

---

**Avaluació de l'extensió, la confirmació,  
el diagnòstic i el control poblacional de  
la hipertensió arterial**

---



### **Treball de tesi doctoral**

Programa de Doctorat en Salut Pública i Metodologia de la Recerca Biomèdica

Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia, i Medicina Preventiva

Facultat de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

**Títol:** Avaluació de l'extensió, la confirmació, el diagnòstic i el control poblacional de la hipertensió arterial

### **Doctorant:**

Memòria presentada per Quintí Foguet Boreu per optar al Grau de doctor en Medicina i Cirurgia.

### **Director:**

Dr. Jaume Marrugat de la Iglesia

Cap de la Unitat de Lípids i Epidemiologia Cardiovascular

Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM). Barcelona

Barcelona 2008.

## SOL·LICITUD DE COMPENDI DE PUBLICACIONS

Dades personals			
Nom Quintí		Primer cognom Foguet	Segon cognom Boreu
DNI/NIE 78080235L	Data de naixement 08061971	Lloc de naixement Lleida	Nacionalitat Catalana
Carrer/avinguda/plaça i número (on vol rebre la resolució) C/ Cerdanya,36			Codi Postal 17530
Població Campdevàrol		Província /País Girona	
Adreça mail 42292qfb@comb.es		Telèfon 972712744	Mòbil 675614679

**EXPOSA:** Que compleix els requisits per presentar la tesi en forma compendi de publicacions publicats d'acord amb el Text Refós.

TESA

Títol de la tesi: Avaluació de l'extensió, la confirmació, el diagnòstic i el control poblacional de la hipertensió arterial

Director: Jaume Marrugat de la Iglesia

Programa Salut Pública i Metodologia per a la Recerca Biomèdica del Departament de Pediatria, d'Obstetrícia i Ginecologia i de Medicina Preventiva

**SOL·LICITA:** Que s'autoritzi a la presentació de la tesi per compendi de publicacions, per la Universitat Autònoma de Barcelona, per la qual presenta, a més de la documentació requerida per al dipòsit de la tesi, la següent documentació:

- Informe del director de la tesi
- Acceptació per escrit dels coautors que el/la doctorant presenti els treballs com a tesi
- Renúncia dels coautors no doctors dels treballs a presentar-los com a part d'una altra tesi doctoral.
- Còpia de les publicacions:

Referències bibliogràfiques de tres articles:

- 1) Foguet Q, Coll G, Rodriguez-Poncelas A, Sanmartin M, Saez M, Barceló MA. Proportion of isolated clinical hypertension in primary care settings. Comparison of target organ damage in patients with isolated clinical hypertension and patients with sustained arterial hypertension. Blood Press. 2007; 16: 354-61.

## SOL·LICITUD DE COMPENDI DE PUBLICACIONS

- 2) Foguet Q, Martí H, Elosua R, Sala J, Masiá R, Vázquez S, et al. Hypertension confirmation and blood pressure control rates in epidemiological surveys. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2008; 15:263-69.
- 3) Foguet Q, Rodríguez A, Saez M, Ubieta A, Beltran M, Barceló MA, et al. Usefulness of optic fundus examination with retinography in initial evaluation of hypertensive patients. Am J Hypertens. 2008; 21:400-5.

**DEMANA:** L'autorització per presentar la tesi en forma de compendi de publicacions.

Signatura de la persona interessada



El cap del departament  
Universitat Autònoma de Barcelona  
Dr. Ramon Carreteras Collado  
Director del Departament de Pediatria,  
d'Obstetrícia i Ginecologia i de Medicina Preventiva

TES84

Bellaterra (Cerdanyola del Vallès), 27 de juny de 2008.

SR. PRESIDENT DE LA COMISSIÓ DE DOCTORAT DE LA UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

## **Agraïments**

La recerca és una aventura fascinant i atzarosa. El plantejament de noves preguntes i la lluita constant per obtenir una resposta que augmenti el coneixement universal és un veritable estímul, però també una tasca feixuga. Amb moments d'intesa il·lusió i amb instants —sortosament passatgers— de sensació de fracàs absolut.

Una persona, però, és la incitadora d'aquesta aventura. És un veritable privilegi realitzar la recerca a l'empara d'un dels millors epidemiòlegs del país. Una persona que destaca per la seva humanitat, la seva humilitat i pel seu coneixement. La capacitat de treball, la paciència i el saber fer del Dr. Jaume Marrugat són dignes d'un dels millors mestres.

Voldria agrair també un altre mestre, el Dr. Gabriel Coll de Tuero, que va introduir-me en el món de la investigació i de les publicacions internacionals. Amb ell vam dissenyar plegats, amb una il·lusió gairebé pueril, l'estudi VAMPAHICA (Validació de l'automesura de la pressió arterial en la hipertensió clínica aïllada), alguns resultats del qual apareixen en aquesta tesi.

Els agraïments han d'ampliar-se a tota una sèrie de persones sense les quals aquesta investigació no hauria estat possible.

A l'Helena Martí, que ha treballat amb disciplina i serenitat la part estadística de bona part de la tesi. També en aquesta vessant hi ha col·laborat el catedràtic Dr. Marc Sáez.

A la Susanna Tello, persona encantadora i excel·lent logista, a la qual vull agrair les seves rebudes a l'IMIM, la seva hospitalitat i el seu tracte agradable envers els nousvinguts.

A l'Elaine Lilly, editora on-line, que amb acurada dedicació ha revisat els articles abans d'enviar-los a les revistes europees i americanes.

Als coautors dels manuscrits que, a banda de ser bons amics, m'han ensenyat molts aspectes de la vida. En aquest sentit, faig una menció especial a dos col·legues, mestres de residència i brillants metges de família: els doctors Narcís Salleras i Antonio Rodríguez, als quals agraeixo les seues ensenyaments i no únicament els científics.

Al Dr. Rafael Ramos, coordinador de la Unitat de Recerca de l'ICS de Girona, amb qui gairebé de forma paral·lela vaig iniciar aquesta aventura i que, encara que probablement ho desconeix, ha estat un estímul encobert per a no desistir.

Des del punt de vista més formal, cal remarcar que aquesta tesi doctoral ha tingut el suport, d'una Beca del Fondo de Investigació Sanitària (FIS), del Ministeri de Salut espanyol. Projecte 94/0539) i d'una Beca FIS, Projecte

03/436. I també ha gaudit de l'ajut de l'Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris de Recerca (SGR-2005/00577) i del Projecte 155/12/2004 de l'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques (AATRM) de la Generalitat de Catalunya. I, en darrer terme, s'ha beneficiat de les subvencions rebudes de les següents xarxes de recerca del Instituto de Salud Carlos III: RCESP CIBER (CB06/02/0029) i HERACLES (RD/0009/0000).

Per acabar, un agraïment més personal: a la meva família, que m'ha animat i ha estat un estímul constant en aquesta lluita; especialment als meus pares, i sobretot, al pare, el qual malauradament no pot veure acabada aquesta tesi per una malaltia que li va treure la vida fa pocs mesos; a la meva ànima bessona, perquè ha estat omnipresent en els esforços i les superacions diàries; a la meva dona, que pacientment ha suportat hores i hores d'aïllament i solitud, i, a la petita Edna Yanay, a qui he robat estones de jocs i moixaines en aquests dos anys i escaig de la seva existència.

*Al meu pare, perquè la seva tenacitat i la seva fermesa —especialment durant la malaltia— ens han deixat un solc tant profund en la lluita per viure que ni la tempesta més extrema podrà esborrar-lo.*



# ÍNDEX

## ÍNDEX

1. Introducció	14
1.1. Dimensió del problema	15
1.2. Diagnòstic de la hipertensió arterial	21
1.3. Determinació del risc cardiovascular en l'hipertens	24
1.4. Tractament de la hipertensió arterial	29
1.5. Control de la hipertensió arterial a Espanya	35
1.6. Prevenció de la HTA i de les malalties cardiovasculars	38
2. Objectius	49
3. Hipòtesis de treball	52
4. Resultats	55
5. Discussió	78
6. Conclusions	98
7. Bibliografia	102

## **Resum de la tesi**

La hipertensió arterial (HTA) és una de les principals causes de malaltia i de discapacitat en el món desenvolupat. A l'Estat espanyol, la prevalença de la HTA en la població adulta és alta (entorn del 47%) i augmenta amb l'edat. Els darrers estudis indiquen una tendència a l'alça d'aquestes xifres, en especial per l'increment de l'esperança de vida i el consegüent envelliment de la població.

El risc atribuïble de la HTA per als dos grans esdeveniments cardiovasculars majors, la cardiopatia isquèmica i l'ictus és elevat. L'infradiagnòstic de la HTA i la dificultat d'un bon control són els dos principals obstacles per aconseguir una reducció efectiva del risc cardiovascular a la comunitat i fan que esdevingui un veritable repte en salut pública.

Aquesta tesi fa una incursió en l'avaluació, la confirmació, el diagnòstic i el control poblacional de la HTA i pretén aportar —a través de tres estudis publicats en revistes internacionals d'impacte— un coneixement més aprofundit sobre temes en certa manera polèmics, com ara alguns aspectes epidemiològics de la HTA (i de la HTA de bata blanca), el valor predictiu que pot tenir una determinació de pressió arterial doble en una sola ocasió o la utilitat de la retinografia en l'avaluació inicial del malalt hipertens.

El diagnòstic de la HTA segueix fent-se en base a determinacions clíniques de pressió arterial. L'avaluació d'un nou pacient hipertens és clau, ja que permet

determinar els factors de risc cardiovasculars, la presència de lesions d'òrgan diana i la comorbiditat associada, i establir la presumpció del risc cardiovascular del pacient que influirà en la tria del tractament individualitzat de l'hipertens. Aquest tractament es basarà en dos pilars: els canvis en els estils de vida i el tractament farmacològic. Amb tot, cal seguir esmerçant esforços en la prevenció primària per tal d'evitar al màxim que les persones sanes no passin a ser hipertensos.

Pel que fa als coneixements que aporta aquesta recerca, un dels estudis aplegats en aquesta tesi sobre la proporció d'hipertensió clínica aïllada en la població ambulatoria mostra una prevalença alta, d'un 40%. La incidència de lesions d'òrgan diana és similar en aquests pacients, si els comparem amb els pacients amb HTA sostinguda. El fet de conèixer totes dues situacions és essencial a l'hora de prendre decisions clíniques. El segon estudi apunta que la detecció de determinacions de pressions arterials altes, encara que sigui en una sola ocasió, no pot considerar-se irrellevant, atès que té un valor predictiu alt de futura HTA. I una altra dada important és que aquestes mesures casuals semblen millorar el control de la HTA. El darrer treball compendiat mostra que la informació aportada per la retinografia en hipertensos de nou diagnòstic identifica lesions avançades (exudats i hemorràgies) en un 11% dels casos, i permet una estratificació del risc cardiovascular més acurada, ja que aproximadament un 10% dels pacients canvia de grup de risc, amb totes les implicacions terapèutiques que se'n deriven.

## INTRODUCCIÓ

## 1. INTRODUCCIÓ

### 1.1. Dimensió del problema

La hipertensió arterial (HTA) és una de les principals causes de malaltia i de discapacitat en el món desenvolupat (1). Presenta també un dels riscos atribuïbles poblacionals més alts de mort a nivell mundial, sobretot per malaltia cerebrovascular (2). Afecta aproximadament 1000 milions de persones arreu del món (3).

La prevalença de la HTA fa palesa una considerable variabilitat en diferents països a causa bàsicament de la franja d'edat considerada en cada estudi i als llindars de pressió arterial (PA) a partir dels quals s'ha diagnosticat la HTA. A l'Estat espanyol, la prevalença de la HTA en població adulta se situaria entorn del 47% (PA sistòlica  $\geq$  140 mmHg i/o PA diastòlica  $\geq$  90 mm Hg, en població entre 35-65 anys). Aquest percentatge és superior al de països com els EUA (28%), Canadà (27%), Itàlia (38%), Suècia (38%) i Anglaterra (42%) i inferior a Alemanya (55%) (4). La prevalença de la HTA a Europa se situa a l'entorn del 44% i és més alta que la nord-americana que és d'un 28% (5). Aquesta prevalença augmenta amb l'edat. En adults de més de 18 anys és aproximadament d'un 35%; en edats mitjanes, d'un 40%, i en

individus de >60 anys supera ja el 65% (6,7). En xifres absolutes es calcula que hi podria haver uns 10 milions d'hipertensos a L'Estat espanyol. Els darrers estudis indiquen una tendència a l'alça d'aquestes xifres, especialment per raó de l'increment de l'esperança de vida i el consegüent envelliment de la població (8). Les prediccions futures no són encoratjadores: es preveu que l'any 2025 hi haurà uns 1600 milions d'adults hipertensos arreu del món (9).

