programar el inicio de las farmacoterapias y el uso como factor de aumento del riesgo para la prevención primaria en pacientes de mediana edad con un riesgo CV intermedio a 10 años.

Métodos de imagen

La tomografía axial computarizada, TAC, es un examen de imagen que se realiza con frecuencia para una gran variedad de indicaciones clínicas. Además del motivo inmediato de la exploración, cada examen de TAC contiene datos adicionales sólidos sobre la composición corporal que generalmente no se utilizan en la práctica clínica habitual. Los principales ejemplos de información cardiometabólica¹⁸⁰ incluyen la medición de la densidad mineral ósea para el cribado de la osteoporosis, la cuantificación del calcio aórtico para la evaluación del riesgo cardiovascular, la cuanti-

ficación de la grasa visceral para la evaluación del síndrome metabólico, la evaluación de la masa y la densidad muscular para el diagnóstico de la sarcopenia y la cuantificación de la grasa hepática para la evaluación de la esteatosis hepática. Todas estas medidas biométricas relevantes pueden ahora automatizarse por completo mediante el uso de algoritmos de inteligencia artificial, que proporcionan una evaluación rápida y objetiva y permiten el cribado poblacional a gran escala. Las investigaciones iniciales sobre estas medidas de composición corporal han demostrado un rendimiento prometedor para la predicción de futuros acontecimientos adversos que iguala o supera a los mejores modelos de predicción clínica disponibles, sobre todo cuando estas medidas basadas en la TAC se utilizan en combinación. Lo mismo puede decirse de los estudios de Resonancia Nuclear Magnética que incluyan la exploración abdominal e incluso incluyendo la cavidad torácica para evaluar la grasa epicárdica, un marcador de riesgo coronario.

Por último cabe mencionar la utilización de métodos de Inteligencia Artificial¹⁸¹ para la identificación de lesiones orgánicas precoces a partir de registros externos como la onda de pulso, o la identificación de HTA secundaria por hiperaldosteronismo.

Evolución futura del mosaico de Page

A medida que la investigación ha ido evolucionando, podría construirse un nuevo diagrama de Mosaico que hace hincapié en la interacción de factores como la inflamación, el estrés oxidativo y el microbioma con alteraciones de la función renal, neural y vascular¹⁸². Hay que considerar que el papel de estos y otros factores varía, sin duda, de un hipertenso a otro o del modelo experimental estudiado. Y lo que es más importante, debe tenerse en cuenta que la elevación de la PA *per se* puede influir en la elevación progresiva de los valores de PA al inducir inicialmente activación de los barorreceptores y natriuresis para reducir la PA y en última instancia inducir mecanismos que elevan la PA de forma progresiva como la

reducción de la sensibilidad de los barorreceptores. Estas características de la teoría del mosaico guían la investigación sobre la HTA y sin duda permanecerán en el centro de la investigación sobre la HTA en el futuro inmediato, Figura 3.

Nuevas tendencias terapéuticas

Retos

A pesar de la amplia investigación, los mecanismos de regulación de la PA y la fisiopatología de la HTA siguen siendo poco conocidos, y hay problemas en la respuesta y la adherencia de los pacientes a las terapias farmacológicas actuales. Como se ha comentado previamente la adherencia al tratamiento antihipertensivo es baja lo que reduce las posibilidades de conseguir beneficios reduciendo el impacto de la HTA. Las causas de esta baja adherencia son múltiples, pero una de las más importantes es que la HTA no produce síntomas en la mayoría de los pacientes, por lo que el tratamiento se abandona con facilidad y especialmente si los fármacos producen algún tipo de efecto secundario aunque sea mínimo. Entre las medidas para tratar de mejorar la cumplimentación terapéutica están la educación de la población y la simplificación del tratamiento, de ahí la recomendación de asociación de fármacos en el mismo comprimido. Otras muchas formas de intervención incluyendo recordatorios automáticos no han demostrado mejorías evidentes. Posiblemente, la introducción de los sistemas de medida apoyados en tecnología de fácil uso, puedan aportar beneficios adicionales a los mencionados previamente.

Farmacogenómica

El gran desarrollo de las técnicas de estudios genéticos ha llevado consigo el desarrollo de la Farmacogenómica. Esta rama de la Farmacología estudia como los genes modifican la respuesta a los fármacos y tiene como objetivos: i) seleccionar los fármacos y las dosis que puedan ser más efi-

caces en un paciente concreto; ii) desarrollar fármacos basados en su acción concreta en locus genéticos. El campo de la HTA no ha sido ajeno a estos desarrollos.

Junto a la importancia de los genes, los cambios epigenéticos¹⁸³ también pueden tener un papel importante en la heredabilidad de la PA y pueden explicar parte de la que no se explica por la variación del SNP. Los cambios epigenéticos, modificaciones que provocan cambios en la expresión de los genes, pero que no modifican la secuencia del ADN, pueden ser tanto heredables como modulados por factores ambientales como pueda ser la nutrición. Los mecanismos epigenéticos pueden alterar la expresión de genes específicos a través de varios métodos, como la metilación del ADN, que a menudo se encuentra en los dinucleótidos CpG situados en los promotores de los genes, las histonas y la presencia de los non-code RNAs, especialmente los microRNA.

Los avances en estos campos se han basado en el desarrollo de métodos de Asociación de genes al riesgo de HTA o a los valores de la PA, los GWAS y EWAS así como los estudios de interacción gen-gen y gen-factor ambiental, complementados con estudios de redes, randomización mendeliana y técnicas de machine learning^{111,184}. Las interacciones gen-ambiente analizan cómo los factores ambientales (por ejemplo, el tabaquismo la ingesta de alcohol, la contaminación atmosférica) interactúan con los genotipos para afectar a la PA. Por último cabe mencionar el análisis de enriquecimiento de vías que puede proporcionar una visión mecanicista y poner de relieve sistemas de órganos y vías de señalización que podrían ser objeto de tratamiento.

La investigación genómica y epigenética de la regulación de la PA y de la HTA ha proporcionado información sobre su compleja arquitectura genética. Profundizando en este conocimiento tiene como objetivo realizar una medicina de precisión y el desarrollar fármacos más eficaces basados en la identificación de dianas con gran impacto terapéutico. Aumentar el arsenal terapéutico de terapias que reduzcan eficazmente la PA con mínimos efectos secundarios y que adicionalmente disminuya el impacto en el ries-

go cardiovascular y renal asociada a la HTA es importante para la futura medicina de precisión. Además de identificar nuevas dianas terapéuticas, la genética también proporciona una visión de las oportunidades para la reutilización de fármacos.

Sin embargo aún estamos muy lejos de la aplicación de la medicina de precisión en la HTA. Es cierto que la genética contribuye a las diferencias entre individuos frente a la exposición a un fármaco. Un gran número de SNPs influyen el metabolismo, la farmacocinética, farmacodinamia y por tanto la eficacia de los fármacos antihipertensivos. Se han descrito SNPs asociados a diferente reducción de los valores de PA en diuréticos tiazídicos, beta-bloqueantes, calcio-antagonistas e bloqueantes del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona. Así mismo no solo el impacto sobre la PA ha sido estudiado sino también la asociación con una mayor o menor protección de su impacto en la protección miocárdica o de función renal. La realidad actual es que para la mayor parte de los SNPs identificados no existe un nivel de evidencia que soporte el uso rutinario en la clínica.

Por el contrario se están produciendo avances en la identificación de dianas terapéuticas y el desarrollo de fármacos. Fármacos frente a los receptores de endotelina¹⁸⁵, al gen del receptor de los factores atriales natriuréticos¹⁸⁶ y al angiotensinógeno hepático¹⁸⁷ están ofreciendo resultados muy esperanzadores en cuanto a su eficacia antihipertensiva y a la comodidad de su administración, con regímenes terapéuticos mensuales o incluso cada seis meses, lo que favorecería uno de los principales problemas actuales en el tratamiento de la HTA, la falta de adherencia terapéutica.

Tratamiento: La popularización de los métodos invasivos

Denervación renal

A pesar de la disponibilidad de numerosos tratamientos farmacológicos, muchos pacientes no alcanzan los objetivos de PA recomendados por las

directrices. Por lo tanto, la denervación simpática renal (DNR), un proceso en el que se utilizan técnicas dirigidas por catéter para producir una ablación de partes de la arteria renal, por donde circulan las fibras simpáticas aferentes y eferentes, con el fin de reducir la actividad simpática, se ha investigado ampliamente como un enfoque complementario y no farmacológico para el tratamiento de la HTA arterial.

La relación entre la activación simpática y la HTA arterial está bien establecida. Esta relación está mediada por mecanismos de señalización simpática eferentes y aferentes y el riñón es un elemento relevante en este mecanismo. El aumento de la actividad de los nervios simpáticos renales eferentes provoca una vasoconstricción arteriolar renal, reducción de la filtración glomerular y un aumento de la secreción de renina con la consiguiente estimulación de la angiotensina y la aldosterona. Estos cambios conducen en última instancia a la retención de sodio y agua. La activación de las fibras aferentes renales está mediada como respuesta a la isquemia renal, la hipoxia o el estrés oxidativo, que facilitan el aumento de la estimulación hipotalámica y el flujo simpático central hacia el riñón aumentando aún más los mediadores de la resistencia vascular.

Tras los primeros pasos en su aplicación en pacientes con HTA refractaria en los que se evidenciaba la reducción de PAS y PAD y la seguridad del procedimiento, se realizaron estudios en los que se controlaba la eficacia mediante la comparación con técnicas de simulación (*sham procedures*) con resultados dispares. Análisis más detallados pusieron sobre la mesa aquellos elementos metodológicos que deberían mejorarse. La introducción de diferentes métodos para producir la ablación de las fibras simpáticas llevó aparejado su utilización en hipertensos con HTA elevada pero no resistente o incluso sin tratamiento farmacológico antihipertensivo. Al mismo tiempo la ablación que se realiza desde los inicios de la técnica mediante radiofrecuencia, se han introducido otros métodos: i) las realizadas con ultrasonidos que utilizan energía térmica por fricción a través de ondas ultrasónicas distribuidas circunferencialmente, emitidas por un cristal piezoeléctrico también han demostrado su eficacia para reducir la PA; ii) la terapia de ablación farmacológica, sistema guiado por catéter

para inyectar localmente 0,6 ml de alcohol en el tejido adventicial y periadventicial de la arteria renal con el objetivo de provocar una ablación circunferencial de los nervios renales sin afectar a la íntima ni a la media del vaso¹⁸⁸.

Tras una década de uso, principalmente en investigación clínica, existen una serie de realidades y de limitaciones que deben considerarse si se tiene que aplicar a un paciente concreto. Según la SEH se reconoce la eficacia al reducir la PA de forma segura, siendo una posible alternativa en el futuro complementada o no con tratamiento farmacológico, pero se recomienda su uso dentro de protocolos de investigación para obtener la máxima información posible. En su contra se encuentra la falta de información referido a costo-eficiencia y principalmente en la actualidad no existen marcadores de predicción de cuales son los pacientes que responden a la denervación, ya que existe una gran variabilidad en la respuesta individual¹⁸⁹.

Estimulación carotídea

Los barorreceptores del seno carotídeo pueden detectar la presión intraarterial mediante el estiramiento de la pared y la deformación del receptor. Los receptores proporcionan entonces una retroalimentación negativa al disminuir el tono simpático y parasimpático para reducir la PA. Se cree que la sensibilidad de los barorreceptores se ve atenuada por diversos factores, como la rigidez de la pared vascular, la aterosclerosis, las diferencias genéticas, el daño de los receptores y los cambios en el acoplamiento de los receptores y los vasos. Se sabe desde hace tiempo que los pacientes con HTA crónica tienen una sensibilidad disminuida de los barorreceptores y un umbral de presión elevado para la señalización de los barorreceptores, lo que se conoce como "reajuste". En la actualidad se han desarrollado varios dispositivos implantables para tratar la HTA resistente aumentando la estimulación de los barorreceptores carotídeos (terapia de activación barorrefleja) o aumentando la sensibilidad de los baro-

rreceptores. La eficacia reduciendo los valores de PA se ha demostrado ampliamente, pero su coste y la necesidad de un proceso quirúrgico alejan de su utilización en la práctica clínica¹⁹⁰.

EPÍLOGO

Hemos visto cómo el devenir del conocimiento sobre la HTA tiene una larga historia, ha evolucionando en paralelo con los avances de la ciencia en múltiples disciplinas y creo firmemente que le queda aún un más largo recorrido. Su complejidad, a pesar de su aparente sencillez, su enorme impacto en supervivencia, económico, social, y su dependencia a nuestros hábitos de vida, elemento clave tanto para la prevención como para el tratamiento, auguran este largo recorrido. Desafortunadamente no tenemos la opción de vacunas, procedimientos quirúrgicos, tratamientos mágicos, u otros futuribles, que pudiesen evitar su desarrollo y por ende sus consecuencias. La condición humana, sus costumbres, la vida misma esta subyacente al desarrollo de la HTA por lo que seguirá presente mientras la especie humana habite este planeta.

BIBLIOGRAFÍA

1. FREIS ED. Treatment of hypertension. *JAMA*.1959; 169: 105–108.
2. ESUNGE, PM. From blood pressure to hypertension. The history of research. *Journal of the Royal Society of Medicine* (Royal Society of Medicine Press). 1991; 84: 621-635.
3. DWIVEDI G, DWIVEDI S. *History of Medicine: Sushruta, the clinician-teacher par excellence*. 2007. In Indian National Informatics Centre.
4. HIPPOCRATES. *Genuine works of Hippocrates*, translated by Adams F. London: Sydenham Society, 1849.
5. GALEN C. *Introduction in Pulsus ad teuthram*, interpreted by Gregory M. London: Guliel Rovillius, 1959.
6. REUBI F. Die Geschichte des Kreislaufs [History of blood circulation]. *Schweiz Med Wochenschr*. 1985; 115: 944-949.
7. HALES S. *Statistical essays containing haemostaticks; or an account of some hydraulic and hydrostatical experiments made on the blood and blood pressure of animals*. London: Innys and Manby, 1933.
8. RUSKIN A. *Classics in arterial hypertension*. Springfield. IL. Charles C Thomas, 1956.
9. YOUNG TI. The Croonian lecture. On the functions of the heart and arteries. *Phil Trans R Soc Lond*. 1809; 1: 1-31.
10. BRIGHT R. Cases and observations illustrative of renal disease accompanied with the secretion of albuminous urine. *Guy's Hosp Rep*. 1836; 1: 338-79.
11. JOHNSON, G. 1. On certain points in the anatomy and pathology of Bright's disease of the kidney. 2. On the influence of the minute blood

- vessels upon the circulation. *Medico-Chirurgical Transactions*. 1868; 51: 57–78.
12. TRAUBE L. *Über den Zusammenhang von Herz-und Nierenkrankheiten*. Berlin: August Hirschwald, 1856.
 13. JOHNSON G. The anatomy of bright's disease: The 'Arterio-Capillary Fibrosis' of Sir Wm. Gull and Dr. Sutton. *Br Med J*. 1872; 1: 604–605.
 14. CRITCHLEY, MACDONALD *Sir William Gowers 1845–1915*, William Heinemann Medical Books, London.1949.
 15. CAMERON JS, HICKS J. Frederick Akbar Mahomed and his role in the description of hypertension at Guy's Hospital. *Kidney Int*. 1996; 49: 1488–506.
 16. MAHOMED F. On the sphygmographic evidence of arterio-capillary fibrosis. *Trans Path Soc*. 1877; 28: 394–397.
 17. ALLBUT TC. Arteriosclerosis and the kidneys. *BMJ*. 1911: 853-858,922-927.
 18. SCHADEWALDT H. Zur Geschichte des Bluthochdrucks [History of hypertension]. *Med Welt*. 1984; 35(1-2): 114-23.
 19. RIVA-ROCCI S. Un nuovo sfigmomanometro. *Gazzetta Medica di Torino*. 1896; 47: 981–96.
 20. ROGUIN A. Scipione Riva-Rocci and the men behind the mercury sphygmomanometer. *Int J Clin Pract*. 2006; 60: 73-79.
 21. KOROTKOFF NS. A contribution to the problem of methods for the determination of the blood pressure. *Rep Imp Mil Med Acad St Petersburg*. 1905; 11: 365-7
 22. SINCLAIR RG. High blood pressure—ancient, modern and natural. *J R Coll Gen Pract*. 1969; 18: 207-213.
 23. JANEWAY TC. A clinical study of hypertensive cardiovascular disease. *Arch Intern Med (Chic)*.1913; XII: 755–798.

24. SOCIETY OF ACTUARIES. *Blood Pressure: Report in the Joint Committee on Mortality of the Association of Life Insurance Medical Directors and the Actuarial Society of America*. New York. Society of Actuaries 1925.
25. KEITH, N.M., WAGENER, H.P. The syndrome of malignant hypertension. *Arch Intern Med*. 1928; 41: 44.
26. KEITH, N.M., WAGENER, H.P. BARKER, N.W. Somme. Different Types of Essential Hypertension: Their Course and Prognosis. *The American Journal of the Medical Sciences*. 1939;197, 332-343.
27. MARAÑÓN G. *Über Hypertonie und Zuckerkrankheit Zentralblatt für Innere Medizin*. 1922. 0: 169-176.
28. BECHGAARD P, KOPP H, NIELSEN J. One thousand hypertensive patients followed from 16-22 years. *Acta Med Scand Suppl*. 1956; 312: 175-184.
29. MATHISEN HS. The prognosis in essential hypertension. *Acta Med Scand Suppl*. 1956; 312: 185-187.
30. SCOTT, *The Practice of Medicine*, 1946.
31. ROSS CG "Came out of clear sky," says President's physician. St Louis Post-Dispatch A2.1945.
32. DAWBER, T. R., MEADORS, G. F. & MOORE, F. E. JR. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am. J. Public Health Nations Health* 1951; 41: 279-281.
33. KEMPNER W. Some Effects of the Rice Diet Treatment of Kidney Disease and Hypertension. *Bull N Y Acad Med*. 1946; 22: 358-370.
34. KEMPNER W. Treatment of hypertensive vascular disease with rice diet. *Am J Med*. 1948; 4: 545-577.
35. CASAFFOUSTH C, CATTANEO JS. La hipertensión arterial esencial y la decapsulación renal bilateral [Essential arterial hypertension and bilateral renal decapsulation]. *Sem Med*. 1949; 56: 669-767.

36. SMITHWICK RH, THOMPSON JE. Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases. *J Am Med Assoc.* 1953;152: 1501-1504.
37. EFFECTS of treatment on morbidity in hypertension: I. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mm Hg, Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *JAMA.* 1967; 202: 1028-1034.
38. EFFECTS of treatment on morbidity: II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg, Veterans Administration Cooperative Study Group. Antihypertensive Agents. *JAMA.* 1970; 213: 1143-1152.
39. FIVE-YEAR findings of the hypertension detection and follow-up program. I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *JAMA.* 1979; 242: 2562-71.
40. OCKENE JK, HYMOWITZ N, SEXTON M, BROSTE SK. Comparison of patterns of smoking behavior change among smokers in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Prev Med.* 1982; 11: 621-38.
41. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. Medical Research Council Working Party. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1985; 291: 97-104.
42. AMERY A, BIRKENHÄGER W, BRIKKO R, BULPITT C, CLEMENT D, DERUYTTERE M, DE SCHAEPPDRYVER A, DOLLERY C, FAGARD R, FORETTE F, *et al.* Efficacy of antihypertensive drug treatment according to age, sex, blood pressure, and previous cardiovascular disease in patients over the age of 60. *Lancet.* 1986; 2: 589-92.
43. PREVENTION of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA.* 1991; 265: 3255-64.

44. MEDICAL Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party. *BMJ*. 1992; 304: 405-12.
45. OMVIK P, THAULOW E, HERLAND OB, EIDE I, MIDHA R, TURNER RR. A double-blind, long-term, comparative study on quality of life, safety, and efficacy during treatment with amlodipine or enalapril in mild or moderate hypertensive patients: a multicenter study. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1993; 22 Suppl A: S13-9.
46. APPEL LJ, MOORE TJ, OBARZANEK E, VOLLMER WM, SVETKEY LP, SACKS FM, BRAY GA, VOGT TM, CUTLER JA, WINDHAUSER MM, LIN PH, KARANJA N. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1997; 336: 1117-24.
47. McCARRON DA, OPARIL S, CHAIT A, HAYNES RB, KRIS-ETHERTON P, STERN JS, RESNICK LM, CLARK S, MORRIS CD, HATTON DC, METZ JA, McMAHON M, HOLCOMB S, SNYDER GW, PI-SUNYER FX. Nutritional management of cardiovascular risk factors. A randomized clinical trial. *Arch Intern Med*. 1997; 157: 169-77.
48. HANSSON L, ZANCHETTI A, CARRUTHERS SG, DAHLÖF B, ELMFELDT D, JULIUS S, MÉNARD J, RAHN KH, WEDEL H, WESTERLING S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998; 351: 1755-62.
49. TURNER RC, HOLMAN RR. The UK Prospective Diabetes Study. UK Prospective Diabetes Study Group. *Ann Med*. 1996; 28: 439-44.
50. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive

and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002; 288: 2981-97.

51. WING LM, REID CM, RYAN P, BEILIN LJ, BROWN MA, JENNINGS GL, JOHNSTON CI, MCNEIL JJ, MACDONALD GJ, MARLEY JE, MORGAN TO, WEST MJ; Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting—enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med*. 2003; 348: 583-92.
52. DAHLÖF B, SEVER PS, POULTER NR, WEDEL H, BEEVERS DG, CAULFIELD M, COLLINS R, KJELSDEN SE, KRISTINSSON A, MCINNES GT, MEHLSEN J, NIEMINEN M, O'BRIEN E, OSTERGREN J; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366: 895-906.
53. BECKETT NS, PETERS R, FLETCHER AE, STAESSEN JA, LIU L, DUMITRASCU D, STOYANOVSKY V, ANTIKAINEN RL, NIKITIN Y, ANDERSON C, BELHANI A, FORETTE F, RAJKUMAR C, THIJS L, BANYA W, BULPITT CJ; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008; 358: 1887-98.
54. DAHLÖF B, DEVEREUX RB, KJELSDEN SE, JULIUS S, BEEVERS G, DE FAIRE U, FYHRQUIST F, IBSEN H, KRISTIANSSON K, LEDERBALLE-PEDERSEN O, LINDHOLM LH, NIEMINEN MS, OMVIK P, OPARIL S, WEDEL H; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002; 359: 995-1003.
55. WEBER MA, BAKRIS GL, JAMERSON K, WEIR M, KJELSDEN SE, DEVEREUX RB, VELAZQUEZ EJ, DAHLÖF B, KELLY RY, HUA TA, HESTER A, PITT B; ACCOMPLISH Investigators. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56: 77-85.

56. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008; 358: 1547-59.
57. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ.* 1998; 317: 713-20.
58. ZOUNGAS S, CHALMERS J, NEAL B, BILLOT L, LI Q, HIRAKAWA Y, ARIMA H, MONAGHAN H, JOSHI R, COLAGIURI S, COOPER ME, GLASZIOU P, GROBBEE D, HAMET P, HARRAP S, HELLER S, LISHENG L, MANCIA G, MARRE M, MATTHEWS DR, MOGENSEN CE, PERKOVIC V, POULTER N, RODGERS A, WILLIAMS B, MACMAHON S, PATEL A, WOODWARD M; ADVANCE-ON Collaborative Group. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2014; 371: 1392-406.
59. CUSHMAN WC, EVANS GW, BYINGTON RP, GOFF DC, GRIMM RH, CUTLER JA, SIMONS-MORTON DG, BASILE JN, CORSON MA, PROBSTFIELD JL, KATZ L, PETERSON KA, FRIEDEWALD WT, BUSE JB, BIGGER JT, GERSTEIN HC, ISMAIL-BEIGI F. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010; 362: 1575–1585.;
60. LEVEY AS, GREENE T, BECK GJ, CAGGIULA AW, KUSEK JW, HUNSICKER LG, KLAHR S. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD study shown? Modification of Diet in Renal Disease Study group. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10: 2426-39.
61. WRIGHT JT JR, BAKRIS G, GREENE T, AGODOA LY, APPEL LJ, CHARLESTON J, CHEEK D, DOUGLAS-BALTIMORE JG, GASSMAN J, GLASSOCK R, HEBERT L, JAMERSON K, LEWIS J, PHILLIPS RA, TOTO RD, MIDDLETON JP, ROSTAND SG; African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA.* 2002; 288: 2421-31.

62. RUGGENENTI P, PERNA A, LORIGA G, GANEVA M, ENE-IORDACHE B, TURTURRO M, LESTI M, PERTICUCCI E, CHAKARSKI IN, LEONARDIS D, GARINI G, SESSA A, BASILE C, ALPA M, SCANZIANI R, SORBA G, ZOCCALI C, REMUZZI G; REIN-2 Study Group. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 365: 939-46.
63. LONN EM, BOSCH J, LÓPEZ-JARAMILLO P, ZHU J, LIU L, PAIS P, DIAZ R, XAVIER D, SLIWA K, DANS A, AVEZUM A, PIEGAS LS, KELTAI K, KELTAI M, CHAZOVA I, PETERS RJ, HELD C, YUSOFF K, LEWIS BS, JANSKY P, PARKHOMENKO A, KHUNTI K, TOFF WD, REID CM, VARIGOS J, LEITER LA, MOLINA DI, MCKELVIE R, POGUE J, WILKINSON J, JUNG H, DAGENAIS G, YUSUF S; HOPE-3 Investigators. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2016; 374: 2009-20.
64. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC Jr, Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2103-16.
65. ZHANG W, ZHANG S, DENG Y, WU S, REN J, SUN G, YANG J, JIANG Y, XU X, WANG TD, CHEN Y, LI Y, YAO L, LI D, WANG L, SHEN X, YIN X, LIU W, ZHOU X, ZHU B, GUO Z, LIU H, CHEN X, FENG Y, TIAN G, GAO X, KARIO K, CAI J; STEP Study Group. Trial of Intensive Blood-Pressure Control in Older Patients with Hypertension. *N Engl J Med*. 2021; 385: 1268-1279.
66. ZHOU B, PEREL P, MENSAH GA, EZZATI M. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2021; 18: 785-802.
67. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021; 398: 957-980.

68. REDON J, MOURAD JJ, SCHMIEDER RE, VOLPE M, WEISS TW. Why in 2016 are patients with hypertension not 100% controlled? A call to action. *J Hypertens*. 2016; 34: 1480-8.
69. LURBE E, AGABITI-ROSEI E, CRUICKSHANK JK, DOMINICZAK A, ERDINE S, HIRTH A, INVITTI C, LITWIN M, MANCIA G, PALL D, RASCHER W, REDON J, SCHAEFER F, SEEMAN T, SINHA M, STABOULI S, WEBB NJ, WÜHL E, ZANCHETTI A. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens*. 2016; 34: 1887-920.
70. SUVILA K, NIIRANEN TJ. Age of Hypertension Onset: Potential for Improving Risk Estimation and Hypertension Management? *Hypertension*. 2021; 78: 1475-1477.
71. LURBE E, REDON J. Isolated Systolic Hypertension in Young People Is Not Spurious and Should Be Treated: Con Side of the Argument. *Hypertension*. 2016; 68: 276-80.
72. BLOOD Pressure Study, 1979. *Society of Actuaries and Association of Life Insurance Medical Directors of America*; 1980.
73. LIM SS *et al*. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380: 2224-60.
74. ELSAID N, SAIED A, KANDIL H, SOLIMAN A, TAHER F, HADI M, GIRIDHARAN G, JENNINGS R, CASANOVA M, KEYNTON R, EL-BAZ A. *Impact of stress and hypertension on the cerebrovasculature*. Front Biosci (Landmark Ed). 2021; 26: 1643-1652.
75. BÖHM M, SCHUMACHER H, TEO KK, LONN E, MAHFOUD F, MANN JFE, MANCIA G, REDON J, SCHMIEDER R, WEBER M, SLIWA K, WILLIAMS B, YUSUF S. Achieved diastolic blood pressure and pulse pressure at target systolic blood pressure (120-140 mm Hg) and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *Eur Heart J*. 2018; 39: 3105-3114.

76. REDON J, OLSEN MH, COOPER RS, ZURRIAGA O, MARTINEZ-BENEITO MA, LAURENT S, CIFKOVA R, COCA A, MANCIA G. Stroke mortality and trends from 1990 to 2006 in 39 countries from Europe and Central Asia: implications for control of high blood pressure. *Eur Heart J*. 2011; 32: 1424-31.
77. BÖHM M, SCHUMACHER H, TEO KK, LONN EM, MAHFOUD F, EMRICH I, MANCIA G, REDON J, SCHMIEDER RE, SLIWA K, LEHRKE M, MARX N, WEBER MA, WILLIAMS B, YUSUF S, MANN JFE. Renal outcomes and blood pressure patterns in diabetic and nondiabetic individuals at high cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2021; 39: 766-774.
78. DE ANDA-DURAN I, WOLTZ SG, BELL CN, BAZZANO LA. Hypertension and cognitive function: a review of life-course factors and disparities. *Curr Opin Cardiol*. 2022; 37: 326-333.
79. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017; 390: 2627-2642.
80. O'BRIEN E, PARATI G, STERGIU G, ASMAR R, BEILIN L, BILO G, CLEMENT D, DE LA SIERRA A, DE LEEUW P, DOLAN E, FAGARD R, GRAVES J, HEAD GA, IMAI Y, KARIO K, LURBE E, MALLION JM, MANCIA G, MENGDEN T, MYERS M, OGEDEGBE G, OHKUBO T, OMBONI S, PALATINI P, REDON J, RUILOPE LM, SHENNAN A, STAESSEN JA, VANMONTFRANS G, VERDECCHIA P, WAEBER B, WANG J, ZANCHETTI A, ZHANG Y; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2013; 31: 1731-68.
81. PICHLER G, MARTINEZ F, VICENTE A, SOLAZ E, CALAFORRA O, REDON J. Pulse pressure amplification and its determinants. *Blood Press*. 2016; 25: 21-7.

82. LIU L, SUN H, NIE F, HU X. Prognostic Value of Abnormal Ankle-Brachial Index in Patients With Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *Angiology*. 2020; 71: 491-497.
83. CHENG YB, LI Y, CHENG HM, SIDDIQUE S, HUYNH MV, SUKONTHASARN A, CHEN CH, WANG JG. Central hypertension is a non-negligible cardiovascular risk factor. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2022; 24: 1174-1179.
84. PARATI G, OCHOA JE, LOMBARDI C, BILO G. Assessment and management of blood-pressure variability. *Nat Rev Cardiol*. 2013; 10: 143-55.
85. PARATI G, BILO G, REDON J; SURGE Steering Committee. Morning and smooth 24-h ambulatory blood pressure control is not achieved in general practice: results from the SURGE observational study. *J Hypertens*. 2013; 31: 616-23; discussion 623.
86. REDON J. The normal circadian pattern of blood pressure: implications for treatment. *Int J Clin Pract Suppl*. 2004; 145: 3-8.
87. RABER I, BELANGER MJ, FARAHMAND R, AGGARWAL R, CHIU N, AL RIFAI M, JACOBSEN AP, LIPSITZ LA, JURASCHEK SP. Orthostatic Hypotension in Hypertensive Adults: Harry Goldblatt Award for Early Career Investigators 2021. *Hypertension*. 2022; 79: 2388-2396.
88. ROSE G. *The strategy of preventive medicine*. Oxford: Oxford University Press, 1992.
89. SWALES JD, ed. *Platt versus Pickering. An episode in recent medical history*. London: Keynes Press, 1985.
90. MANCIA G, DE BACKER G, DOMINICZAK A, CIFKOVA R, FAGARD R, GERMANO G, GRASSI G, HEAGERTY AM, KJELDSSEN SE, LAURENT S, NARKIEWICZ K, RUILOPE L, RYNKIEWICZ A, SCHMIEDER RE, STRUIJKER BOUDIER HA, ZANCHETTI A, VAHANIAN A, CAMM J, DE CATERINA R, DEAN V, DICKSTEIN K, FILIPPATOS G, FUNCK-BRENTANO C, HELLEMANS I, KRISTENSEN SD, MCGREGOR K, SECHTEM U, SILBER S, TENDERA M, WIDIMSKY P, ZAMORANO JL, KJELDSSEN SE, ERDINE S, NARKIEWICZ K, KIEWSKI W, AGABITI-ROSEI E, AMBROSIONI E, CIFKOVA R, DOMINICZAK A, FAGARD R, HEAGERTY AM, LAURENT S, LINDHOLM LH, MANCIA G, MANOLIS A, NILSSON PM, REDON J, SCHMIEDER RE, STRUIJKER-BOUDIER

HA, VIIGIMAA M, FILIPPATOS G, ADAMOPOULOS S, AGABITI-ROSEI E, AMBROSIONI E, BERTOMEU V, CLEMENT D, ERDINE S, FARSANG C, GAITA D, KIOWSKI W, LIP G, MALLION JM, MANOLIS AJ, NILSSON PM, O'BRIEN E, PONIKOWSKI P, REDON J, RUSCHITZKA F, TAMARGO J, VAN ZWIETEN P, VIIGIMAA M, WAEBER B, WILLIAMS B, ZAMORANO JL, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. 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* 2007; 28: 1462-536.