D'altra banda, hi ha un infradiagnòstic de la malaltia, que motiva que realment només una punta de l'iceberg es pugui abordar en les consultes d'Atenció Primària. Aquesta situació esdevé un veritable repte de salut pública per arribar a la totalitat d'afectats per aquest factor de risc (10). A més, el desconeixement per part de la població del seu estat d'hipertens és força alt, ja que només un 65% dels afectats n'és coneixedor (11).

El risc atribuïble de la PA elevada per als dos grans esdeveniments cardiovasculars majors, la cardiopatia isquèmica i l'ictus, és d'un 49% i un 69% respectivament (12). En la població espanyola, 1 de cada 4 morts totals i 1 cada 2.3 morts cardiovasculars estan relacionades amb PA (13). Així i tot, un 11% de les morts atribuïdes a malaltia cardiovascular i totals es van produir amb una PA normal-alta, les quals van representar un total de 500 morts cardiovasculars i 1900 del total de les defuncions. Cal dir, però, que dades recents atribueixen a la HTA un valor menor respecte a altres factors de risc cardiovasculars (FRCV), sobretot en la cardiopatia isquèmica. Així, l'estudi de

Medrano et al, en una cohort amb una prevalença de HTA del 34.8%, obté un risc relatiu moderat (1.24) i un risc coronari atribuïble a la HTA del 8.9% —molt per darrere del sobrepès (42.5%), el tabaquisme (33.9%) i la hipercolesterolèmia (19.4%)— (14).

Està ben establert el fet que la HTA és el factor de risc més gran per ictus (15-17). I, donat que les malalties cardiovasculars segueixen ocupant la primera causa de mort amb un 32.8% del total de defuncions (dades de l'Institut Nacional d'Estadística, 2005 —i són la primera causa de mort en dones [en homes continuen essent els tumors]— [18]), el control de la HTA esdevé primordial. Hi ha una relació estreta entre la mitjana de la PA, la proporció de control de HTA i les morts per ictus (4,17). Un estudi recent ha constatat també diferències importants quant a la mortalitat per ictus en les diferents comunitats autònomes espanyoles. En aquelles comunitats en què el percentatge de control de la HTA era més baix, la mortalitat era més alta (19).

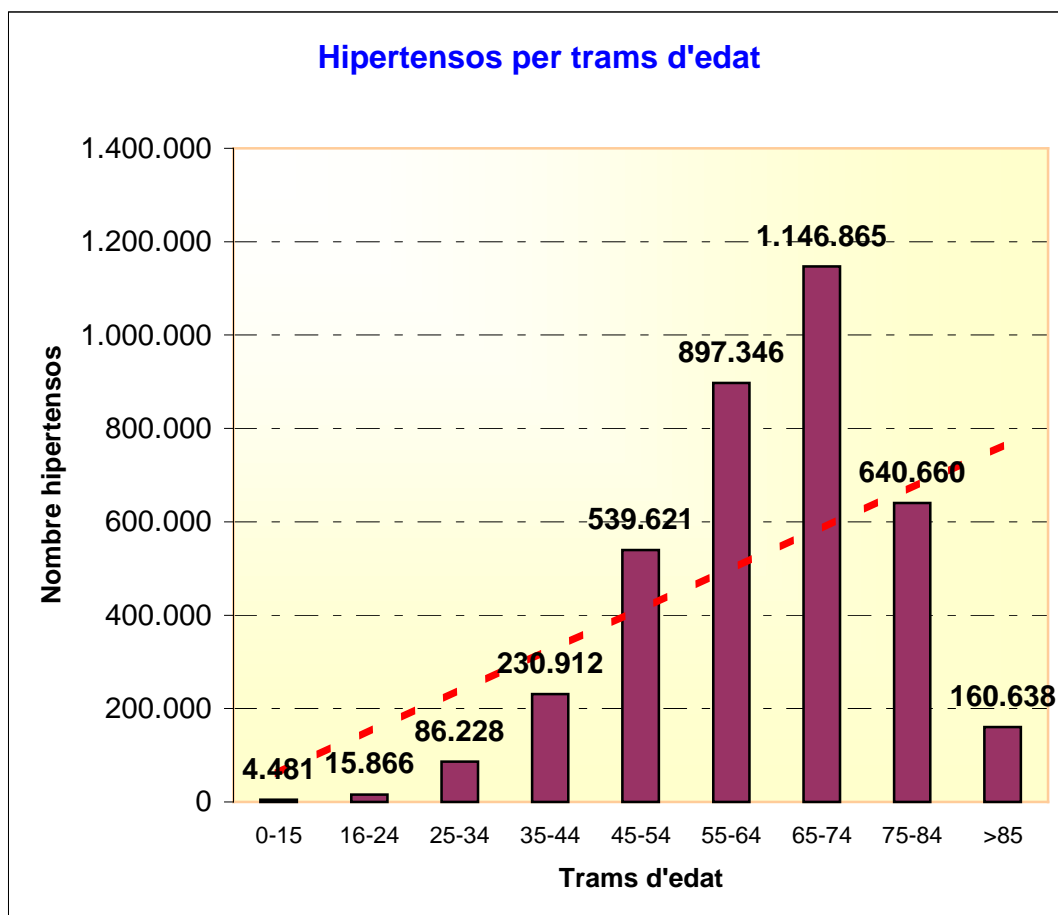
Les taxes de control de la HTA (acceptant com a bon control unes pressions arterials de <140/90 mm Hg) són més altes als EUA (63%) comparat als països europeus (31-46%), amb dades de l'any 2004 (5). A l'Estat espanyol se situava a l'entorn del 20% (5). Amb dades de l'estudi REGICOR, la HTA té una tendència —amb el pas del temps— a obtenir un control millor. El control de la HTA, amb dades comparatives de l'any 1995 al 2005, va augmentar més d'un 20% (en homes, va passar del 14.8% al 37.7%, i, en dones, del 21.3% al 45%) (20).



### Importància social i estratègia sanitària

La prevalença de la HTA augmenta sobretot a partir dels 45 anys: 70% dels hipertensos es distribueixen en la franja d'edat dels 55 als 84 anys (figura 1).

Figura 1. Distribució dels malalts hipertensos per trams d'edat



Dades: Instituto Nacional de Estadística 1999. (N= 3.722.617 hipertensos).

A partir dels 55 anys, per cada dècada es dobla el risc d'ictus. Atès que l'edat és un ítem immodificable, la HTA es configura com un dels factors més importants susceptible d'intervenció (19).

L'impacte econòmic de les malalties relacionades amb la HTA és esborronador, de manera que els sistemes d'atenció sanitària podrien fracassar, si les tendències actuals no es modifiquen (21). A l'Estat espanyol, segons dades del Ministerio de Sanidad y Consumo, l'atenció sanitària per HTA supera els 1600 milions d'euros l'any. D'aquesta xifra, més d'un 30% s'atribueix a l'atenció mèdica, mentre que només el 15% és degut al consum de fàrmacs hipotensors (22). L'ús de fàrmacs hipotensors augmenta cada vegada més: un estudi comparatiu entre els anys 1995 i 2001 revela que, a l'Estat espanyol, el consum de fàrmacs antihipertensius es va incrementar, en aquests sis anys, un 61.5% i que els costos gairebé es van duplicar (23).

No obstant això, resulta molt difícil calcular els costos reals que genera la HTA. Hi ha uns costos directes, que són l'atenció al pacient, la medicació i l'impacte econòmic que comporta seguir unes determinades dietes. En canvi, les repercussions que té la malaltia són més difícils d'avaluar (reducció de qualitat de vida, absentisme o baixes laborals a causa de complicacions de la HTA) (24).

En definitiva, la HTA està associada a un risc més gran de mortalitat i morbiditat per accident cerebrovascular, malaltia coronària, insuficiència cardíaca

congestiva i malaltia renal en fase terminal, i també té un impacte negatiu en la qualitat de vida (25). Malgrat tot, el seu impacte real és, comptes fets, molt difícil de quantificar i precisar amb exactitud. La mortalitat queda emmascarada per les conseqüències que provoca el fet que es tracti d'un dels factors de risc de malaltia cardiovascular. I, com hem comentat abans, les malalties cardiovasculars segueixen essent la primera causa de mort a l'Estat espanyol.

Els articles que formen el cos d'aquesta tesi tracten temes epidemiològics de la HTA, com són a) la determinació de la proporció d'hipertensió clínica aïllada en hipertensos de nou diagnòstic i l'estudi de la incidència de les lesions d'òrgan diana en comparació amb els hipertensos confirmats, en l'àmbit de l'Atenció Primària, i b) el valor predictiu que pot tenir una determinació de pressió arterial doble en una sola ocasió. I també aborden un tema més clínic, com és el de la valoració de la utilitat que pot tenir la informació que aporta la retinografia en l'estratificació cardiovascular inicial en hipertensos recentment diagnosticats.

## 1.2. Diagnòstic de la HTA

El diagnòstic de la HTA es realitza quan s'obtenen valors mitjans de PA sistòlica >139 mmHg i/o una PA diastòlica >89 mmHg en almenys dues mesures per visita (preses en un interval de 2 minuts) sobre com a mínim tres visites consecutives (26).

### Subtipus d'hipertensió

En els malalts hipertensos hi ha tres entitats ben diferenciades, que convé distingir:

HTA sostinguda, confirmada: quan s'obtenen PA elevades tant a la consulta com fora d'ella (>140/90 mm Hg.).

a1) HTA sistòlica aïllada: quan només són altes les PA sistòliques, obtenint-se diastòliques normals.

a2) HTA diastòlica aïllada: a la inversa, quan les PA sistòliques són normals i les PA diastòliques són elevades.

HTA bata blanca o clínica aïllada: una PA mitjana persistentment elevada >140/90 i una mitjana de les lectures ambulatories de < 135/85 mm Hg.

c) HTA bata blanca inversa o emmascarada: PA normals a la consulta i PA elevades en un altre context (a la feina, a casa, a la farmàcia, etc.) (27).

La determinació de la PA fora de la consulta es realitza mitjançant dues tècniques: l'automesura de la pressió arterial (AMPA) i el monitoratge de la PA (MAPA). La primera consisteix en el fet que el mateix malalt, o alguna altra persona no sanitària, pren la PA amb aparells electrònics durant cinc dies laborables (28), de manera que s'obté pressions només diürnes. En la MAPA a través d'un aparell de mesura, es determinen mesures repetides durant 24-26 hores seguides; per tant, té l'avantatge que ens permet obtenir PA durant la nit. Aquestes dues tècniques esdevenen indispensables pel maneig de la HTA (26,29). L'AMPA té la indicació en identificació de la HTA de bata blanca, però cal confirmar el diagnòstic amb una MAPA de 24 hores. Tot i les limitacions de l'AMPA, aquesta tècnica és un dels mètodes més prometedors i acceptats pels pacients, mentre que la MAPA els crea desconfort, els altera la vida i els provoca sovint insomni (30).

### **Avaluació d'un pacient hipertens de nou diagnòstic**

L'avaluació inicial d'un nou hipertens inclou la realització d'una història clínica detallada, la pràctica d'una exploració física i la realització d'una sèrie de proves complementàries. Aquesta sistemàtica permet determinar: els FRCV, la presència de LOD i la presència o absència de malaltia clínica associada.

En la pràctica clínica habitual, les proves essencials que fem en tot nou hipertens són: un hematòcrit, una bioquímica (glucosa, gamma-glutamilttransferasa, sodi, potassi, creatinina, àcid úric i perfil lipídic —colesterol total, HDL i triglicèrids—) (31,32), un índex albúmina/creatinina, una tira d'orina

i un electrocardiograma. Amb aquestes determinacions, es pot fer el càlcul del clearance de creatinina (que reflexa la taxa de filtrat glomerular), mitjançant la fórmula de Cockcroft i Gault. El fet de conèixer aquest valor és important, ja que un clearance de creatinina baix s'associa a un increment de risc cardiovascular significatiu en la població hipertensa (33).

La realització d'altres proves per exemple, la realització d'una ecocardiografia, la pràctica d'una AMPA o una MAPA, etc, dependrà d'una banda, de l'accessibilitat i, de l'altra, de les característiques del malalt. En darrer terme, hi ha algunes exploracions complementàries que probablement seran incloses en un futur immediat en l'Atenció Primària com són: a) la retinografia, que permet l'obtenció d'una imatge del fons d'ull i la valoració de l'afectació de la retina per la HTA (34), b) l'ecografia de caròtides, que determinen el gruix de la caròtida (35), i c) la determinació de la proteïna C-reactiva específica.

### **1.3. Determinació del risc cardiovascular de l'hipertens**

Les taules de risc ens assenyalen la situació relativa de risc d'un individu en comparació amb els de la seva edat i sexe. Les tres taules de risc més utilitzades en el nostre país són la Framingham (Anderson) (36) i la calibrada en el nostre medi REGICOR (Registre Gironí del Cor) (37), la qual és una eina recomanable en la prevenció primària a l'Estat espanyol. I, per últim, les desenvolupades pel projecte europeu SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) (38), que estimen el risc de mort cardiovascular i que, en l'actualitat, són les taules recomanades per les societats europees (39). Hi ha altres guies que són una simple traducció comentada per alguns experts de societats com ara la del Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC) (40).