91. MANCIA G, FAGARD R, NARKIEWICZ K, REDON J, ZANCHETTI A, BÖHM M, CHRISTIAENS T, CIFKOVA R, DE BACKER G, DOMINICZAK A, GALDERISI M, GROBBEE DE, JAARMSA T, KIRCHHOF P, KJELSDEN SE, LAURENT S, MANOLIS AJ, NILSSON PM, RUILOPE LM, SCHMIEDER RE, SIRNES PA, SLEIGHT P, VIIGIMAA M, WAEBER B, ZANNAD F, REDON J, DOMINICZAK A, NARKIEWICZ K, NILSSON PM, BURNIER M, VIIGIMAA M, AMBROSIONI E, CAUFIELD M, COCA A, OLSEN MH, SCHMIEDER RE, TSIIOUFIS C, VAN DE BORNE P, ZAMORANO JL, ACHENBACH S, BAUMGARTNER H, BAX JJ, BUENO H, DEAN V, DEATON C, EROL C, FAGARD R, FERRARI R, HASDAI D, HOES AW, KIRCHHOF P, KNUUTI J, KOLH P, LANCELLOTTI P, LINHART A, NIHOYANNOPOULOS P, PIEPOLI MF, PONIKOWSKI P, SIRNES PA, TAMARGO JL, TENDERA M, TORBICKI A, WIJNS W, WINDECKER S, CLEMENT DL, COCA A, GILLEBERT TC, TENDERA M, ROSEI EA, AMBROSIONI E, ANKER SD, BAUERSACHS J, HITIJ JB, CAULFIELD M, DE BUYZERE M, DE GEEST S, DERUMEAUX GA, ERDINE S, FARSANG C, FUNCK-BRENTANO C, GERC V, GERMANO G, GIELEN S, HALLER H, HOES AW, JORDAN J, KAHAN T, KOMAJDA M, LOVIC D, MAHRHOLDT H, OLSEN MH, OSTERGREN J, PARATI G, PERK J, POLONIA J, POPESCU BA, REINER Z, RYDÉN L, SIRENKO Y, STANTON A, STRUIJKER-BOUDIER H, TSIIOUFIS C, VAN DE BORNE P, VLACHOPOULOS C, VOLPE M, WOOD DA. 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.

92. WILLIAMS B, MANCIA G, SPIERING W, AGABITI ROSEI E, AZIZI M, BURNIER M, CLEMENT DL, COCA A, DE SIMONE G, DOMINICZAK A, KAHAN T, MAHFOUD F, REDON J, RUILOPE L, ZANCHETTI A, KERINS M, KJELSDEN SE, KREUTZ R, LAURENT S, LIP GYH, McMANUS R, NARKIEWICZ K, RUSCHITZKA F, SCHMIEDER RE, SHLYAKHTO E, TSIOUFIS C, ABOYANS V, DESORMAIS I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018; 39: 3021-3104..
93. WHELTON PK, CAREY RM, ARONOW WS, CASEY DE JR, COLLINS KJ, DENNISON HIMMELFARB C, DEPALMA SM, GIDDING S, JAMERSON KA, JONES DW, MACLAUGHLIN EJ, MUNTNER P, OVBIAGELE B, SMITH SC JR, SPENCER CC, STAFFORD RS, TALER SJ, THOMAS RJ, WILLIAMS KA SR, WILLIAMSON JD, WRIGHT JT Jr. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71: 2199-2269. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71: 2273-2275.
94. SOKOLOW M, WERDEGAR D, KAIN HK, HINMAN AT. Relationship between level of blood pressure measured casually and by portable recorders and severity of complications in essential hypertension. *Circulation*. 1966; 34: 279-298.
95. PERLOFF D, SOKOLOW M, COWAN R. The prognostic value of ambulatory blood pressures. *JAMA*. 1983; 249: 2792-2798.
96. PARATI G, STERGIU G, O'BRIEN E, ASMAR R, BEILIN L, BILO G, CLEMENT D, DE LA SIERRA A, DE LEEUW P, DOLAN E, FAGARD R, GRAVES J, HEAD GA, IMAI Y, KARIO K, LURBE E, MALLION JM, MANCIA G, MENGDEN T, MYERS M, OGEDEGBE G, OHKUBO T, OMBONI S, PALATINI P, REDON J, RUILOPE LM, SHENNAN A, STAESSEN JA, VANMONTFRANS G, VERDECCHIA P, WAEBER B, WANG J, ZANCHETTI A, ZHANG Y; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European

Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2014; 32: 1359-66.

97. PARATI G, STERGIU G, BILO G, KOLLIAS A, PENGO M, OCHOA JE, AGARWAL R, ASAYAMA K, ASMAR R, BURNIER M, DE LA SIERRA A, GIANNATTASIO C, GOSSE P, HEAD G, HOSHIDE S, IMAI Y, KARIO K, LI Y, MANIOS E, MANT J, McMANUS RJ, MENGDEN T, MIHAILIDOU AS, MUNTNER P, MYERS M, NIIRANEN T, NTINERI A, O'BRIEN E, OCTAVIO JA, OHKUBO T, OMBONI S, PADFIELD P, PALATINI P, PELLEGRINI D, POSTEL-VINAY N, RAMIREZ AJ, SHARMAN JE, SHENNAN A, SILVA E, TOPOUCHIAN J, TORLASCO C, WANG JG, WEBER MA, WHELTON PK, WHITE WB, MANCIA G; Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability of the European Society of Hypertension. Home blood pressure monitoring: methodology, clinical relevance and practical application: a 2021 position paper by the Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2021; 39: 1742-1767.
98. MANCIA G, FACCHETTI R, VANOLI J, DELL'ORO R, SERAVALLE G, GRASSI G. White-Coat Hypertension Without Organ Damage: Impact on Long-Term Mortality, New Hypertension, and New Organ Damage. *Hypertension*. 2022; 79: 1057-1066. Erratum in: *Hypertension*. 2022; 79: e143.
99. GRASSI G, MANCIA G. Masked Uncontrolled Hypertension. *Hypertension*. 2019; 73: 39-41.
100. REDON J, LURBE E. Ambulatory blood pressure monitoring is ready to replace clinic blood pressure in the diagnosis of hypertension: con side of the argument. *Hypertension*. 2014; 64: 1169-74; discussion 1174.
101. NAKAGOMI A, YASUFUKU Y, UENO T, KONDO K. Social determinants of hypertension in high-income countries: A narrative literature review and future directions. *Hypertens Res*. 2022; 45: 1575-1581.

102. SNEED RS, COHEN S. Negative social interactions and incident hypertension among older adults. *Health Psychol.* 2014; 33: 554-565.
103. PADMANABHAN S AND DOMINICZAK AF. Genomics of hypertension: the road to precision medicine. *Nature Reviews Cardiology.* 2021; 18: 235-250.
104. PADMANABHAN S, CAULFIELD M, DOMINICZAK AF. Genetic and molecular aspects of hypertension. *Circ Res.* 2015; 116: 937-59.
105. PAGE IH. Pathogenesis of arterial hypertension. *J Am Med Assoc.* 1949; 140: 451-458.
106. PAGE IH. The nature of arterial hypertension. *Arch Intern Med.* 1963; 111: 103-115.
107. GUO W, JI P, XIE Y. Genetic diagnosis and treatment of hereditary renal tubular disease with hypokalemia and alkalosis. *J Nephrol.* 2022. Epub ahead of print.
108. MARTINEZ F, MANSEGO ML, ESCUDERO JC, REDON J, CHAVES FJ. Association of a mineralocorticoid receptor gene polymorphism with hypertension in a Spanish population. *Am J Hypertens.* 2009; 22: 649-55.
109. REDON J, CHAVES FJ, LIAO Y, PASCUAL JM, ROVIRA E, ARMENGOD ME, COOPER RS. Influence of the I/D polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene on the outcome of microalbuminuria in essential hypertension. *Hypertension.* 2000; 35(1 Pt 2): 490-5.
110. LIP S, PADMANABHAN S. Genomics of Blood Pressure and Hypertension: Extending the Mosaic Theory Toward Stratification. *Can J Cardiol.* 2020; 36: 694-705.
111. OLCZAK KJ, TAYLOR-BATEMAN V, NICHOLLS HL, TRAYLOR M, CABRERA CP, MUNROE PB. Hypertension genetics past, present and future applications. *J Intern Med.* 2021; 290: 1130-1152.
112. GUYTON AC, COLEMAN TG, COWLEY AW JR, LIARD JF, NORMAN RA JR, MANNING RD JR. Systems analysis of arterial pressure regulation and hypertension. *Ann Biomed Eng.* 1972; 1: 254-281.

113. GUESSOUM O, DE GOES MARTINI A, SEQUEIRA-LOPEZ MLS, GOMEZ RA. Deciphering the identity of renin cells in health and disease. *Trends Mol Med*. 2021; 27: 280–292.
114. GUYTON AC. Renal function curve—a key to understanding the pathogenesis of hypertension. *Hypertension*. 1987; 10: 1–6.
115. DiBONA GF. Neural control of the kidney: functionally specific renal sympathetic nerve fibers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2000; 279: R1517–R1524.
116. WILCOX CS. Asymmetric dimethylarginine and reactive oxygen species: unwelcome twin visitors to the cardiovascular and kidney disease tables. *Hypertension*. 2012; 59: 375–381.
117. FAGARD R, STAESSEN J. Relation of cardiac output at rest and during exercise to age in essential hypertension. *Am J Cardiol*. 1991; 67: 585–589.
118. HEXIMER SP, KNUTSEN RH, SUN X, KALTENBRONN KM, RHEE MH, PENG N, OLIVEIRA-DOS-SANTOS A, PENNINGER JM, MUSLIN AJ, STEINBERG TH, *et al*. Hypertension and prolonged vasoconstrictor signaling in RGS2-deficient mice. *J Clin Invest*. 2003; 111: 445–452.
119. FOLKOW B, GRIMBY G, THULESIUS O. Adaptive structural changes of the vascular walls in hypertension and their relation to the control of the peripheral resistance. *Acta Physiol Scand*. 1958; 44: 255–272.
120. KOSSMANN S, LAGRANGE J, JACKEL S, JURK K, EHLKEN M, SCHONFELDER T, WEIHERT Y, KNORR M, BRANDT M, XIA N, *et al*. Platelet-localized FXI promotes a vascular coagulation-inflammatory circuit in arterial hypertension. *Sci Transl Med*. 2017; 9: eaah4923.
121. LURBE, E., REDON, J. (2022). Neurohumoral and Autonomic Regulation of Blood Pressure. In: Flynn, J.T., Ingelfinger, J.R., Brady, T. (eds) *Pediatric Hypertension*. Springer, Cham. ISBN 978-3-319-31420-4

122. GHALI MGZ. The brainstem network controlling blood pressure: an important role for pressor sites in the caudal medulla and cervical spinal cord. *J Hypertens*. 2017; 35: 1938–1947.
123. BENARROCH EE. Physiology and pathophysiology of the autonomic nervous system. *Continuum*. 2020; 26: 12–24.
124. PATKE A, YOUNG MW, AXELROD S. Molecular mechanisms and physiological importance of circadian rhythms. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2020; 21: 67–84.
125. DEVEREUX RB, ALDERMAN MH. Role of preclinical cardiovascular disease in the evolution from risk factor exposure to development of morbid events. *Circulation* 1993; 88: 1444-1455.
126. PERRONE-FILARDI P, COCA A, GALDERISI M, PAOLILLO S, ALPENDURADA F, DE SIMONE G, DONAL E, KAHAN T, MANCIA G, REDON J, SCHMIEDER R, WILLIAMS B, AGABITI-ROSEI E. Noninvasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: a consensus article from the European Association of Cardiovascular Imaging, the European Society of Cardiology Council on Hypertension and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2017; 35: 1727-1741.
127. PASCUAL JM, RODILLA E, MIRALLES A, GONZALEZ C, REDON J. Determinants of urinary albumin excretion reduction in essential hypertension: A long-term follow-up study. *J Hypertens*. 2006; 24: 2277-84.
128. PASCUAL JM, RODILLA E, COSTA JA, GARCIA-ESCRICH M, GONZALEZ C, REDON J. Prognostic value of microalbuminuria during antihypertensive treatment in essential hypertension. *Hypertension*. 2014; 64: 1228-34.
129. CORDERO A, MORILLAS P, BERTOMEU-GONZALEZ V, QUILES J, MAZON P, GUINDO J, SORIA F, LLACER A, LEKUONA I, GONZALEZ-JUANATEY JR, BERTOMEU V, Prevalence of Peripheral Arterial Disease in Patients with Acute Coronary Syndrome Investigators. Clustering of target organ damage increases mortality after acute coronary syndromes in patients with arterial hypertension. *J Hum Hypertens* 2011; 25: 600-607.

130. GREVE SV, BLICHER MK, SEHESTEDT T, GRAM-KAMPMANN EM, RASMUSSEN 4057 S, VISHRAM JK, OLSEN MH. Effective risk stratification in patients with moderate cardiovascular risk using albuminuria and atherosclerotic plaques in the carotid arteries. *J Hypertens* 2015; 33: 1563-1570.
131. DE SIMONE G, DEVEREUX RB, IZZO R, GIRFOGLIO D, LEE ET, HOWARD BV, ROMAN MJ. Lack of reduction of left ventricular mass in treated hypertension: the strong heart study. *J Am Heart Assoc* 2013; 2: e000144.
132. LONNEBAKKEN MT, IZZO R, MANCUSI C, GERDTS E, LOSI MA, CANCELLIO G, GIUGLIANO G, DE LUCA N, TRIMARCO B, DE SIMONE G. Left Ventricular Hypertrophy Regression During Antihypertensive Treatment in an Outpatient Clinic (the Campania Salute Network). *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e004152.
133. REDON J, BALDO E, LURBE E, BERTOLIN V, LOZANO JV, MIRALLES A, PASCUAL JM. Microalbuminuria, left ventricular mass and ambulatory blood pressure in essential hypertension. *Kidney Int Suppl.* 1996; 55: S81-4.
134. NAVARRO-CERDAN JR, SANCHEZ-GOMIS M, PONS P, GALVEZ-SETTIER S, VALVERDE F, FERRER-ALBERO A, SAURI I, FERANDEZ A, REDON J- Towards a personalized health care using a divisive hierarchical clustering approach for comorbidity and the prediction of conditioned group risk. *Health Informatics Journal* (in press).
135. VOGL A. The discovery of the organic mercurial diuretics. *Am Heart J.* 1950; 39: 881-883.
136. FREIS ED, WANKO A, WILSON IM, PARRISH AE. Treatment of essential hypertension with chlorothiazide (diuril): Its use alone and combined with other antihypertensive agents. *J Am Med Assoc.* 1958; 166: 137-140.
137. IRVINE RO. Diuretic therapy: A Review. *N Z Med J.* 1963; 62: 581-9.
138. MOYER J (1954) Cardiovascular and renal hemodynamic response to reserpine (serpasil), and clinical results of using this agent for the treatment of hypertension. *Ann N Y Acad Sci.* 1954; 59: 82-94.

139. DAY M, RAND M (1963) A hypothesis for the mode of action of alpha-methyldopa in relieving hypertension. *J Pharm Pharmacol.* 1963; 15: 221–224.
140. CHEKMAN IS. Farmakolohiia adrenerhichnykh rechovyn [Pharmacology of adrenergic substances]. *Farm Zh.* 1971; 26: 25-8. Ukrainian.
141. HAYDUK K. How well are the cardiovascular risk profiles modulated by current beta blockers in hypertension? *Cardiology.* 1993; 82 Suppl 3: 3-7.
142. REDON J, PASCUAL-IZUEL JM, RODILLA E, VICENTE A, OLIVÁN J, BONET J, TORGUET JP, CALAFORRA O, ALMIRALL J. Effects of nebivolol and atenolol on central aortic pressure in hypertensive patients: a multicenter, randomized, double-blind study. *Blood Press.* 2014; 23: 181-8.
143. TRIGGLE DJ. Sites, mechanisms of action, and differentiation of calcium channel antagonists. *Am J Hypertens.* 1991; 4(7 Pt 2): 422S-429S.
144. BREMER, T.; MAN, A.; KASK, K.; DIAMOND, C. CACNA1C polymorphisms are associated with the efficacy of calcium channel blockers in the treatment of hypertension. *Pharmacogenomics.* 2006; 7: 271–279.
145. RUBIN B, ANTONACCIO MJ, HOROVITZ ZP. Captopril (SQ 14,225) (D-3-mercapto-2-methylpropranoyl-L-proline): a novel orally active inhibitor of angiotensin-converting enzyme and antihypertensive agent. *Prog Cardiovasc Dis.* 1978; 21: 183-94.
146. PACZKOWSKA-WALENDOWSKA M, SIP S, STASZEWSKI R, CIELECKA-PIONTEK J. Single-Pill Combination to Improve Hypertension Treatment: Pharmaceutical Industry Development. *Int J Environ Res Public Health.* 2022; 19: 4156.
147. PARATI G, KJELDSEN S, COCA A, CUSHMAN WC, WANG J. Adherence to Single-Pill Versus Free-Equivalent Combination Therapy in Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension.* 2021; 77: 692-705.

148. FDA. Guidance for Industry: Diabetes Mellitus - Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. December 2008. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf>.
149. ZHANG Y, HAN Q. A review of cardiovascular benefits of SGLT2 inhibitors. *Medicine (Baltimore)*. 2022; 101: e30310.
150. PEDROSA MR, FRANCO DR, GIEREMEK HW, VIDAL CM, BRONZERI F, DE CASSIA ROCHA A, DE CARVALHO CARA LG, FOGO SL, ELIASCHEWITZ FG. GLP-1 Agonist to Treat Obesity and Prevent Cardiovascular Disease: What Have We Achieved so Far? *Curr Atheroscler Rep*. 2022; 24: 867-884.
151. ZHANG Y, ZHAO X, HUANG H, LI M. Network meta-analysis of sacubitril/valsartan for the treatment of essential hypertension. *Clin Res Cardiol*. 2022. Epub ahead.
152. REDON J. Improving knowledge of arterial resistant hypertension: what is relevant? *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014; 67: 251-3.
153. REDON J, CAMPOS C, NARCISO ML, RODICIO JL, PASCUAL JM, RUILOPE LM. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension*. 1998; 31: 712-8.
154. REDON J. Managing resistant hypertension: not just a question of numbers. *Am J Hypertens*. 2005 Dec; (12 Pt 1): 1541-2.
155. Redon J, Erdine S, Böhm M, Ferri C, Kolloch R, Kreutz R, Laurent S, Persu A, Schmieder RE; SHARE Steering Committee. Physician attitudes to blood pressure control: findings from the Supporting Hypertension Awareness and Research Europe-wide survey. *J Hypertens*. 2011; 29: 1633-40.
156. BIFFI A, REA F, IANNACONE T, FILIPPELLI A, MANCIA G, CORRAO G. Sex differences in the adherence of antihypertensive drugs: a systematic review with meta-analyses. *BMJ Open*. 2020; 10: e036418.

157. ARAKAWA T. Recent Research and Developing Trends of Wearable Sensors for Detecting Blood Pressure. *Sensors (Basel)*. 2018; 18: 2772.
158. STERGIU GS, MUKKAMALA R, AVOLIO A, KYRIAKOULIS KG, MIEKE S, MURRAY A, PARATI G, SCHUTTE AE, SHARMAN JE, ASMAR R, McMANUS RJ, ASAYAMA K, DE LA SIERRA A, HEAD G, KARIO K, KOLLIAS A, MYERS M, NIIRANEN T, OHKUBO T, WANG J, WUERZNER G, O'BRIEN E, KREUTZ R, PALATINI P; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. Cuffless blood pressure measuring devices: review and statement by the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. *J Hypertens*. 2022; 40: 1449-1460.
159. MUKKAMALA R, YAVARIMANESH M, NATARAJAN K, HAHN JO, KYRIAKOULIS KG, AVOLIO AP, STERGIU GS. Evaluation of the Accuracy of Cuffless Blood Pressure Measurement Devices: Challenges and Proposals. *Hypertension*. 2021; 78: 1161-1167.
160. BARD DM, JOSEPH JI, VAN HELMOND N. Cuff-less methods for blood pressure telemonitoring. *Front Cardiovasc Med*. 2019; 6: 40.
161. QIN C, WANG X, XU G, MA X. Advances in Cuffless Continuous Blood Pressure Monitoring Technology Based on PPG Signals. *Biomed Res Int*. 2022; 2022: 8094351.
162. CHANDRASEKHAR A, YAVARIMANESH M, NATARAJAN K, HAHN JO, MUKKAMALA R. PPG Sensor Contact Pressure Should Be Taken Into Account for Cuff-Less Blood Pressure Measurement. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2020; 67: 3134-3140.
163. WANG Y, LIU Z, MA S. Cuff-less blood pressure measurement from dual-channel photoplethysmographic signals via peripheral pulse transit time with singular spectrum analysis. *Physiol Meas*. 2018; 39: 025010.

164. WANG C, LI X, HU H, ZHANG L, HUANG Z, LIN M, *et al.* Monitoring of the central blood pressure waveform via a conformal ultrasonic device. *Nat Biomed Eng* 2018; 2: 687–695.
165. KIREEV D, SEL K, IBRAHIM B, KUMAR N, AKBARI A, AKBARI A, *et al.* Continuous cuffless monitoring of arterial blood pressure via graphene bioimpedance tattoos. *Nat Nanotechnol* 2022; 17: 864–870.
166. HOLZ C, WANG EJ. Glabella: continuously sensing blood pressure behavior using an unobtrusive wearable device. *Proc ACM Interact Mob Wearable Ubiquitous Technol* 2017; 1: 1–23.
167. REDON J. Global Cardiovascular Risk Assessment: Strengths and Limitations. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2016; 23: 87-90.
168. SCHULTE C AND ZELLER T. Biomarkers in primary prevention : Meaningful diagnosis based on biomarker scores? *Herz.* 2020; 45: 10-16.
169. CHAULIN AM. Elevation Mechanisms and Diagnostic Consideration of Cardiac Troponins under Conditions Not Associated with Myocardial Infarction. Part 1. *Life (Basel).* 2021; 11: 914.
170. LEDWIDGE M, GALLAGHER J, CONLON C, TALLON E, O'CONNELL E, DAWKINS I, WATSON C, O'HANLON R, BERMINGHAM M, PATLE A, BADABHAGNI MR, MURTAGH G, VOON V, TILSON L, BARRY M, McDONALD L, MAURER B, McDONALD K. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. *JAMA.* 2013; 310: 66-74.
171. BARBIER CE, THEMUDO R, BJERNER T, JOHANSSON L, LINDAHL B, VENGE P, LIND L, AHLSTRÖM H. Cardiac troponin I associated with the development of unrecognized myocardial infarctions detected with MRI. *Clin Chem.* 2014; 60: 1327-35.
172. LEITE L, MATOS P, LEON-JUSTEL A, ESPIRITO-SANTO C, RODRIGUEZ-PADIAL L, RODRIGUES F, OROZOCO D, REDON J, High sensitivity troponins: A potential biomarker of Cardiovascular risk for Primary prevention. *Front Cardiovascular Med* (in press)..