Alguns estudis apunten la clara variabilitat en el resultat final pel que fa a la valoració del pacient segons la taula utilitzada (41), encara que altres autors troben que la seva aplicació identifica un percentatge similar de pacients candidats a rebre tractament hipolipemiant o antihipertensiu (42). Alguns autors opinen fins i tot, que són molt inexactes i que seria un error considerar els valors de risc absolut que ens aporten com a eix en les decisions terapèutiques (43).

Les dues grans guies internacionals d'hipertensió, la Guia de la Societat Europea d'Hipertensió/Societat Europea de Cardiologia (SEH-SEC,2007) i la Guia de la OMS i la Societat Internacional d'Hipertensió (OMS-SIH,2003), utilitzen taules que permeten estratificar el risc cardiovascular del pacient hipertens (26, 44).

La Guia Europea valora el risc cardiovascular global, de manera que, en base als factors de risc existents, a les LOD i a la patologia associada (taula 1), s'estableixen una sèrie de categories que van des del més baix al més alt, de forma similar a la realitzada per la guia de la OMS/SIH 2003 (taula 2 ). Els termes de risc baix, moderat, alt i molt alt son una aproximació al risc absolut de patir malalties cardiovasculars greus (esdeveniments coronaris, mortals o no, incloent-hi l'angina) en 10 anys, segons els criteris de Framingham (45), o de les malalties cardiovasculars mortals, segons la taula de risc SCORE (38).



**Taula 1. Factors que influeixen en el pronòstic de la HTA**

<p><b>Factors de risc</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Xifres de PA sistòlica i diastòlica</li> <li>• Edat (H&gt;55 anys; D&gt;65 anys)</li> <li>• Tabaquisme</li> <li>• Dislipèmia (colesterol&gt;190 mg/dl o LDL&gt;115 mg/dl o HDL (H&lt;40 mg/dl; D&lt;46 mg/dl) o TG&gt;150 mg/dl)</li> <li>• Glucèmia en dejú alterada (102-125 mg/dl)</li> <li>• Obesitat abdominal, inactivitat física</li> <li>• Antecedents de malaltia cardiovascular prematura a familiars de primer grau &lt;50 anys.</li> </ul>
<p><b>Lesió orgànica diana</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HVE (per ECG o ecocardiograma)</li> <li>• Índex de PA de turmell/braç &lt; 0,9</li> <li>• Augment lleuger de la creatinina plasmàtica (H: 1,3-1,5 mg/dl; D:1,2-1,4 mg/dl)</li> <li>• Filtrat glomerular estimat baix (&lt;60 ml/min)</li> <li>• Microalbuminúria (30-300 mg/24 h) o Quocient albúmina-creatinina alterat (H ≥22; D≥31 mg/g creatinina)</li> </ul>
<p><b>Diabetis mellitus</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucèmia en dejú alterada ≥126 mg/dl en determinacions repetides</li> <li>• Glucèmia després de sobrecàrrega &gt;189 mg/dl.</li> </ul>
<p><b>Malaltia cardiovascular o nefropatia establerta</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Malaltia vascular cerebral: ictus isquèmic, hemorràgia cerebral, accident isquèmic transitori</li> <li>• Cardiopatia: infart de miocardi, angina, revascularització coronària, insuficiència cardíaca</li> <li>• Nefropatia: nefropatia diabètica, insuficiència renal (H&gt;1,5 mg/dl; D&gt;1,4 mg/dl), proteïnúria (&gt;300 mg/24 h)</li> <li>• Arteriopatia perifèrica</li> <li>• Retinopatia avançada: hemorràgies, exudats i edema de papil·la.</li> </ul>

H: home; D: dona; TG: triglicèrids; LDL: lipoproteïnes de baixa densitat; HDL: lipoproteïnes d'alta densitat; HVE: hipertròfia del ventricle esquerre; ECG: electrocardiograma; PA: pressió arterial.

Adaptada de la guia europea (2007) i de la de l'OMS (2003).

Figura 2. **Estratificació del risc cardiovascular en HTA segons la guia SEH-SEC**

<b>Pressió arterial (mm Hg)</b>					
Altres factors de risc, LOD o malaltia	<b>Normal</b> PAS: 120-129 o PAD:80-84	<b>Límit alt normalitat</b> PAS: 130-139 o PAD:85-89	<b>HTA grau 1</b> PAS: 140-159 o PAD:90-99	<b>HTA grau 2</b> PAS: 160-179 o PAD:100-109	<b>HTA grau 3</b> PAS≥ 180 o PAD:≥110
Sense altres factors de risc	Risc mitjà	Risc mitjà	Risc afegit baix	Risc afegit moderat	Risc afegit alt
1-2 factors de risc	Risc afegit baix	Risc afegit baix	Risc afegit moderat	Risc afegit moderat	Risc afegit molt alt
≥ 3 factors de risc, Sde, Metabòlica, LOD o diabetis	Risc afegit moderat	Risc afegit alt	Risc afegit alt	Risc afegit alt	Risc afegit molt alt
Malaltia cardiovascular o nefropatia establerta	Risc afegit molt alt	Risc afegit molt alt	Risc afegit molt alt	Risc afegit molt alt	Risc afegit molt alt

HTA: hipertensió arterial; PAS: pressió arterial sistòlica; PAD: pressió arterial diastòlica. El risc baix, moderat, alt o molt alt fa referència al risc als 10 anys de presentar un episodi cardiovascular mortal o no. El terme "afegit" indica que, en totes les categories, el risc és més gran que el risc mitjà. LOD: lesió òrgan diana.

Entre les proves complementàries per estratificar hi ha l'observació del fons de l'ull. Malgrat que tant la guia Europea (2007) com la guia de l'OMS/SIH (2003) aconsellen avaluar les lesions avançades del fons d'ull (exudats, hemorràgies i papil·ledema) i les consideren com a lesions clíniques associades de cara a estratificar el risc cardiovascular del hipertens (26,44), la realitat és que és una prova poc utilitzada actualment en clínica. La prevalença d'aquestes lesions avançades és força alta, fins al punt que una revisió sistemàtica recent troba

una prevalença d'aquestes lesions entre un 7-9.9% dels casos (46). A més a més, la presència d'aquestes lesions és una indicació de la necessitat d'iniciar un tractament (47). D'altra banda, la realització d'un fons d'ull amb oftalmoscòpia directa a la pràctica clínica habitual és excepcional (48). La retinografia, per tant, pot ser una alternativa, ja que permet, mitjançant la captació fotogràfica del fons d'ull, obtenir informació sobre les anormalitats dels vasos de la retina (49) i determinar, així, si existeix o no afectació retiniana per la HTA.

## 1.4. Tractament de la HTA

El tractament de la HTA es basa en dos pilars: els canvis en els estils de vida i el tractament farmacològic. Les modificacions en els estils de vida són una part important en la prevenció i el maneig de la HTA (50), però realment provoquen poc impacte sobre les xifres de PA (taula 2).

PAS: pressió arterial sistòlica, IC: interval de confiança; RR: risc relatiu.

<b>Taula 2. Resum de les recomanacions dels canvis en els estils de vida per als pacients hipertensos</b>			
Intervenció	Impacte	Detalls de l'estudi	Força de la recomanació
Reducció del sodi ingerit en la dieta	↓ PAS: 4.97 mm Hg (IC 95%, -5.76 a -4.18)	Revisió Cochrane 2004 (17 estudis: 734 participants)	A
Dieta DASH*	↓ PAS: 4.3 mm Hg (P<0.001)	Estudi control multicèntric randomitzat (810 adults)	A
Exercici aeròbic regular	↓ PAS: 4.0 mm Hg (IC 95%, -5.32 a -2.75)	Metanàlisis de 54 estudis control randomitzats (2419 participants)	A
Reducció del consum d'alcohol	↓ PAS: 3.31 mm Hg (IC 95%, -4.10 a -2.52)	Metanàlisis de 15 estudis control randomitzats (2234 participants)	A
Deixar de fumar	36% reducció del risc relatiu en mortalitat (RR=0.64; IC95%, 0.58 a 0.71)	Revisió Cochrane 2004 (20 estudis de cohorts prospectius)	A
Perdre pes	3%-9% de pèrdua de pes pot ser associada amb una ↓ PAS de 3 mm Hg; no estadísticament significatiu (IC 95%, -6.8 a 0.7)	Revisió Cochrane 2000 de 18 estudis (1997; 361 participants en 6 estudis principals)	C

Modificada de McDonald KC et al (51).

\*La dieta DASH (*dietary approaches to stop hypertension diet*) és una dieta rica en peix, pollastre, carn magra, llet desnatada, fruites, vegetals, grana, llegums i llavors (52).

Així doncs, cal posar èmfasi en la dieta mediterrània, ateses les evidències respecte al seu efecte beneficiós sobre els FRCV (53). A més a més, aquesta dieta s'ha associat a una longevitat més gran i una qualitat de vida millor en estudis epidemiològics observacionals (54). Els resultats de l'estudi PREDIMED (Prevenició amb Dieta Mediterrània) indiquen que els individus amb alt risc cardiovascular que segueixen una dieta mediterrània tradicional mostren reduccions significatives en els nivells de lípids cel·lulars i en l'oxidació de les LDL. Per tant, aquestes dades proporcionen més evidències per recomanar la dieta mediterrània com un instrument útil contra els FRCV que provoquen la malaltia coronària (53).

Les recomanacions dietètiques tenen una importància cabdal ja en la infantesa, de manera que una reducció modesta de la ingesta de sal disminueix la PA. Si aquesta disminució de la sal és continuada, pot mitigar la pujada de la PA associada amb l'edat (55). També, en els estadis inicials de HTA, els canvis en la dieta i els estils de vida són un dels primers abordatges abans del tractament farmacològic i, de vegades, evita/retarda que el pacient hagi d'iniciar una medicació antihipertensiva. I, finalment, en hipertensos amb HTA en els estadis superiors, el seguiment de les recomanacions higienicodietètiques fa que el nombre total de fàrmacs hipotensors per tal d'aconseguir el control de la HTA sigui menor (51). D'altra banda, en malalts pre-hipertensos, no tan sols redueix la incidència de HTA, sinó que també baixa les LOD (56,57). En conseqüència, no seria agosarat recomanar a la resta de la població en general aquests hàbits saludables, ja que retardarien i/o evitarien l'aparició de la HTA.

Pel que fa al tractament farmacològic, els principals beneficis de la teràpia antihipertensiva rauen en la reducció de la PA *per se*. De fet, encara continua viva la controvèrsia sobre si hi ha classes farmacològiques específiques que ofereixin beneficis en la prevenció de la malaltia cardiovascular, més enllà dels esperats per disminuir la PA (58). L'arsenal terapèutic de la HTA està format per més de 75 agents antihipertensius de 9 classes diferents (25). Les cinc principals classes d'agents hipotensors (diürètics tiazídics, antagonistes del calci, inhibidors de l'enzim convertidor de l'angiotensina [IECA], antagonistes dels receptors de l'angiotensina II [ARA-II], i els betabloCADadors sols o en combinació) són adequats per la iniciació i el manteniment del tractament. En canvi, els betabloCADadors, especialment amb combinació amb diürètics tiazídics, cal que no s'usin en pacients amb Síndrome metabòlica o amb risc elevat de diabetis incident (26).

Si bé tots els fàrmacs hipotensors (per definició) disminueixen la PA, s'observen diferències entre les drogues pel que fa a la reducció de la malaltia dels òrgans diana i també pel que fa a la capacitat de prevenir esdeveniments cardiovasculars majors (59). Així, per exemple, els ARA II són "protectors cerebrals", per la qual cosa estarien indicats en pacients amb malaltia cerebrovascular establerta i disminuirien el risc de demència associada a l'HTA (60). També les respostes individuals als diversos fàrmacs poden diferir. Hi ha, però, algunes característiques que prediuen la resposta inicial als hipotensors. Així, pacients de > 55 anys o de raça negra generalment responen millor als diürètics o antagonistes del calci, mentre que la gent jove ho fa als IECA o els

ARA II (61). En aquells pacients que tenen pressions de >20 mm Hg del seu objectiu, les guies recomanen iniciar una combinació de dues drogues. Finalment, en prevenció primària, caldria aconseguir que aquells hipertensos amb un risc alt o molt alt obtinguessin una PA òptima (amb dos o més fàrmacs). I també, sempre després d'un control acceptable de les xifres tensionals, caldria prescriure'ls dosis baixes d'aspirina (75-100 mg/dia) i considerar si cal administrar estatines, encara que els seus nivells de colesterol i LDL no fossin elevats (26,60-62). D'altra banda, bona part dels pacients hipertensos necessitaran dues o més drogues per controlar la PA i, de manera concomitant, un tractament amb estatines per reduir aquest risc (63).