173. HASSEN G, SINGH A, BELETE G, JAIN N, DE LA HOZ I, CAMACHO-LEON GP, DARGIE NK, CARRERA KG, ALEMU T, JHAVERI S AND SOLOMON N. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Emerging Modern-Day Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Cureus*. 2022; 14: e25495.
174. CUTHBERTSON DJ, WEICKERT MO, LYTHGOE D, SPRUNG VS, DOBSON R, SHOAJEE-MORADIE F, UMPLEBY M, PFEIFFER AF, THOMAS EL, BELL JD, JONES H AND KEMP GJ. External validation of the fatty liver index and lipid accumulation product indices, using 1H-magnetic resonance spectroscopy, to identify hepatic steatosis in healthy controls and obese, insulin-resistant individuals. *Eur J Endocrinol*. 2014; 171: 561-9.
175. SIAFI E, ANDRIKOU I, THOMOPOULOS C, KONSTANTINIDIS D, KAKOURI N, TATAKIS F, KARIORI M, FILIPPOU C, ZAMANIS I, MANTA E, DROGKARIS S, LIATAKIS I, POLYZOS D AND TSIIOUFIS C. Fatty liver index and cardiovascular outcomes in never-treated hypertensive patients: a prospective cohort. *Hypertension research* : official journal of the Japanese Society of Hypertension. 2022.
176. NADKARNI GN, CHAUHAN K, RAO V, IX JH, SHLIPAK MG, PARIKH CR AND COCA SG. Effect of Intensive Blood Pressure Lowering on Kidney Tubule Injury: Findings From the ACCORD Trial Study Participants. *American journal of kidney diseases* : the official journal of the National Kidney Foundation. 2019; 73: 31-38.
177. IX JH AND SHLIPAK MG. The Promise of Tubule Biomarkers in Kidney Disease: A Review. *American journal of kidney diseases* : the official journal of the National Kidney Foundation. 2021; 78: 719-727.
178. BULLEN AL, ASCHER SB, SCHERZER R, GARIMELLA PS, KATZ R, HALLAN SI, CHEUNG AK, RAPHAEL KL, ESTRELLA MM, JOTWANI VK, MALHOTRA R, SEEGMILLER JC, SHLIPAK MG AND IX JH. Markers of Kidney Tubular Secretion and Risk of Adverse Events in SPRINT Participants with CKD. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN. 2022.
179. O'SULLIVAN JW, RAGHAVAN S, MARQUEZ-LUNA C, LUZUM JA, DAMRAUER SM, ASHLEY EA, O'DONNELL CJ, WILLER CJ, NATARAJAN P, American Heart

- Association Council on G, Precision M, Council on Clinical C, Council on Arteriosclerosis T, Vascular B, Council on Cardiovascular R, Intervention, Council on L, Cardiometabolic H and Council on Peripheral Vascular D. Polygenic Risk Scores for Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2022; 146: e93-e118.
180. PICKHARDT PJ, GRAFFY PM, PEREZ AA, LUBNER MG, ELTON DC, SUMMERS RM. Opportunistic Screening at Abdominal CT: Use of Automated Body Composition Biomarkers for Added Cardiometabolic Value. *Radiographics*. 2021; 41: 524-542.
181. CHAIKIJURAJAI T, LAFFIN LJ, TANG WHW. Artificial Intelligence and Hypertension: Recent Advances and Future Outlook. *Am J Hypertens*. 2020; 33: 967-974.
182. HARRISON DG, COFFMAN TM, WILCOX CS. Pathophysiology of Hypertension: The Mosaic Theory and Beyond. *Circ Res*. 2021; 128: 847-863.
183. STOLL S, WANG C, QIU H. DNA Methylation and Histone Modification in Hypertension. *Int J Mol Sci*. 2018; 19: 1174.
184. GRAU-PEREZ M, REDON J. Unraveling new factors associated with hypertension: the Mendelian randomization approach. *J Hypertens*. 2020; 38: 30-32.
185. SCHLAICH MP, BELLET M, WEBER MA, DANAIETASH P, BAKRIS GL, FLACK JM, DREIER RF, SASSI-SAYADI M, HASKELL LP, NARKIEWICZ K, WANG JG; PRECISION investigators. Dual endothelin antagonist aprocitenan for resistant hypertension (PRECISION): a multicentre, blinded, randomised, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet*. 2022; S0140-6736(22)02034-7.
186. PANDEY KN. Molecular and genetic aspects of guanylyl cyclase natriuretic peptide receptor-A in regulation of blood pressure and renal function. *Physiol Genomics*. 2018; 50: 913-928.
187. CRUZ-LÓPEZ EO, YE D, WU C, LU HS, UIJL E, MIRABITO COLAFELLA KM, DANSER AHJ. Angiotensinogen Suppression: A New Tool to Treat Cardiovascular and Renal Disease. *Hypertension*. 2022; 79: 2115-2126.

188. GUBER K, KIRTANE AJ. Renal Sympathetic Denervation for Hypertension. *Kidney Int Rep.* 2022; 7: 2129-2140.
189. SCHMIEDER RE, MAHFOUD F, MANCIA G, AZIZI M, BÖHM M, DIMITRIADIS K, KARIO K, KROON AA, D LOBO M, OTT C, PATHAK A, PERSU A, SCALISE F, SCHLAICH M, KREUTZ R, TSIOUFIS C; members of the ESH Working Group on Device-Based Treatment of Hypertension. European Society of Hypertension position paper on renal denervation 2021. *J Hypertens.* 2021; 39: 1733-1741.
190. BLAZEK O, BAKRIS GL. Novel therapies on the horizon of hypertension management. *Am J Hypertens.* 2022 Epub ahead of print.

(104 M+)
2019

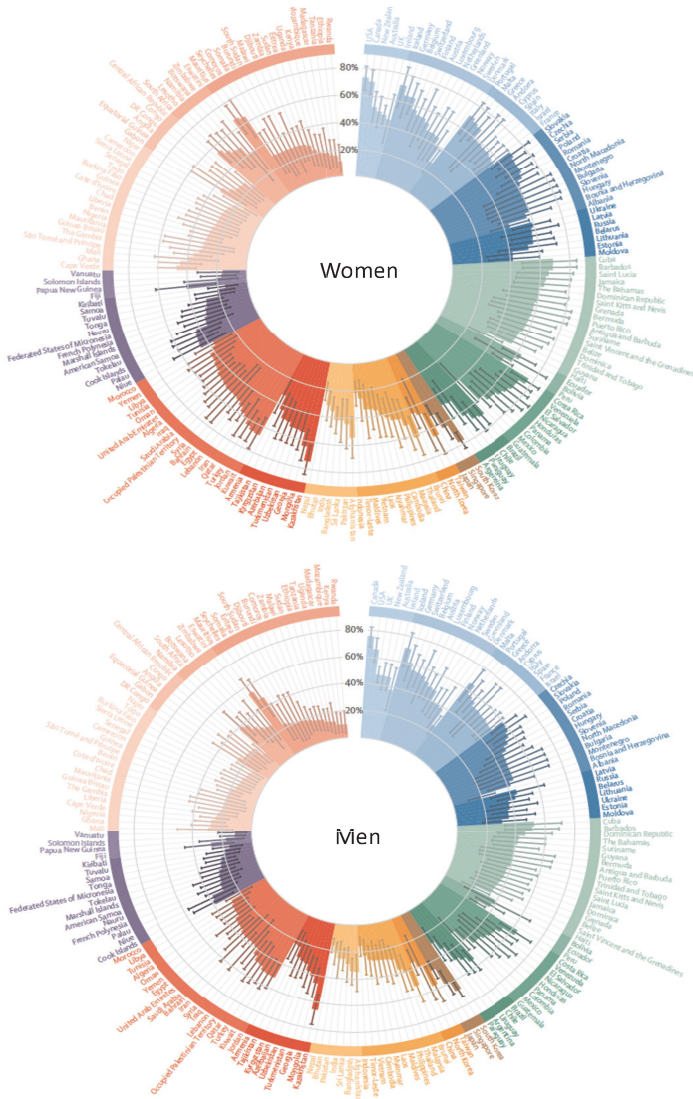


Figura 1. Prevalencia de HTA en 1990 y 2019 en ambos sexos en todas las regiones

Original de *NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Lancet. 2021; 398(10304): 957-980.*

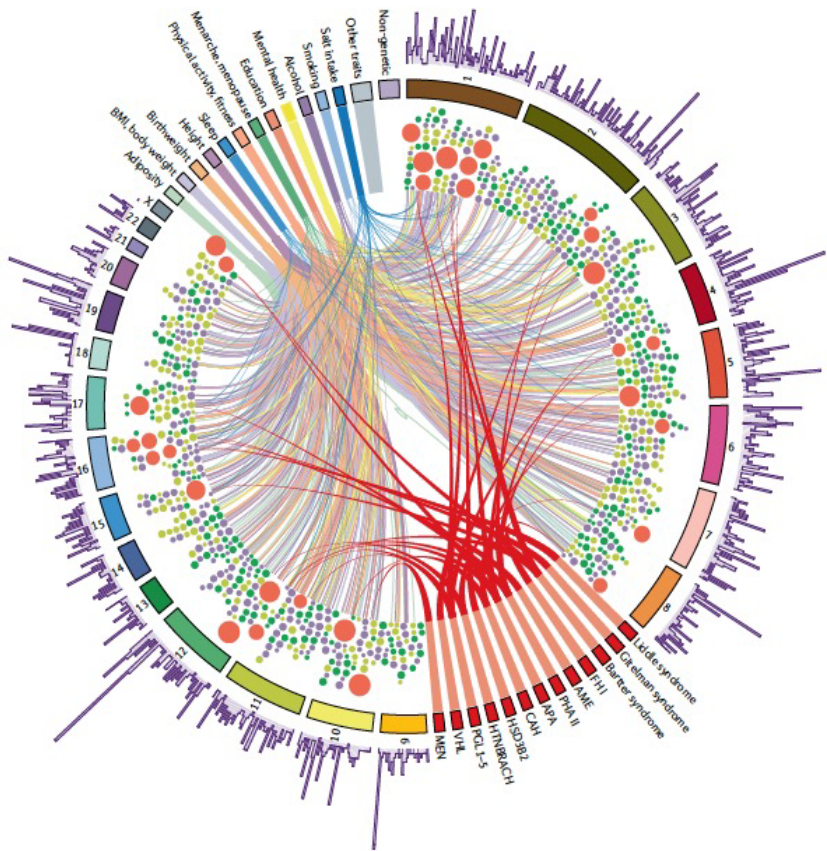


Figura 2. Arquitectura genética de la regulación de la PA en 2021

Las variantes genéticas asociadas a los trastornos monogénicos están representadas por los grandes círculos rojos rellenos. Los círculos más pequeños de color púrpura, verde oscuro y verde claro son SNPs identificados mediante GWAS con PAS, PAD y PP. La parte superior del círculo muestra las señales pleiotrópicas de los estudios de asociación de todo el fenotipo, que indican las influencias del estilo de vida, del entorno y de los primeros años de vida vinculadas a la ubicación de los SNP pleiotrópicos. El anillo exterior indica el número de asociaciones pleiotrópicas que los SNP tienen en ese locus.