Les diferents guies internacionals coincideixen en la necessitat d'utilitzar diferents grups farmacològics en funció de les patologies concomitants que presenti el pacient (26,44,64). De manera que es defineixen unes patologies que afavoreixen l'ús d'alguns fàrmacs hipotensors per sobre d'altres (insuficiència cardíaca: IECA; cardiopatia isquèmica: betablocadors; malaltia arterial perifèrica; antagonistes del calci; fallida renal: IECA, etc.).

En la HTA no complicada, els diürètics i els betablocadors no són fàrmacs de primera línia. Tots dos s'han relacionat amb l'aparició de nous casos de diabetis en hipertensos (65). Cal evitar els betablocadors sobretot en subjectes d'edat avançada, tot i que podrien indicar-se en pacients joves (66) o d'edat mitjana i, sobretot, en condicions específiques: embaràs, pacients ansiosos, hiperadrenèrgics, amb migranya, glaucoma o determinades arítmies (26).

Els grups farmacològics més prescrits a l'Estat espanyol (2001) foren els IECA (54%), els diürètics (39%), els blocadors del canal del calci (32%) i els ARA II (26%) (23). Malgrat l'arsenal terapèutic, el control de la PA és insuficient en la població general.

Tanmateix, un conjunt de noves perspectives terapèutiques, semblen proporcionar un horitzó més esperançador en el maneig de l'hipertens. Entre els fàrmacs més innovadors cal esmentar els blocadors dels receptors de l'aldosterona, betablocadors vasodilatadors, inhibidors de la renina i els duals com la endopeptidasa (25). Encara en el terreny de la ciència ficció, però que pot ser una realitat en un futur llunyà, se situarien els tractaments adaptats a les característiques genètiques; la teràpia gènica, la qual podria ser una estratègia viable a llarg termini per al control de la HTA (3), i, fins i tot, la síntesi d'una vacuna contra la hipertensió que possibilitaria la resolució de la malaltia (67-69).

Sigui com vulgui, no es pot perdre la perspectiva que la teràpia farmacològica hipotensora no és innòcua. Els pacients estan exposats a fàrmacs antihipertensius de per vida i aquest fet no està exempt de riscos. En diferents estudis, per exemple s'han trobat associacions en els derivats de la rauwòlfia amb el càncer de pulmó i els diürètics amb carcinoma de cèl·lules renals (25).

L'abordatge integral del malalt hipertens és, sens dubte, un dels objectius més importants en el maneig del malalt amb HTA. L'avaluació completa del pacient



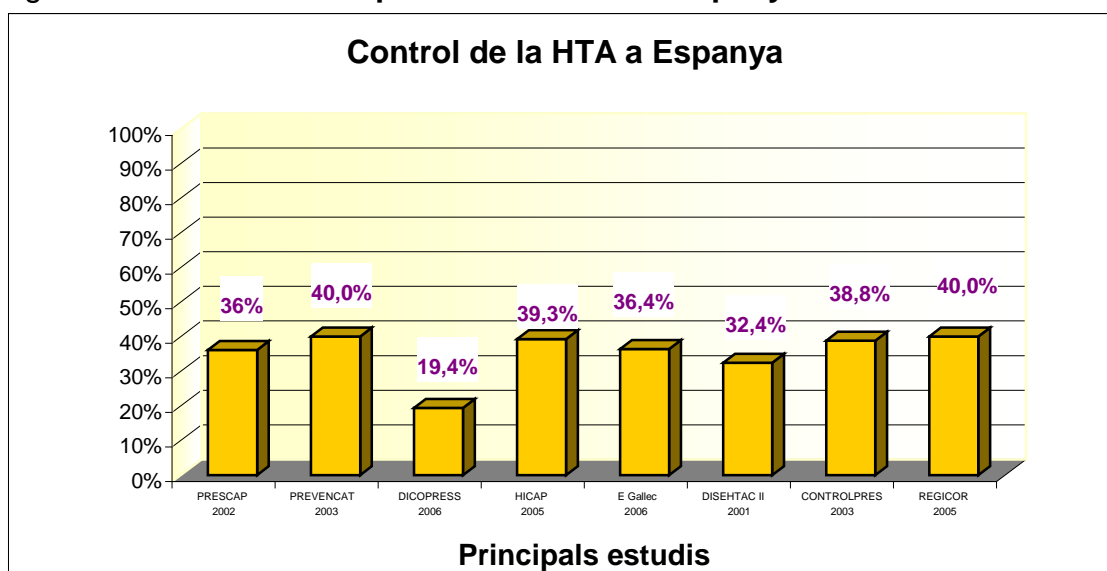
(anamnesi, exploració física i cerca de LOD) permet escollir el perfil de fàrmac que s'adapti millor al pacient (70) i, sobretot, permet determinar el risc cardiovascular i, si cal, afegir una estatina per tractar la dislipèmia o una aspirina perquè té un risc cardiovascular elevat. Aquest abordatge cal que impregni en la tasca diària dels professionals.

## 1.5. Control de la HTA a Espanya

L'infradiagnòstic i la manca de control de la HTA són els dos principals obstacles per aconseguir una reducció efectiva del risc cardiovascular en la comunitat (71-75).

Si bé hi ha dubtes sobre quin és el nivell de control real de la PA en la comunitat, atenent als principals estudis publicats en els darrers 6 anys, aquesta taxa se situaria entorn del 35% (figura 3) (20, 76-82). Malgrat tot, hi ha dades que indiquen que, en la població hipertensa, aquesta taxa de control es reduiria a la meitat (76).

Figura 3. Control de la hipertensió arterial a Espanya



Les xifres de control es poden modificar en diferents subgrups poblacionals. Per exemple, en pacients visitats a unitats d'hipertensió hospitalàries, les taxes de control se situen en un 42% (83), mentre que els de residències de gent gran de llarga estada arriben fins a un 60% (84), i, en pacients inclosos en un estudi epidemiològic del REGICOR també són francament altes, d'un 50% (85).

El control també podria presentar una discriminació de gènere. Dades de l'estudi *National Health and Nutrition Examination Surveys* (NHANES) III (1988-1994) i IV (1999-2002) indiquen que hi ha hagut, en el gènere femení, un major infradiagnòstic (amb un increment significatiu del 2.9% en aquests dos períodes estudiats) i amb un increment en l'ús de la medicació hipotensora (en un 3.7%), sense assolir, així i tot, un control satisfactori de la PA. La HTA mal controlada en les dones augmentà un 4% en aquests anys. Aquests resultats indiquen que s'ha mantingut una discriminació de gènere, sobretot pel que fa al percentatge de dones no diagnosticades (donat que en el NHANES IV continuava essent més alt). A més a més, entre les dones que rebien medicació, la probabilitat de tenir controlada la HTA era més baixa respecte als homes (86).

Tot i la disponibilitat de fàrmacs hipotensors segurs i efectius, la HTA i també els factors de risc concomitants —encara que amb menys mesura— continuen mal controlats en la majoria de pacients (86). Les taxes de control encara baixen més en aquells grups de pacients amb més alt risc cardiovascular (81,87,88).

Un dels esculls més evidents en relació amb el control de l'HTA és la manca d'adherència al tractament (l'OMS estima que el 50-70 % dels pacients no prenen la medicació prescrita) (60).

El que sí que s'ha pogut observar és que el millor control de la PA que s'ha produït a l'Estat espanyol en la darrera dècada ha reduït la incidència de l'ictus de manera destacada (89). Una de les explicacions possibles d'aquesta millora del control de la PA pot estar relacionada amb el millor coneixement i adherència a les guies d'HTA i l'interès més gran de la població i dels professionals de la salut per aquest problema de salut pública (90,91).

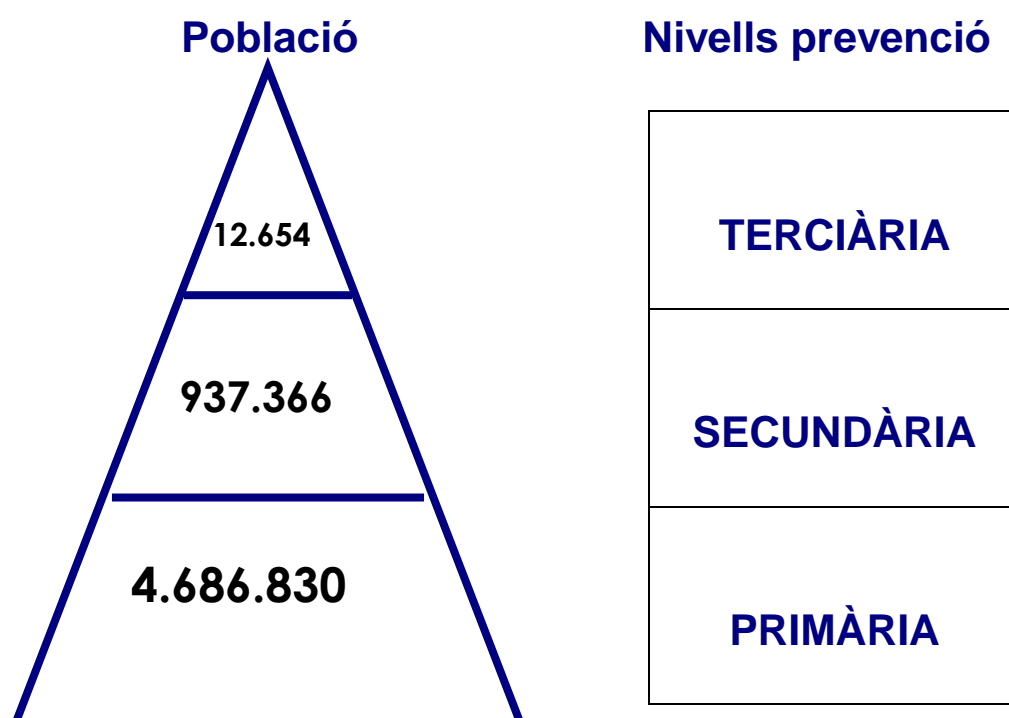
## 1.6. Prevenció de la HTA i de les malalties cardiovasculars

### Prevenció de la HTA

Un exercici de simulació realitzat en població catalana ens permet valorar l'abast de la HTA i la importància dels nivells de prevenció (figura 4) (92,93,94).

En aquest sentit, podem observar que cal aplicar un gran esforç, bàsicament, en el nivell inferior de la piràmide, o sigui en les persones sanes, per tal que no passin a ser hipertenses.

Figura 4. La piràmide de la prevenció en HTA a Catalunya



En funció dels diferents nivells de prevenció segons la classificació clàssica, es poden adoptar les següents mesures preventives:

### Prevenció primària

Les activitats adreçades a evitar l'aparició del factor de risc (en aquest cas de la HTA).

- a) Disminuir l'aportació calòrica de la dieta, bo i augmentant la riquesa de la fibra.
- b) Afavorir i fomentar l'exercici físic de caràcter aeròbic moderat, adaptat a les possibilitats de cada individu.
- b) Evitar les dietes amb alt contingut de sodi i fomentar el consum de potassi, magnesi i calci.
- d) Evitar la ingesta excessiva de greixos en concret dels saturats.

L'àmbit de desenvolupament d'aquestes mesures és l'Atenció Primària, per bé que, pel seu caràcter comunitari, el gruix de l'estratègia correspon a les autoritats sanitàries per mitjà de diferents actuacions. Aquestes actuacions van des de la promulgació de lleis més restrictives per a la indústria alimentària (pel que fa a la quantitat de sal o de greix dels productes) fins a les campanyes que potenciïn l'exercici físic (programes d'habitució) o que promoguin la disminució del consum d'alcohol (augment d'impostos, limitació de l'accés, etc.), tot passant per tot un ventall de mesures preventives com ara l'augment dels impostos per als productes menys cardiosaludables o la seva retirada del mercat, l'increment de la quantitat de potassi de les aigües de consum, la implementació de conductes higienodietètiques més saludables des de la

infància (amb la implicació dels centres educatius, dels pares, etc.), la intervenció en els mitjans de comunicació (amb la prohibició dels anuncis de productes no saludables, el foment dels espots que potenciïn l'exercici físic, etc.) o les accions que afavoreixin la disminució dels estressors (amb una política de conciliació de la vida familiar i la professional, per exemple).

### Prevenió secundària

La reducció de l'impacte de la HTA, una vegada ja s'ha desenvolupat, es pot dur a terme mitjançant la detecció precoç i el seu tractament. Entre les mesures de prevenció secundària figuren:

- a) Tècniques de cribatge: cal avaluar la PA a tots els individus que acudeixen a les consultes de manera sistemàtica (sobretot als poc freqüentadors o a la població jove);
- b) Cribatge a població de risc;
- c) Incidir en els tractaments no farmacològics.

### Prevenió terciària

Les mesures adreçades a reduir els efectes produïts per l'aparició de les complicacions secundàries a la HTA pretenen minimitzar-ne els efectes i evitar-ne l'aparició de noves. En aquest moment, les mesures farmacològiques i el control de la HTA tenen un paper primordial, com també el tenen l'avaluació del malalt hipertens en la seva globalitat i dels altres FRCV, per si cal actuar sobre aquests d'una manera agressiva.

Un grup de treball representat per 9 organitzacions internacionals (American Society of Hypertension, Asian-Pacific Society of Hypertension, European Society of Hypertension, Inter-American Society of Hypertension, International Council of Nurses, International Society of Nephrology, WONCA, World Heart Federation i World Hypertension League) va revisar les barreres per a un millor control de la PA i va concloure que calia la participació de múltiples agents: pacients, professionals sanitaris, indústria, mitjans de comunicació, educadors sanitaris, planificadors de salut i governs. Les respostes exigides als diferents agents es resumeixen en la taula 3 (95).

**Taula 3. Respostes exigides als diferents agents implicats per millorar el control de la hipertensió arterial**

<b><i>Agents implicats</i></b>	<b><i>Acció</i></b>
<b>Individu</b>	Prendre un paper actiu i responsable en la gestió de la salut personal. Ser apropiadament educat. Desenvolupar habilitats per monitorar i controlar la PA. Prendre un paper actiu en el tractament. Resoldre les barreres en el control de la PA.
<b>Professionals de salut</b>	Identificar, prevenir i tractar correctament la HTA. Promoure sensibilitzacions públiques/comunitàries. Defensar un accés millor a l'assistència sanitària.
<b>Organitzacions de salut</b>	Pressionar políticament per iniciar i coordinar programes de salut. Promoure l'educació pública i per als professionals. Assumir un paper de lideratge per l'OMS.
<b>Sistemes de Salut</b>	Adequar recursos i estructurar-los per repartir el tractament i la prevenció.
<b>Comunitats i empresaris</b>	Pendre un paper actiu en el cribatge i l'educació Promoure i donar suport a les visites de salut i a la cura en el seguiment.
<b>Indústria</b>	Reduir l'ús d'ingredients nocius en el menjar i la beguda Farmacèutica: desenvolupar fàrmacs ben tolerats, potents, assequibles i d'una sola presa al dia.
<b>Govern</b>	Educació pública. Assignar recursos apropiadament. Legislar per protegir poblacions. Seguir polítiques per treure barreres al tractament eficaç.



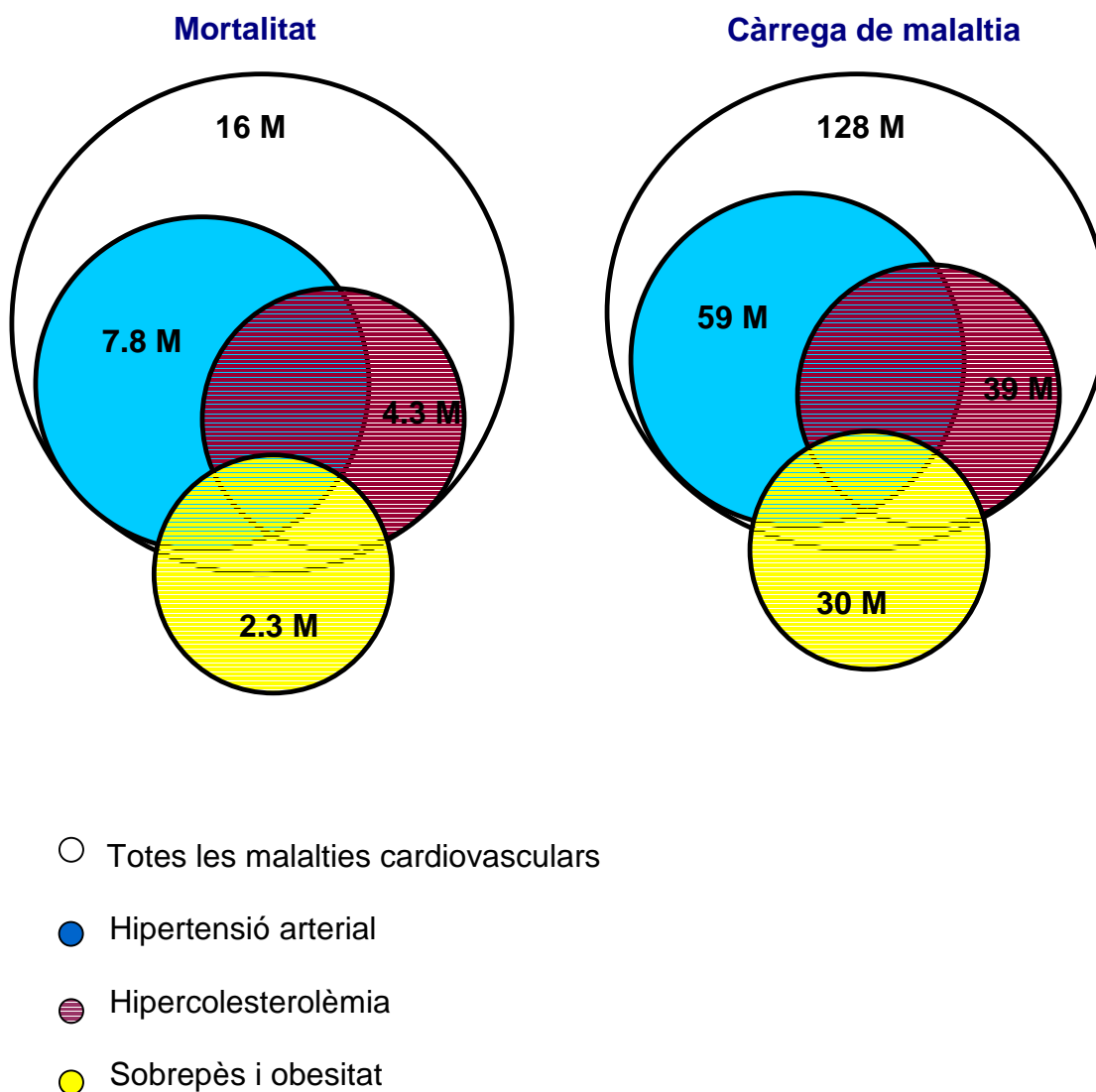
Altrament, les recomanacions específiques per als professionals sanitaris que van consensuar aquests grups d'experts queden reflectides en la taula 4.

**Taula 4. Recomanacions per als professionals de salut per a la lluita contra la HTA**

<b><i>Detectar i prevenir la HTA</i></b>
Promoure la consciència de malaltia i prevenció de la HTA. Mesurar la pressió arterial. Mesurar la pressió arterial en altres llocs (casa, feina, comunitat). Usar tècniques acurades. Seguir les lectures elevades. Seguir les guies actualitzades.
<b><i>Avaluar el risc cardiovascular total</i></b>
Avaluar altres FRCVs (lípid, glucosa, lesions d'òrgan diana, tabac i obesitat). Conèixer els estils de vida i la història familiar. Fer intervencions sobre el risc cardiovascular global. Seguir les guies actualitzades.
<b><i>Crear una relació activa amb el pacient</i></b>
Motivar el pacient i el professional de la salut. Acordar l'objectiu que cal aconseguir en la pressió arterial. Acordar les estratègies per aconseguir aquest objectiu. Establir un sistema de suport al pacient (parella, família, professionals sanitaris, grups locals).
<b><i>Tractar la HTA com a objectiu</i></b>
Aspirar a portar als pacients a l'objectiu de pressió arterial ràpidament i, quan s'aconsegueixi, mantindre'l. Ambicionar un tractament d'entrada rigorós i ben tolerat, segons les Guies. Recomanar modificacions dels estils de vida. Seleccionar fàrmacs antihipertensius apropiats. Monitoritzar regularment i mantenir els bons resultats. Donar suport a l'adherència/participació del pacient.
<b><i>Crear un ambient d'ajuda</i></b>
Derivar el pacient a organitzacions de la Comunitat Cercar el suport de líders/institucions de comunitats locals. Proporcionar material educatiu apropiat. Donar suport a l'activisme del pacient. Defensar polítiques de salut que redueixin barreres al tractament i donin suport a la millora dels estils de vida.

Sovint, els pacients hipertensos no tan sols tenen aquests factors de risc sinó que en tenen altres d'associats (figura 5).

Figura 5. **Mortalitat global i càrrega de malaltia atribuïble a malalties cardiovasculars i els seus principals factors de risc cardiovasculars en  $\geq 30$  anys (96)**



L'abordatge d'aquests malalts cal fer-se, per tant, de manera global. Especialment cal fer èmfasi en l'obesitat i en la dislipèmia. Respecte a l'excés de pes, aquest suposa, per al malalt hipertens, un increment addicional del risc cardiovascular, proper al 20%, acompanyat d'una associació més gran amb la diabetis i amb la insuficiència cardíaca congestiva (97).

Pel que fa a la dislipèmia, la prevalença de tots dos factors de risc augmenta l'aparició de malalties cardiovasculars (98). L'evidència emergent suggereix que el pacient d'alt risc cardiovascular, independentment de si té nivells basals de colesterol elevats o no, es beneficia del tractament hipolipemiant (26). El tractament d'un factor de risc individual pot reduir els esdeveniments cardiovasculars en un 30%, mentre que el tractament de factors de risc múltiples pot disminuir-los en més d'un 50 % (99).

Hi ha un acord general respecte al fet que la prevalença de la HTA s'incrementarà en els països industrialitzats (9). Els principals factors associats a aquest fenomen són l'herència, el pes en néixer, l'edat gestacional retardada, el consum de sal o d'alcohol (100). En aquest context, la detecció acurada i la prevenció primària són fonamentals per afrontar el problema de la HTA (101). Per fer-ho, s'escenifiquen dos abordatges: un a escala poblacional, a partir de la modificació dels estils de vida i el seguiment d'altres recomanacions efectives; i l'altre, a nivell individual, mitjançant la prescripció de fàrmacs hipotensors, especialment en individus d'alt risc. L'Atenció Primària esdevé un dels pilars fonamentals per la detecció, l'avaluació i el tractament d'aquest factor de risc, i consegüentment per a la prevenció de les malalties cardiovasculars (102). Tot plegat es busca limitar el cost humà i mèdic que suposa tractar de manera preventiva malalties com ara l'ictus, la insuficiència cardíaca o la malaltia renal terminal (103-104).

## **Prevenció de les malalties cardiovasculars**

Les malalties cardiovasculars són la principal causa de mort arreu del món. Les previsions de l'OMS de cara al 2015 auguren dades esfereïdores: uns 20 milions de persones moriran a causa de la malaltia cardiovascular, sobretot per cardiopaties i accidents vasculars cerebrals (105). Aquestes malalties contribuiran a incrementar els costos sanitaris mundials, una previsió particularment greu per als països en desenvolupament (106). I, en contrapartida, les intervencions sobre el tabaquisme, la reducció de la sal en la dieta i les estratègies terapèutiques per tractar individus amb risc cardiovascular alt tenen un cost-efectivitat acceptable (107).

La progressió de l'arteriosclerosi està influïda pels FRCV: tabaquisme, dieta insana, inactivitat física (els quals junts esdevenen obesitat, elevació de la PA [HTA], elevació dels lípids sanguinis [dislipèmia] i elevació de la glucosa [diabetes]). L'exposició contínua a aquests factors de risc promou la progressió de l'arteriosclerosi, que desenvolupa plaques arterioscleròtiques inestables, provoca estretament dels vasos sanguinis i, en última instància, obstrueix el flux sanguini en òrgans vitals com el cor i el cervell. Les manifestacions clíniques fatídiques resultants són: l'angina, l'infart de miocardi, l'atac isquèmic transitori i els ictus (108).

Des de l'OMS es defensa la utilització de taules de predicció de risc cardiovascular. Fins i tot, s'han elaborat taules pensades per zones del planeta

sense abast a la tecnologia, que prescindint de les proves de laboratori permetin obtenir una bona predicció del risc cardiovascular (109). Amb o sense les dades aportades pel laboratori, les taules de risc cardiovascular segueixen creant polèmica en el món científic. La seva utilitat és qüestionada per molts clínics. Aquestes taules són criticades en el sentit que són insuficients per detectar els malalts amb risc elevat. Hi ha un 10% d'infarts de miocardi que no poden explicar-se pels FRCV clàssics. En aquest sentit, un 60% dels malalts de menys de 55 anys amb un IAM estan "incorrectament" classificats com a risc baix o moderat. Les taules de risc cardiovasculars, així doncs, no seran mai eines perfectes en la identificació de pacients d'alt risc i sempre s'haurà de parlar de probabilitats, ja que hi ha pacients amb múltiples factors de risc que mai no patiran un esdeveniment vascular i, al contrari, altres, sense FRCV, que si que presentaran una malaltia. D'altra banda, s'han involucrat nombrosos factors de risc en la malaltia cardiovascular que no s'han tingut en consideració en el càlcul del risc. Alguns factors com ara l'obesitat, el sedentarisme, la història familiar de malaltia coronària primerenca, la hipertrigliceridèmia, les lipoproteïnes de baixa densitat, la lipoproteïna (a), el fibrinogen, la homocisteïna, els factors inflamatoris, els factors psicosocials i possiblement altres (110,111).