Original en: *Padmanabhan S, Dominiczak AF. Nature Reviews Cardiology 2021; 18: 235–250.*

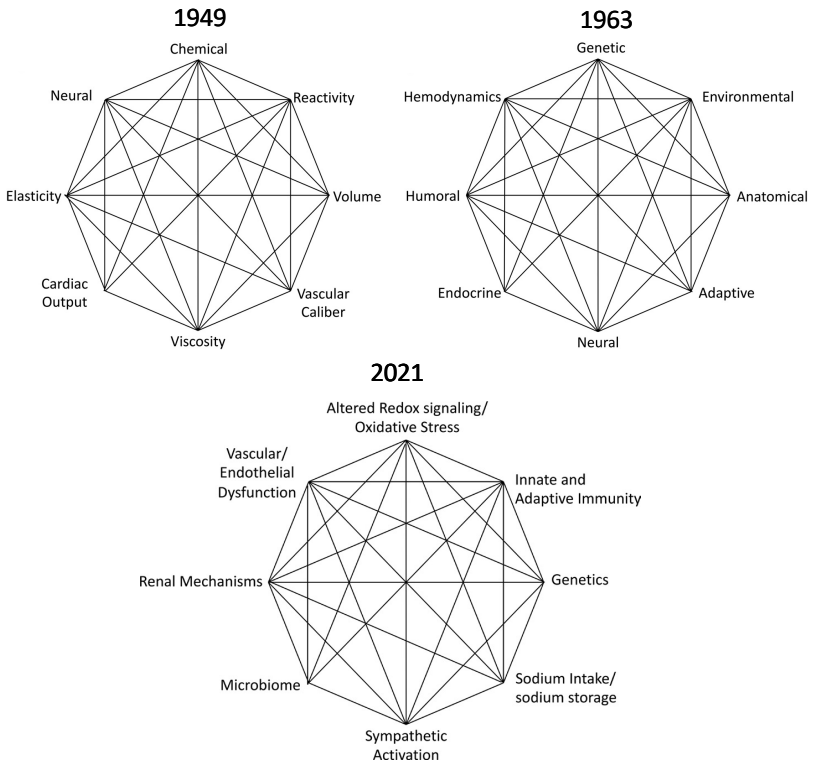


Figura 3. Mosaico de Page a través de los años (1949-2021).

DISCURSO DE CONTESTACIÓN

DEL ACADÉMICO NUMERARIO

ILMO. SR. DR.

D. Rafael Carmena Rodríguez

EXCMA. Y MAGNÍFICA SRA. Rectora,
EXCMA. E ILMA. SRA. Presidenta de la Real Academia de Medicina,
HONORABLE SR. ConSELLER de Sanidad,
MIEMBROS DE LA ACADEMIA,
SEÑORAS Y SEÑORES:

MUCHAS GRACIAS SRA. Presidenta por haberme designado para pronunciar estas palabras de contestación al discurso de ingreso de nuestro nuevo académico, el Dr. José Redon Mas.

La recepción de un nuevo académico es siempre un acto de particular relieve y uno de los más importantes de los que periódicamente celebra esta Real Academia. Considero, por tanto, un honor representar hoy a nuestra institución dando respuesta al brillante discurso de ingreso que acaba de pronunciar el Dr. Redon y deseo que mis primeras palabras sean para felicitarle muy efusivamente por el mismo.

Ocupar hoy esta tribuna constituye, además, una profunda satisfacción personal por cuanto, con nuestro nuevo académico, me unen viejos lazos de amistad y afecto que se remontan a más de medio siglo. Cuando en mayo de 1971 finalicé mi estancia en Estados Unidos y me incorporé a nuestra Facultad de Medicina y su Hospital Clínico conocí al Dr. Redon, a la sazón alumno interno en la sala de hospitalización de la Cátedra de Patología General. Trabajamos juntos y llegamos a publicar algún trabajo clínico. Desde entonces, aunque en algunos periodos hemos desarrollado nuestra labor en centros distintos, nunca perdimos el contacto y hemos ido profundizando nuestra amistad.

A lo largo, pues, de muchos años he tenido constancia de su gran capacidad de trabajo, esfuerzo y sacrificio, así como su valía como un extraor-

dinario médico, investigador y profesor universitario. Los años en los que juntos dirigimos el Instituto de Investigaciones Clínicas (INCLIVA) reforzaron estas opiniones y pude valorar, además de su extraordinaria capacidad de trabajo, su privilegiada inteligencia, su sencillez y su generosidad, rasgos estos que, a mi modo de ver, constituyen la viga maestra de la personalidad de nuestro nuevo académico. Me produce una satisfacción especial tener hoy la oportunidad de expresarle públicamente mi amistad, admiración, afecto y agradecimiento por tantos años de trabajo y aprendizaje en común. Muchas gracias, Pepe.

Protocolariamente me corresponde ahora llevar a cabo un resumen del extenso *Curriculum Vitae* de nuestro nuevo académico. El Dr. Redon se licenció en Medicina en la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia y obtuvo el grado de Doctor en Medicina *suma cum laude* por la misma Universidad en 1985, teniendo quien les habla la fortuna de formar parte del tribunal que juzgó su Tesis, sobre infecciones por *Legionella*.

Tras obtener el título de especialista en Medicina Interna por el programa MIR realizó una *Fellowship in Hypertension* en la Northwestern University de Chicago. A su regreso, tras concurso oposición, fue nombrado Catedrático de Medicina Interna de nuestra Universidad y Jefe del Instituto de Medicina Interna en el Hospital Clínico de Valencia. Desde 2009 a 2017 fue Director Científico del Instituto de Investigación INCLIVA, liderando el proceso de acreditación como Instituto de Investigación Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) y la reacreditación cinco años más tarde.

Su actividad investigadora se ha desarrollado en paralelo a su actividad clínica, implementando la investigación translacional en el campo de la hipertensión y el riesgo cardiovascular. Además de actuar como Coordinador del Nodo de las Redes Temáticas de Investigación del ISCIII ha estado implicado en numerosos Proyectos de Investigación, como investigador principal del sistema FIS y como investigador principal de Grupo en los Proyectos Europeos, dedicando una atención especial al campo de “Big data” en el área de salud. Fue Presidente de la European Society of

Hypertension (2011-2013) y de la Sociedad Española de Hipertensión (2000-2004).

Su labor en medicina clínica ha girado alrededor del cuidado del enfermo como centro e hilo conductor. Su quehacer diario en la clínica se ha complementado con la investigación, buscando siempre la translación de sus resultados a la mejora del paciente y del sistema sanitario. Es uno de los pioneros en el desarrollo de la Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial (MAPA), una técnica no invasiva que registra durante 24 horas la presión arterial. Los trabajos en este campo le han permitido evaluar y tratar a miles de pacientes y llevar a cabo ensayos clínicos que han marcado pautas de recomendación diagnóstica y terapéutica en las Guías Internacionales del Manejo de la Hipertensión Arterial y del Riesgo Cardiovascular.

El Dr. Redon ha sido editor asociado del *Journal Hypertension* y revisor de revistas internacionales del campo cardiovascular y de medicina interna. Tiene 801 publicaciones indexadas en la *Web of Science*, sumando un total de 69.500 citas, con un índice-H de 84. Es director de 38 Tesis Doctorales y autor de 96 capítulos de libros. Ha recibido numerosos premios, es miembro de honor de las Sociedades de Hipertensión de España, Portugal, Bulgaria, Rumanía, Argentina y de la Sociedad Latino-Americana, así como doctor Honoris Causa por la Universidad Carol Davila de Bucarest.

Tras este, por fuerza, resumido recorrido de la vida científica del nuevo académico, no debe sorprendernos la extraordinaria calidad y el profundo contenido de su discurso de ingreso.

Como acabamos de escuchar, la hipertensión arterial (HTA) (definida como valores superiores a 140/90 mmHg) es una condición muy frecuente, con una prevalencia estimada del 50% en la población de nuestro país, siendo algo más alta (73%) en los mayores de 65 años. La HTA es el principal factor de riesgo relacionado con la mortalidad total y todas las complicaciones vasculares asociadas a la HTA, como la enfermedad isquémica coronaria, los accidentes cerebrovasculares, la enfermedad arterial periféri-

ca, la insuficiencia cardíaca, la enfermedad renal crónica y los cambios estructurales en las arterias, están relacionadas tanto con la presión sistólica como con la diastólica. Sin embargo, a partir de los 60 años la relación es más estrecha con la presión sistólica, reflejando un estado de rigidez de las grandes arterias y asociándose con un incremento del riesgo cardiovascular. Pero, me adelanto a señalar que, afortunadamente, disponemos en la actualidad de medios terapéuticos eficaces para prevenir o al menos mitigar el impacto de la HTA sobre la mortalidad y sobre las lesiones orgánicas debidas a la misma.

En el 90% de los casos la hipertensión se denomina hipertensión arterial esencial, de causa desconocida, y el 10% restante se considera como hipertensión secundaria a diversas causas, como enfermedades endocrinas, renales, vasculares etc. En un 0,5% de casos la hipertensión se debe a alteraciones genéticas monogénicas, con herencia mendeliana.

Es interesante diferenciar la llamada *hipertensión de bata blanca* —que se detecta en la consulta del médico y no ambulatoriamente— con su opuesta, la *hipertensión enmascarada*, solo detectable ambulatoriamente. El significado clínico de estas dos situaciones ha sido ampliamente analizado, aceptándose que la hipertensión enmascarada se asocia a un riesgo cardiovascular elevado y sería tributaria de recibir tratamiento.

La influencia de la genética en la HTA viene determinada, desde un punto de vista clínico, por la agregación familiar, de forma que la prevalencia aumenta en los familiares de primer grado. Más allá de esta observación, el conocimiento de los genes implicados en la HTA es muy escaso. Como demostró George Pickering a mediados del pasado siglo, la distribución de la TA en las poblaciones es gaussiana, y no bimodal, sugiriendo que la TA está determinada por un conjunto de genes, con una herencia por tanto poligénica. A partir de la década de los pasados años cincuenta se inició la búsqueda de genes candidatos y se llegó a la identificación de alguno de ellos. Pero siendo la HTA una enfermedad de prevalencia elevada y amplia distribución geográfica presenta una genética muy compleja, con una alta participación de un gran número de genes candidatos aún por descubrir.

En cualquier caso, el componente genético de la HTA está bien establecido y se sabe que la heredabilidad de los valores de tensión arterial oscila entre un 25 y 40%, en función de que se trate de valores sistólicos o diastólicos. Parece también claro que los determinantes genéticos pueden verse modificados por otros ambientales, jugando la epigenética un importante papel añadido.