El que sí que cal reconèixer és que el càlcul del risc absolut té importància clínica pels motius següents: a) és una eina útil per identificar els pacients de risc alt (que mereixen atenció i intervencions intenses i precoces); b) serveix per motivar als pacients en el compliment de les mesures higienicodietètiques i

farmacològiques; c) permet modular la intensitat dels esforços en el control dels FRCV segons l'evolució del risc en el temps, i d) possibilita valorar d'una manera més eficient la introducció d'un tractament antihipertensiu i hipolipemiant en pacients que no han patit un esdeveniment cardiovascular, és a dir, en prevenció primària (110,112)

Probablement, en un futur no llunyà, caldrà aplicar eines no invasives, com ara la mesura de la determinació de la gruixària de l'íntima mitjana de la caròtida (que permet estudiar la paret arterial) (113); la retinografia (34) (l'afectació retiniana); l'índex turmell-braç (arteriopatia perifèrica) (114) o la proteïna C reactiva d'alta sensibilitat (115) que permetin estratificar millor el risc cardiovascular dels pacients.

En la pràctica clínica diària l'aplicació de les taules de risc cardiovascular continua essent escassa (112). I, malgrat els avantatges i els inconvenients d'aquestes taules, és millor utilitzar-ne una que no pas cap.

D'altra banda, cal fer esment específicament de la malaltia cardiovascular en la dona. En aquest sentit, hi ha una sèrie de trets remarcables. En primer lloc, els grans assaigs clínics sobre cardiopatia isquèmica observen una taxa pobra d'inclusió de dones (no va més enllà del 20-30%). En segon lloc, les manifestacions clíniques atípiques són més freqüents en el gènere femení (amb absència de dolor toràcic en gairebé la meitat de les pacients), amb les dificultats que a nivell clínic això comporta. I, per últim, el nombre de

complicacions és més elevat i el pronòstic pitjor (amb un índex de mortalitat més gran) (116,117). Per aquesta raó, en els darrers anys, s'estan elaborant guies de prevenció cardiovascular diferenciades per sexes (118).

La prevenció de les malalties cardiovasculars passa per un objectiu comú: desenvolupar i aplicar estratègies clíniques i de salut pública efectives, que permetin canvis sostinguts en els estils de vida, ja no tan sols de manera individual sinó també col·lectiva (119), i tractar enèrgicament els pacients d'alt risc (amb la cerca d'estratègies que permetin augmentar el compliment farmacològic). S'han proposat idees imaginatives com els fàrmacs combinats a dosis fixes (altrament anomenada *polipíndola*), formats per principis actius com ara la atrovastatina/amlodipina o la aspirina/pravastatina, que redueixen de manera concomitant múltiples factors de risc sense incrementar en nombre de comprimits o el risc d'efectes adversos. Aquestes formulacions tenen potencial per millorar el maneig dels FRCV i per reduir la incidència de les malalties cardiovasculars (120).

## OBJECTIUS



## 2. OBJECTIUS GENERALS I ESPECÍFICS

1) Determinar la proporció d'hipertensió clínica aïllada en hipertensos de nou diagnòstic i comparar la incidència de LOD entre els pacients amb hipertensió clínica aïllada i els hipertensos amb HTA sostinguda.

1a) Calcular la prevalença de les LOD en malalts hipertensos de nou diagnòstic.

2b) Valorar la proporció de LOD en funció de diversos punts de tall de les xifres de PA.

2) Avaluar la confirmació de HTA i la proporció de control en una cohort poblacional amb un seguiment de 6 anys, els participants de la qual es van seguir després d'obtenir uns valors de PA elevada en una mesura doble en una sola ocasió.

2a) Determinar quins factors diferenciadors hi ha entre els hipertensos amb bon control i els mal controlats.

2b) Establir si hi ha diferències farmacològiques entre els hipertensos amb bon control i els que no.

3) Valorar la utilitat de l'examen del fons d'ull amb retinografia, mitjançant la determinació de l'impacte en l'estratificació de risc cardiovascular en l'avaluació inicial de pacients hipertensos de nou diagnòstic, els quals no tenen antecedents de malaltia cardiovascular ni diabetis.

3a) Determinar la prevalença de les lesions avançades en el fons d'ull en malalts hipertensos de nou diagnòstic.

3b) Quantificar el nombre de LOD en malalts hipertensos *de novo*.

## **HIPÒTESIS DE TREBALL**

### 3. HIPÒTESIS DE TREBALL

1) La proporció d'hipertensos amb hipertensió clínica aïllada és alta en les consultes d'Atenció Primària. Les LOD són menys freqüents en hipertensos amb hipertensió clínica aïllada comparat amb als malalts amb HTA sostinguda.

1a) La prevalença de LOD en els malalts hipertensos de nou diagnòstic és similar a la dels estudis previs.

2b) La proporció de LOD baixa en funció de xifres de PA més baixes.

2) La determinació aïllada de PA altes és un indicatiu de probable HTA en el futur. El control de la HTA en aquells pacients que formen part d'estudis epidemiològics millora pel sol fet de participar-hi.

2a) Hi ha factors diferenciadors entre els hipertensos amb bon control i els mal controlats.

2b) Hi ha diferències farmacològiques entre els hipertensos amb bon control i els que no.

3) La informació del fons d'ull aportada per la retinografia en l'avaluació del malalt hipertens permet estratificar el risc cardiovascular amb més precisió que si s'obviés la informació aportada per aquesta tècnica.

3a) La prevalença de les lesions avançades en el fons d'ull en malalts hipertensos de nou diagnòstic és baixa.

3b) El nombre de LOD en malalts hipertensos *de novo* és baixa.

## RESULTATS

## **4. RESULTATS**

### **Capítol I**

Foguet Q, Coll G, Rodríguez-Poncelas A, Sanmartín M, Saez M, Barceló MA. Proportion of isolated clinical hypertension in primary care settings. Comparison of target organ damage in patients with isolated clinical hypertension and patients with sustained arterial hypertension. *Blood Press.* 2007; 16: 354-361.

### **Capítol II**

Foguet Q, Martí H, Elosua R, Sala J, Masiá R, Vázquez S, et al. Hypertension confirmation and blood pressure control rates in epidemiological surveys. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2008; 15: 263-69.

### **Capítol III**

Foguet Q, Rodríguez A, Saez M, Ubieto A, Beltran M, Barceló MA, et al. Usefulness of optic fundus examination with retinography in initial evaluation of hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 2008; 21:400-5.

ORIGINAL ARTICLE

**Proportion of isolated clinical hypertension in primary care settings. Comparison of target organ damage in patients with isolated clinical hypertension and patients with sustained arterial hypertension**

QUINTÍ FOGUET BOREU<sup>1</sup>, GABRIEL COLL DE TUERO<sup>2</sup>, ANTONIO RODRÍGUEZ-PONCELAS<sup>3</sup>, MARIA SANMARTÍN ALBERTOS<sup>3</sup>, MARC SAEZ ZAFRA<sup>4</sup> & MARIA ANTONIA BARCELÓ RADÓ<sup>4</sup>, ON BEHALF OF THE VAMPAHICA STUDY GROUP

<sup>1</sup>Campdevàdol Hospital, Campdevàdol, Girona, Spain; <sup>2</sup>Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain, <sup>3</sup>Girona Region 4, Catalan Institute of Health, Girona, Spain, <sup>4</sup>Primary Care Centre – Anglès, Institute of Healthcare, Girona, Spain, and <sup>4</sup>Research Group on Statistics, Applied Economics and Health (GRECS), University of Girona, Spain

**Abstract**

The aim of this study was to determine the proportion of isolated clinical hypertension (ICH) in newly diagnosed hypertensive patients, and to compare the incidence of target organ damage (TOD) in ICH and sustained hypertension patients. *Participants.* In a multi-centre study involving 14 primary care centres in Girona, Spain, 140 researchers recruited 214 newly diagnosed hypertensive patients 15–75 years of age, without history of cardiovascular events. *Period of study.* 2004–6. *Method.* Self-blood pressure monitoring (SBPM) and ambulatory blood pressure monitoring (ABPM). *Evaluation.* Anamnesis including blood pressure, physical examination and analysis (creatinine, albumin/creatinine index), electrocardiogram (left ventricular hypertrophy) and retinography (fundus damage). *Results.* In 129 (60.3%) subjects with sustained hypertension and 85 (39.7%) with ICH, no significant differences were found relative to gender, age, body mass index or blood pressure (155/90 vs 154/90 mmHg, respectively). Cholesterol levels were significant differences between both groups (5.97 mmol/l in sustained hypertension vs 5.64 mmol/l in ICH,  $p=0.029$ ). The proportion of ICH was approximately 40%. TOD incidence in sustained hypertensives was similar to that of ICH patients.

**Key Words:** Ambulatory blood pressure monitoring, isolated clinical hypertension, self-blood pressure monitoring, target organ damage

**Introduction**

Isolated clinical hypertension (ICH) is defined as a persistently elevated average office blood pressure values (>140/90 mmHg) and normal readings for ambulatory pressure outside the centre (<135/85 mmHg) (1). The proportion of ICH is 10% in the general population (2).

The impact of ICH is still debated in the literature. In some studies, cardiovascular risk for ICH patients seems to be lower than for those with sustained hypertension (3); more recent studies suggest a higher

cardiovascular risk than for normotensives (4). In particular, the incidence of ictus tends to increase over time in the group with ICH (5).

Few studies have evaluated the incidence of ICH and target organ damage (TOD), one of the cardiovascular risk markers in hypertensive patients, in Spain (6).

This research aims to determine the proportion of ICH as documented by self-blood pressure monitoring (SBPM) in primary care settings and to compare the incidence of TOD in ICH and sustained hypertension patients.

Correspondence: Quintí Foguet Boreu, Campdevàdol Hospital, Ctra. Gombrèn, 2017530 Campdevàdol, Catalunya, Spain. Tel: 972 730325. Fax: 972.730305. E-mail: qfogaetb@comg.es

(Received 18 March 2007; accepted 26 June 2007)

ISSN 0803-7051 print/ISSN 1651-1999 online © 2007 Taylor & Francis  
DOI: 10.1080/08037050701538089



### Materials and methods

This work is part of a validation study on SBPM in isolated clinical hypertension (VAMPAHICA study). The details of the study have been published previously (7).

#### Study population

VAMPAHICA is a prospective registry of patients with sustained hypertension, those with ICH and normotensives. This multi-centre study involved 14 primary care centres of the Girona Health Region (Catalonia). A total of 140 researchers (doctors and nurses) participated in data collection between September 2004 and March 2006.

#### Inclusion and exclusion criteria

Patients between the ages of 15 and 75 with clinical hypertension (at least two blood pressure readings taken at 2-min intervals on 3 consecutive days, with average  $\geq 140/90$  mmHg) were included in the study. All subjects were newly diagnosed and had not received any antihypertensive treatment.

Exclusion criteria were: (i) patient inability to perform SBPM, in the opinion of the health professional; (ii) diabetes mellitus; (iii) secondary hypertension; (iv) prior cardiovascular disease; (v) renal or hepatic insufficiency; (vi) alcoholism or serious psychological illness; (vii) serious endocrine or haematological illness or other illnesses or limitations that the doctor considered a motive for exclusion; and (viii) lack of patient consent.

#### Monitoring

Multiple monitoring techniques were implemented for all participants. Nurses conducted an initial blood pressure measurement using Omron 705 CP or Omron 705 IT monitors with a cuff bladder adapted to the circumference of each patient's arm. International standard protocols were followed and all devices were calibrated annually. Following 5 min of rest in a sitting position, two readings were taken at intervals of 2 min. If the difference between readings on the same day was  $>5$  mmHg, an additional measurement was required. The recorded blood pressure value was the mean of all the measurements taken for each subject.

SBPM was then performed by all participants over 3 consecutive working days. Each patient was instructed by a nurse and given an instructional leaflet on correct procedure. Using a bladder cuff adapted to the circumference of the arm, the

following measurements were taken each day: two in the morning before breakfast and two at night before dinner. The patient was instructed to rest for 5 min prior to the first measurement and 2 min prior to the second, noting the measurements on a form provided for this purpose. The first day's readings were not included in calculating the mean. All SBPM measurements were made with Omron 705 CP and Omron 705 IT monitors.

*Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM)* using a Spacelab 90217 monitor was carried out on all patients included in the study. Each participant was instructed on the use of the device by an experienced nurse, who also adjusted the bladder cuff to the patient's arm circumference. Standard methodology was used; automatic measurements were taken every 20 min during the daytime (08.00–23.00 h) and every 30 min during the night (23.00–08.00 h).