Desde una perspectiva histórica es oportuno recordar cómo la muerte por hemorragia cerebral masiva del presidente Franklin Roosevelt a los 63 años, causada por una grave hipertensión arterial, dio pie a que se promulgase en Estados Unidos la Ley Nacional del Corazón, antesala del Estudio de Framingham, quedando establecida la hipertensión como uno de los principales factores de riesgo coronario y de accidentes cerebrovasculares. Unos años después se iniciaron ensayos clínicos multicéntricos sobre el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial, al disponer ya, desde mediados del siglo pasado, de fármacos hipotensores. Desde entonces, numerosos ensayos clínicos han avanzado y profundizado en este tema, como hemos podido escuchar, fijando los valores de presión arterial a alcanzar con el tratamiento farmacológico etc.

En relación con lo anterior, el Dr. Redon ha dedicado una parte de su discurso a exponer cómo debe medirse la tensión arterial y parámetros relacionados, como el índice brazo/tobillo o la presión arterial central. Los cambios de la tensión durante el sueño con monitores automáticos han permitido establecer la separación entre sujetos "*dipper*" (descenso, caída), aquellos a los que la tensión desciende al menos un 10% durante el sueño, de los "*no-dipper*", en los que no lo hace e incluso puede elevarse, como ocurre en los pacientes diabéticos.

Dentro de este mismo apartado cabe destacar, como mencioné anteriormente, la importante contribución del Dr. Redon y su grupo en el desarrollo de la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA), que proporciona información de gran importancia. Entre ellas, la MAPA realizada durante el tratamiento permite evaluar el impacto de los fármacos sobre el perfil circadiano, la duración de acción de los mismos y la homo-

genización de su efecto durante el período de las 24 horas, detectando también posibles episodios de hipotensión que puedan ocurrir.

El impacto de la hipertensión sobre sus órganos diana (corazón, cerebro, retina, riñón y vasos sanguíneos) ha sido ampliamente examinado en otra parte del discurso. Los cambios estructurales o funcionales en estos órganos son marcadores del riesgo de enfermedad cardiovascular en estadio preclínico o asintomático, como por ejemplo la hipertrofia ventricular izquierda por ecocardiografía, la estimación del filtrado glomerular o la presencia de albuminuria.

Los cambios estructurales en las arterias ocasionados por la hipertensión consisten en presencia de rarefacción capilar, hipertrofia de la capa media de las arterias de resistencia y rigidez de las grandes arterias. Quiero hacer hincapié en la rarefacción capilar, es decir la disminución del número de capilares, observada especialmente en hipertensos obesos y que afecta sobre todo al músculo esquelético. Esta alteración parece estar en la génesis de la resistencia a la insulina que desarrollan estos pacientes, con el consiguiente incremento del riesgo de incidencia de diabetes. Ello justifica que, aproximadamente, el 70% de los diabéticos tipo 2 sean hipertensos y que el 35% de los pacientes atendidos en las consultas de hipertensión padezcan también diabetes tipo 2.

Preservar la salud del cerebro en las edades avanzadas es uno de los retos más importantes de la medicina moderna y, recientes estudios, han puesto de manifiesto que el impacto de la hipertensión sobre el cerebro es mucho más amplio de lo que se venía creyendo. Actualmente, se considera que la hipertensión es un factor etiológico de lesiones microvasculares cerebrales a través de lesiones silentes o subclínicas repetitivas a lo largo del tiempo.

El impacto de la hipertensión sobre la microcirculación arterial cerebral ha sido estudiado utilizando Resonancia Magnética, valorando su correlación con el deterioro cognitivo. Los resultados señalan a las lesiones microvasculares secundarias a la hipertensión como causa del deterioro cogni-

tivo de los pacientes hipertensos estudiados. Dichas lesiones no fueron detectadas en el grupo control de normotensos sin deterioro cognitivo.

Además, un control insuficiente de la hipertensión a lo largo de los años parece ser un factor importante en la relación entre hipertensión y la salud cerebral. Los resultados de varios ensayos clínicos sugieren que el tratamiento de la hipertensión tiene efectos beneficiosos sobre el deterioro neurocognitivo. Por otra parte, a largo plazo, la hipertensión se asocia con el depósito de fibras de sustancia beta-amiloide en el parénquima cerebral, un componente primordial para el desarrollo de demencia.

El tratamiento de la hipertensión arterial ha sido objeto de una amplia exposición en el discurso de nuestro nuevo académico, indiscutible autoridad internacional en este tema. Al iniciar el tratamiento de un paciente hipertenso es fundamental estratificar y valorar su riesgo cardiovascular absoluto que, además de la edad, depende de sus cifras de presión arterial y de la concomitancia de otros factores de riesgo, como la enfermedad renal crónica, isquemia coronaria, hábito tabáquico, diabetes, obesidad o dislipemias. Para ello se utilizan ecuaciones de cohorte agrupadas obtenidas del Estudio Framingham y se pueden fijar las dianas terapéuticas. Por ejemplo, en el caso del hipertenso diabético, el objetivo es mantener la presión arterial por debajo de 130/80 mmHg.

Las modificaciones en el estilo de vida para reducir el riesgo cardiovascular son el primer paso en el tratamiento de la hipertensión. El abandono del hábito tabáquico, la pérdida de peso en los obesos, reducción del consumo de sal a menos de 5 g al día, aumento de la ingesta de potasio, consumo moderado de alcohol y una dieta baja en grasa saturada y rica en frutas y verduras, conocida como la dieta DASH, consiguen reducir los niveles de presión arterial en los hipertensos y, en los tratados con fármacos hipotensores, disminuir las dosis de los mismos. En un número importante de hipertensos, de forma especial en los diabéticos, es necesaria la terapia combinada con dos o más hipotensores.

Los primeros fármacos que se utilizaron, en los años 50 del siglo xx, fueron los diuréticos mercuriales, la reserpina, alfa-metildopa, y la acetazo-

lamida. Posteriormente llegaron la furosemida, los beta-bloqueantes, los bloqueantes de los canales del calcio, los alfa-bloqueantes, los inhibidores de la enzima convertasa y los antagonistas del receptor de la angiotensina II. Ellos han sido el núcleo central del tratamiento antihipertensivo de las últimas décadas, a los que se vienen añadiendo, desde el inicio de nuestro siglo, los inhibidores del co-transportador glucosa-sodio, los agonistas del péptido 1 de glucagón, los antagonistas de la aldosterona, inhibidores de la renina y otros.

Disponemos, pues, de una extensa variedad de fármacos antihipertensivos, lo que me lleva a destacar la frecuente y eficaz utilización de combinaciones de los mismos, incluso, a ser posible, en el mismo comprimido, como en la llamada "polypill". Fenómeno este, el de la combinación de fármacos, que se está aplicando también en otras estrategias terapéuticas, como el tratamiento de las hiperlipidemias.

Está bien comprobado que el control de la hipertensión es el factor más importante para retardar la progresión de la nefropatía hipertensiva. Además, reducir 10-15 mmHg la tensión arterial sistólica y 5-6 mmHg la diastólica confiere, a los 5 años de seguimiento, un descenso del 35-40% del riesgo de accidentes cerebrovasculares, un 12-16% para la cardiopatía isquémica y un 50% para la insuficiencia cardíaca.

Completando estos comentarios sobre el tratamiento es obligado señalar que la farmacogenómica, el estudio de cómo los genes modifican la respuesta a fármacos, se ha instaurado también en el campo de la hipertensión, un paso importante para la implementación de una terapia personalizada, como hemos podido escuchar.

Sin embargo, a pesar de los eficaces tratamientos farmacológicos disponibles en la actualidad, hasta un 15% de hipertensos, tratados con combinaciones de tres clases de fármacos hipotensores y un diurético, no alcanzan los objetivos de tensión arterial recomendados y padecen la llamada hipertensión resistente. La hipertensión resistente suele formar parte de un conjunto de *multimorbilidades* que incluyen la insuficiencia renal crónica, diabetes, obesidad y cardiopatía isquémica, siendo el riesgo cardiovascular de estos pacientes especialmente elevado. Para su tratamiento

se están ensayando nuevos fármacos con una diana terapéutica distinta y no explorada hasta ahora. Me refiero al *aprocitentan*, un antagonista dual de los receptores A y B de la endotelina que, añadido al tratamiento con tres o más hipotensores y diuréticos en un estudio en fase 3, (estudio PRECISION) en el que participó el Dr. Redon, ha mostrado resultados satisfactorios, con descensos significativos de la presión arterial, abriendo una interesante perspectiva de futuro.

Por otra parte, como queda bien recogido en el discurso de nuestro nuevo académico, para combatir la hipertensión resistente disponemos también de métodos invasivos, como la denervación renal. Es bien sabido que la activación simpática y la hipertensión arterial se encuentran estrechamente relacionadas y que el riñón es un órgano relevante en este mecanismo.

Las técnicas utilizando catéteres para producir una ablación de las fibras simpáticas aferentes y eferentes situadas en la arteria renal se han utilizado durante las últimas décadas para el tratamiento de la hipertensión refractaria o resistente, con descensos significativos de las presiones sistólica y diastólica. Existen todavía limitaciones a la hora de aplicar esta técnica a un paciente concreto. Por ello, la recomendación de la Sociedad Europea de Hipertensión es que la denervación renal se use exclusivamente dentro de protocolos de investigación, para obtener la máxima información posible sobre su eficacia y seguridad.

La terapia de activación barorrefleja es otro método invasivo, que utiliza dispositivos implantables para estimular los barorreceptores del seno carotideo y consigue reducir significativamente las cifras de tensión arterial. Sin embargo, por el momento, su coste y la necesidad de un procedimiento quirúrgico lo alejan de su utilización clínica.

La Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana se congratula y se enriquece hoy con la entrada de un nuevo e ilustre miembro, cuyo brillante discurso he tenido el honor de contestar.

Me felicito y felicito también a la Academia por acoger hoy al Dr. José Redon Mas y a quien con todo afecto damos la bienvenida.

Bibliografía

AMIER RP, MARKS N, HOOGHIEMSTRA A *et al.* Hypertensive exposure markers by MRI in relation to cerebral small vessel disease and cognitive impairment. *J Am Coll Cardiol Img* 2021; 14: 176-185.

CARMENA R, ASCASO JF, REDON J. Chronic kidney disease as a cardiovascular risk factor. *J Hypertens* 2020; 38: 2110-2121.

CASTELLANO JM, POCOCK SJ, BHATT DL, QUESADA AJ, OWEN R, *et al.* Polypill strategy in secondary cardiovascular disease prevention *N Engl J Med* 2022; 387: 967-977.

ETTEHAD D *et al.* Blood pressure lowering for the prevention of cardiovascular disease and death. A systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387: 957-968.

FEINBERG AP, FALLIN MD. Epigenetics at the crossroads of genes and the environment. *JAMA* 2015; 314: 1129-1140.

KOTCHEN TA. *Hypertensive heart disease. En: Harrison's Principles of Internal Medicine*, Eds. Jameson JL, Kasper DL, Fauci AS *et al.* 20 Edición, Mac Graw Hill, Nueva York 2019; 1890-1906.

SCHLAICH MP, BELLET M, WEBER MA, DANAIETASH P, BAKRIS GL *et al.* Dual endothelin antagonist aprocitentan for resistant hypertension (PRECISION): a multicentre, blinded, randomised, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet* 2022; 400: 1927-1937.

THOMOPOULOS D, PARATI C, ZANCHETTI A. Effects of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular outcomes and mortality: 13 - benefits and adverse events in older and younger patients with hypertension: overview, meta-analyses and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2018; 36: 1622-1636.