#### Evaluation of subjects

All patients included in the study were given an initial evaluation involving hypertension history, physical examination, blood analysis, electrocardiogram and retinal imaging. The retinal camera used was a non-mydratic colour digital camera (Canon CR6-45NM, EOS D30 camera). Retinal images were interpreted by an experienced doctor who did not know the patient's personal details. To detect renal lesions, the albumin/creatinine ratio was determined in the first urine sample in the morning and, where positive, the presence of leucocytes, erythrocytes or nitrites was ruled out using a reactive strip. Once the reactive strip anomaly had been studied and treated, it was tested again 2 weeks later. If at least two of three tests were positive, a renal lesion was diagnosed. The presence of ischaemia, arrhythmia and left ventricular hypertrophy was determined from the electrocardiogram.

#### Definitions and measurement methods of the main variables

ICH was defined by blood pressure values  $\geq 140/90$  mmHg in the centre and a normal SBPM ( $< 135/85$ ).

Clinical variables included age, gender, weight, height, body mass index, clinic blood pressure, SBPM, ABPM, family and personal history, and hypertension history.

TOD variables were serum creatinine (women  $> 107 \mu\text{mol/l}$ , men  $> 115 \mu\text{mol/l}$ ), left ventricular hypertrophy (electrocardiography criteria per Cornell, modified by Dalfo (8), and/or Sokolow-Lyon criteria), microalbuminuria

(women  $\geq 3.5$  mg/mmol in women, men  $\geq 2.5$  mg/mmol per 2003 guidelines of the European Society of Hypertension/European Society of Cardiology) (2), and retinal lesions following Dodson's classification (9). Renal function alteration was also calculated, using the Cockcroft and Levey formulae, and expressed as a glomerular filtrate  $< 60$  ml/min.

All patients or their legal representatives were asked to give informed consent. The study was approved by the Ethics Committee of the Girona Institute of Healthcare (Spain).

*Statistical analysis*

A thorough descriptive analysis of all the hypertensive patients included in the study was carried out (Table I). These patients were stratified as hypertensives with sustained hypertension and ICH (Table II). In the latter case, several cut-off points

were also considered in the definition of ICH (Table III).

Measurements of continuous variables in patient groups with sustained hypertension and ICH (at different cut-off points) were compared using Student's *t*-test for mean difference in independent samples. In accordance with the results obtained by applying Levene's test equality of variances and Snedecor's *F* distribution, we assumed either equal or different variances in each group.

The proportion of subjects with sustained hypertension and ICH (also at different cut-off points) was compared using a non-parametric test for proportion differences, distributed as a chi-square test.

**Results**

Overall, 214 patients with definite hypertension were included: 129 (60.3%) with sustained hypertension

Table I. Hypertensive patients included in the study. Patients with sustained arterial hypertension and isolated clinical hypertension (cut-off point 135/85 mmHg).

	Sustained hypertension	Isolated clinical hypertension	p-value
n	129	85	
Men	53.5%	61.2%	0.26
Age, years	58.6 (9.9)	56.4 (14.2)	0.19
Weight, kg	77.2(17.0)	77.7 (15.4)	0.81
Height, cm	162 (22)	163 (20)	0.78
Body mass index	28.4 (5.51)	28.5 (5.05)	0.85
Tobacco	13.2%	18.8%	0.26
Alcohol	17.1%	25.9%	0.11
Physical activity	23.3%	27.1%	0.52
Total cholesterol, mmol/l	5.97(1.02)	5.64(1.00)	<b>0.029</b>
HDL <sub>c</sub> , mmol/l	1.68(0.68)	1.82(1.52)	0.36
LDL <sub>c</sub> , mmol/l	3.77(0.87)	3.47(0.79)	<b>0.021</b>
Creatinine, $\mu$ mol/l	83.98(17.68)	78.67(15.02)	<b>0.039</b>
Clinic blood pressure systolic, mmHg	155 (9)	154 (10)	0.70
Clinic blood pressure diastolic, mmHg	90 (8)	90 (9)	0.91
SBPM systolic, mmHg	148 (11)	131 (12)	<b>&lt;0.001</b>
SBPM diastolic, mmHg	89 (9)	78 (10)	<b>&lt;0.001</b>
SBPM heart rate	74 (9)	69 (11)	<b>0.001</b>
ABPM day systolic, mmHg	141 (12)	132 (11)	<b>0.009</b>
ABPM day diastolic, mmHg	90 (10)	85 (8)	0.06
ABPM 24h systolic, mmHg	136 (12)	129 (11)	<b>0.035</b>
ABPM 24h diastolic, mmHg	85 (8)	80 (8)	<b>0.026</b>
Left ventricular hypertrophy	26%	25.9%	0.93
Microalbuminuria, mg/mmol	0.58 (1.09)	0.57 (1)	0.95
Abnormal microalbuminuria <sup>a</sup>	3.1%	2.4%	0.74
GF Cockcroft-Gault, ml/min	112.9	102.1	0.48
GF Levey, ml/min	106.4	91.1	0.36
Eye fundus I/II	62.8%	44.7%	<b>0.009</b>
Eye fundus III/IV/V	14%	8.2%	0.20
Eye fundus, some lesion	67.4%	48.2%	<b>0.005</b>

Mean and (standard deviation) unless stated otherwise. In bold, statistically significant at 95%. <sup>a</sup>Normal values:  $< 2.5$  mg/mmol in men and  $< 3.5$  mg/mmol in women. HDL<sub>c</sub>, high-density lipoproteins; LDL<sub>c</sub>, low-density lipoproteins; SBPM, self-blood pressure monitoring; ABPM, ambulatory blood pressure monitoring; GF, glomerular filtrate.

Table II. Distribution of cardiovascular risk in hypertensives with sustained arterial hypertension and those with isolated clinic hypertension

		Points	Sustained arterial hypertension	Isolated clinical hypertension	p-value
Tables of cardiovascular risk ↓	SCORE*	2	0%	49.3%	0.532
		3	100%	50.7%	
	Framingham-	4	36.6%	100%	0.089
	REGICOR <sup>b</sup>	6	63.4%	0%	

\*SCORE, 10-year risk of fatal cardiovascular disease populations at low cardiovascular risk by gender, age, systolic blood pressure, total cholesterol and smoking status (10) 2%: 3–4%: 5–9%: >10%  
<sup>b</sup>Calibrated Framingham function for Catalan population (Girona Heart Register, Registre Gironí del Cor: REGICOR), 10-year risk of coronary heart disease by gender, age, systolic blood pressure, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol and smoking status (11): <5%: 5–9%: >10%

and 85 (39.7%) with ICH. The baseline characteristics of all subjects (sustained hypertension and ICH) are shown according to hypertension type in Table I.

No significant differences between the two groups can be observed with regards to gender, age and body mass index.

Systolic and diastolic clinic blood pressure in the group with sustained hypertension was similar to that of the group with ICH. The incidence of left ventricular hypertrophy and microalbuminuria was similar in both groups.

SBPM values were significantly higher in the group with sustained hypertension. Eye fundus lesions at all stages were more frequent in patients with sustained hypertension, although only stage I/II and the presence of some lesion were of statistical significance (Table I). Renal function determined by creatinine showed a discrete but significant increase in patients with sustained hypertension. However, the values obtained for glomerular filtrate using the Cockcroft-Gault and Levey formulae did not show any significant differences. The 10-year cardiovascular risk in patients with sustained hypertension and patients with ICH was estimated using SCORE (10) and Framingham-REGICOR tables (11). Although patients with ICH show less risk potential than those with sustained hypertension, the differences are not statistically significant (Table II).

Table III shows the results of the different variables (gender, age, body mass index, left ventricular hypertrophy, microalbuminuria and eye fundus lesions) for different cut-off points in the definition of ICH. It can be observed that TOD decreased in frequency at the lowest threshold values; however, the change is not statistically significant. In all cases, the least risk is observed with values below the currently established norm (135/85).

### Discussion

Our results show that the proportion of ICH in the study population is approximately 40%. Incidence of TOD is similar in patients with sustained hypertension and those with ICH.

The proportion of ICH reported by other researchers varies by methodology used. International data from 24 studies performed with ABPM – in which most patients had stage I hypertension (140–159/90–99 mmHg) – showed results from 10% to 50% (12). Verdecchia et al. found 33% in those with stage I hypertension, 11% at stage II and 3% at stage III (13). A recent study found a proportion of 19.4% through SBPM (14). Non-population studies in Spain using ABPM yield a variable proportion of ICH, between 33% and 46%. Torres Jiménez et al. obtained a finding of 20.1% ICH using SBPM (15). Finally, a study published this year and performed with SBPM found ICH in 3.6% of the sample and 12.8% of individual subjects with hypertension in the general population (6).

The two groups in our study did not present significant differences with regard to gender, age, body mass index, smoking habits, alcohol consumption and physical exercise. Other studies point out that patients with ICH are predominantly older women who do not smoke and have lower clinic blood pressure (16,17). Our study found a significant difference in cholesterol levels (5.97 mmol/l in sustained hypertension vs 5.64 mmol/l in ICH,  $p=0.029$ ). This finding concurs with a study that reported higher cholesterol and body mass index in sustained hypertensive patients, compared with “white-coat hypertensives” (18), although our work and others failed to find differences in body mass index (19).

SBPM is a technique that offers a higher correlation with TOD (left ventricular hypertrophy by echocardiogram and electrocardiography, microalbuminuria, intima-media thickness and alterations

Table III. Target organ damage and other characteristics at various cut-off points for isolated clinical hypertension (ICH) and sustained arterial hypertension.

I	130/85 mmHg			130/80 mmHg			125/80 mmHg		
	Sustained hypertension	ICH	p-value	Sustained hypertension	ICH	p-value	Sustained hypertension	ICH	p-value
N	142	72		153	61		167	47	
Men	56.3%	56.9%	0.933	56.2%	57.4%	0.876	56.9%	26(55.3)	0.848
Age, years (SD) <sup>a</sup>	58.4 (9.9)	56.30(14.9)	0.293	58.4 (10.1)	56 (15.4)	0.201	58.1 (10.1)	56.1(16.7)	0.454
Body mass index (SD)	28.5 (5.3)	28.5(5.4)	0.761	28.4 (5.3)	28.5 (5.5)	0.928	28.5 (5.1)	28.4 (6.1)	0.931
Left ventricular hypertrophy	25.4%	27.8%	0.703	25.5%	17.0(27.9)	0.721	26.3%	25.5%	0.911
Abnormal microalbuminuria <sup>b</sup>	2.8%	2.8%	0.977	2.6%	3.3%	0.790	3.0%	2.1%	0.751
Eye fundus I/II	61.3%	44.4%	<b>0.019</b>	60.1%	44.3%	<b>0.035</b>	59.9%	40.4%	<b>0.018</b>
Eye fundus III/IV	12.7%	9.7%	0.525	13.7%	6.6%	0.141	13.2%	6.4%	0.200
Eye fundus, some lesion	65.5%	49.6%	<b>0.017</b>	64.7%	47.5%	<b>0.021</b>	64.1%	44.7%	<b>0.017</b>

In bold, statistically significant at 95%. <sup>a</sup>SD, standard deviation. <sup>b</sup>Normal values: <2.5 mg/mmol in men and <3.5 mg/mmol in women.

in the eye fundus) than clinic BP (20–22). However, there are no studies associating ICH diagnosis by SBPM with TOD, since all studies use ABPM. In our study, there is no relationship between ICH and microalbuminuria; neither in left ventricular hypertrophy nor in advanced retinal lesions, although in both there is a non-statistically significant tendency to a higher frequency in the sustained hypertension group. These results are similar to those of a Spanish group, which, using ABPM values as a definition of ICH, did not find significant differences in the presence of left ventricular hypertrophy and damage in the eye fundus (23). Where differences were observed was in stage I/II eye fundus lesions: patients with sustained hypertension showed more lesions of this type (62.8% vs 44.7%; *p*=0.009), and also in the presence of some eye fundus lesion (67.4% and 48.2% respectively; *p*=0.005). Although only advanced retinopathy lesions are considered associated clinical conditions when stratifying cardiovascular risk (2), it is known that alterations in the artery-vein ratio indicates a high cardiovascular risk (24) and the artery-vein crossings have a high predictive value for evaluating the risk of ictus (25).

Incidence of TOD varies by study. For example, our study shows incidence of left ventricular hypertrophy (by electrocardiogram) at 26% and of retinopathy I/II at 54.4%. Others have found the incidence of the incidence of hypertrophy (by echocardiography) at 14% and moderate retinopathy (stages I/II) to be within the range of 42.4–55% (26,27). It is interesting to highlight the high occurrence of advanced lesions (exudations and haemorrhages) in the eye fundus (10.8%) among our subjects, which coincides with a recent review of

the literature (24). The presence of these lesions represents a large increase in cardiovascular risk (25), and provides decisive information needed to start pharmacological treatment and hypertensive control, independent of ICH. It is essential to carry out an initial assessment of all hypertensives, with or without ICH, since the presence of TOD is high in either case (35.3% in ICH hypertensives vs 40.3% hypertensives with sustained hypertension, *p*=0.460). In particular, we must insist on examining the eye fundus to identify patients with high cardiovascular risk, as the presence of advanced retinopathy is high in both groups (8.2% in ICH hypertensives and 14% in those with sustained hypertension).

The similarity in the incidence of TOD between patients with sustained hypertension and those with ICH can be attributed to the fact that ICH may not be as benign as it has been considered until now. Indeed, the current definition of ICH may not adequately determine a patient's hypertensive status.

Blood pressure cut-off points to define ICH by means of SBPM have been discussed (28,29). However, even with lower cut-offs (Table III), TOD still exists; it is possible that this may be the same incidence of these lesions that would be found in the non-hypertensive general population.

On the basis of the available evidence, some authors propose adopting a therapeutic strategy in patients with ICH, based on changes in lifestyle in those stratified as low risk, with correctly defined ICH, absence of co-morbid conditions and TOD, and the potential for satisfactory monitoring (30). There is still not enough evidence for the use of hypotensive medication in patients with ICH in the absence of co-morbid conditions and/or TOD (31,32).

In all hypertensive patients (especially those with ICH), the presence of TOD must be ascertained through the most accessible and efficient means. It must be pointed out that the mere presence of TOD makes it absolutely necessary to start antihypertensive treatment, independent of criteria for ICH or sustained hypertension (33). In this respect, it can be affirmed that the SBPM and ABPM are useful in monitoring the hypertensive with ICH and other forms of hypertension (34). Determination of TOD and ICH status are essential to clinical decisions regarding this type of patient. Patients with persistently high ambulatory blood pressure levels – independent of subsequent confirmation of ICH – must be assessed as thoroughly as possible to detect the presence of TOD. It is crucial to examine and monitor patients with ICH, since this appears to be a transition to established hypertension (35,36).

In our study, recruitment was strictly consecutive and included newly diagnosed ICH patients with no personal history of cardiovascular disease. Most studies use ABPM as defining values for ICH; our study was based on SBPM criteria, which are still not sufficiently validated for the diagnosis of ICH. Some authors have even advised against using SBPM (37–40). This methodology could partially account for the discrepancies found. Our study was conducted in primary care centres and is not a population study. However, it must be borne in mind that the populations studied belong mainly to semi-urban areas where the majority of the population receives healthcare in these public centres. Finally, we must mention that the exclusion of diabetes patients to avoid interferences in interpreting retinal lesions undoubtedly influenced the results.

We conclude that almost half the cases of newly diagnosed hypertension patients were identified in primary health care as ICH, based on self-monitoring of blood pressure. TOD was found to be similar to that of patients with sustained hypertension, although the results might have been different if more sensitive techniques had been used for detecting TOD.

#### Acknowledgement

This work has been funded by the Health Research Fund (FIS), Project 03/436, and by the Agency for Technology Evaluation and Medical Research (AATRM), Government of Catalonia, Project 155/12/2004.

The authors wish to thank Dr Jaume Marrugat for his comments on the manuscript and appreciate the English revision made by Elaine Lilly. We would

also like to thank Neus Figuerola and Àlvaro Montoya for their work.

#### References

- Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1: Blood pressure measurement in humans: A statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2005;111:697–716.
- European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee. *J Hypertens*. 2003;21:1011–1053.
- Khattar RS, Senior R, Lahiri A. Cardiovascular outcome in white-coat versus sustained mild hypertension: A 10-year follow-up study. *Circulation*. 1998;98:1892–1897.
- Gustavsen PH, Hoegholm A, Bang LE, Kristensen KS. White coat hypertension is a cardiovascular risk factor: A 10-year follow-up study. *J Hum Hypertens*. 2003;17:811–817.
- Verdecchia P, Reboldi GP, Angeli F, Schillaci G, Schwartz JE, Pickering TG, et al. Short- and long-term incidence of stroke in white-coat hypertension. *Hypertension*. 2005;45:203–208.
- Márquez Contreras E, Casado JJ, Pardo J, Vázquez I, Guevara B, Rodríguez J. Prevalencia de la hipertensión de bata blanca e hipertensión enmascarada en la población general, mediante automedición domiciliar de la presión arterial. *Aten Primaria*. 2006;38:392–398.
- Coll de Turo G, Foguet Q, Rodríguez-Poncelas A, Sanmartín M, Saez M, Barceló MA, on behalf of the VAMPAHICA study group. Valoración de la Automedida de la Presión arterial en el Diagnóstico de la Hipertensión Clínica Aislada. Estudio VAMPAHICA. *Aten Primaria*. 2006;37:355–359.
- Dall'ò A, López-Contreras J, Gil M, Martín M, Bayó J, Vila MA, et al. Electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy (LVH). Proposal of modification of Cornell criteria. *Am J Hypertens*. 1997;10:206A.
- Dodson PM, Lip GYH, Eames SM, Gibson JM, Beevers DG. Hypertensive retinopathy: A review of existing classification systems and a suggestion for a simplified grading system. *J Human Hypertens*. 1996;10:93–98.
- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: The SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24:987–1003.
- Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordoñas J, Cordon F, et al. Coronary risk estimation in Spain using a calibrated Framingham function. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:253–261.
- Fisher M, Blackwell J, Saseen J. Clinical inquiries. What is the best way to identify patients with white-coat hypertension? *J Fam Pract*. 2005;54:549–552.
- Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Zampi I, Gattobigio R, et al. White coat hypertension and white coat effect. Similarities and differences. *Am J Hypertens*. 1995;8:790–798.
- Obara T, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Metoki H, Inoue R, et al. J-HOME Study Group. Prevalence of masked uncontrolled and treated white-coat hypertension defined according to the average of morning and evening home blood

- pressure value: From the Japan Home versus Office Measurement Evaluation Study. *Blood Press Monit.* 2005;10:311-316.
15. Torres Jiménez JL, Martínez Pena E, Adrian N, Galicia Paredes MA, Britt MJ, Cordero Guevara J. Variaciones de la prevalencia y el perfil del paciente con fenómeno de bata blanca, según su definición con automedida de presión arterial domiciliar (AMPA). *Aten Primaria.* 2001;28:234-40.
  16. Verdecchia P, Palatini P, Schillaci G, Mormino P, Poceffati C, Pessina AC. Independent predictors of isolated clinic ("white-coat") hypertension. *J Hypertens.* 2001;19:1015-1020.
  17. Staessen JA, O'Brien ET, Atkins N, Amery AK. Short report: Ambulatory blood pressure in normotensive compared with hypertensive subjects. The Ad-Hoc Working Group. *J Hypertens.* 1993;11:1289-1297.
  18. Björklund K, Lind L, Vessby B, Andren B, Lithell H. Different metabolic predictors of white-coat and sustained hypertension over a 20-year follow-up period: A population-based study of elderly men. *Circulation.* 2002;106:63-68.
  19. Dolan E, Stanton A, Atkins N, Den Hond E, Thijs L, McCormack P, et al. Determinants of white-coat hypertension. *Blood Press Monit.* 2004;9:307-309.
  20. Coll G, Beltran M, Foguet Q, Salleras N. AMPA, una revisió crítica. *Aten Primaria.* 2000;25:644-649.
  21. Yarows SA, Julius S, Pickering TG. Home blood pressure monitoring. *Arch Intern Med.* 2000;160:1251-1257.
  22. Pickering TG, Coats A, Mallion JM, Mancia G, Verdecchia P. Task Force V: White-coat hypertension. *Blood Press Monit.* 1999;4:333-341.
  23. Pose-Reino A, Gonzalez-Juanatey JR, Pastor C, Mendez I, Estevez JC, Alvarez D, et al. Clinical implications of white coat hypertension. *Blood Press.* 1996;5:264-273.
  24. Van den Born BJ, Hulsman CA, Hoekstra JB, Schlingemann RO, van Montfrans GA. Value of routine funduscopy in patients with hypertension: Systematic review. *BMJ.* 2005;331:73-78.
  25. Wong TY, Mitchell P. Hypertensive retinopathy. *NEJM.* 2004;351:2310-2317.
  26. Cuspidi C, Meani S, Salerno M, Fusi V, Severgnini B, Valerio C, et al. Retinal microvascular changes and target organ damage in untreated essential hypertensives. *J Hypertens.* 2004;22:2095-2102.
  27. Enström I, Burscher IM, Eskilsson J, Holm K, Holtås S, Pennert K, et al. Organ damage in treated middle-aged hypertensives compared to normotensives: Results from a cross-sectional study in general practice. *Blood Press.* 2000;9:28-33.
  28. Sega G, Bravi C, Cesana G, Valagussa F, Mancia G, Zanchetti A. Ambulatory and home blood pressure normality: The Pamela Study. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1994;23:12-5.
  29. Coll de Tuero G, Foguet Q, Rodríguez-Poncelas A, Creus R, Sanmartín M, Salleras N, et al. Assessment of self-monitoring of blood pressure in the diagnosis of isolated clinic hypertension. *Blood Press.* 2006;15:227-236.
  30. Angeli F, Verdecchia P, Gattobigio R, Sardone M, Reboldi G. White-coat hypertension in adults. *Blood Press Monit.* 2005;10:301-305.
  31. Rao S, Liu CT, Wilder L, Stephens MB. Clinical inquiries. What is the best way to treat patients with white-coat hypertension? *J Fam Pract.* 2004;53:408-412.
  32. Pickering TG. Should white coat hypertension be treated? *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2005;7:550-553.
  33. Celis H, Den Hond E, Staessen JA. Self-measurement of blood pressure at home in the management of hypertension. *Clin Med Res.* 2005;3:19-26.
  34. Niiranen TJ, Kantola IM, Vesalainen R, Johansson J, Ruuska MJ. A comparison of home measurement and ambulatory monitoring of blood pressure in the adjustment of antihypertensive treatment. *Am J Hypertens.* 2006;19:468-474.
  35. Ugajin T, Hozawa A, Ohkubo T, Asayama K, Kikuya M, Obara T, et al. White-coat hypertension as a risk factor for the development of home hypertension: The Ohasama study. *Arch Intern Med.* 2005;165:1541-1546.
  36. Marquez Contreras E, Casado Martínez JJ, Fernández Ortega A, Marquez Cabeza JJ. Evolució de la hipertensió de bata blanca a hipertensió sostenida. Seguimient durante un año mediante monitorizaci6n ambulatoria de la presi6n arterial. *Med Clin (Barc).* 2001;116:251-255.
  37. Celis H, Den Hond E, Staessen JA. Self-measurement of blood pressure at home in the management of hypertension. *Clin Med Res.* 2005;3:19-26.
  38. Stergiou G, Mengden T, Padfield PL, Parati G, O'Brien E, Working Group on Blood Pressure Monitoring of the European Society of Hypertension. Self monitoring of blood pressure at home. *BMJ.* 2004;329:870-871.
  39. Stergiou GS, Sileva II, Baibas NM, Kalkana CB, Roussias LG, Mountalakis TD. Diagnosis of hypertension using home or ambulatory blood pressure monitoring: Comparison with the conventional strategy based on repeated clinic blood pressure measurements. *J Hypertens.* 2000;18:1745-1751.
  40. Bayo J, Cos FX, Roca C, Dalfo A, Martín-Baranera MM, Albert B. Home blood pressure self-monitoring: Diagnostic performance in white-coat hypertension. *Blood Press Monit.* 2006;11:47-52.

**Addendum**

*List of researchers involved in the VAMPAHICA study:*  
 Primary Care Centre (PCC) Anglès: Antonio Rodríguez Poncelas (Director of centre; RC), Anna Tura Suñer, Manuel Roman Pomares, Gemma Caparrós Boixés, Elena Cardús Gómez, Maria Sanmartín Albertos, Carme Comalada Daniel, Cati Ferriol Busquets, Eugènia Díaz Giraldos, Núria Alsina, Gabriel Coll de Tuero. PCC Can Gibert del Pla: Joaquim Franquesa Salvador (RC), Pilar Franco Comet, M<sup>a</sup> Àngels Seira Ribot, Pilar Font i Roura, Raquel Almazán Marchamalo, Jacqueline Llaveria Fernández, Margarida Puigvert Vilalta, Carmen Peruga Pascua, Aida Fortuny i Borsot, Dolores Boix Pujol. PCC Cassà de la Selva: Marta Beltrán Vilella (RC), Pau Montoya Roldan, Esther Boix Roqueta, Glòria Ribas Miquel, Josep Majó Llopart, Neus Ferré Morell, Anna Serra Joaniquet, Sònia Rubau Camps, Elena Navarro Pou, Marta Raset Pimas, Jordi Vilanó Vives, Ruth Arnau Torres, Mercè Ribot Igualada, Cèlia Esteban Romero, Carolina Roig Buscató, Jacobo Martínez Rodríguez, Susana Vargas Vila, Susanna Trémols Iglesias, Marian Fernández Yañez, Elena Amorós Guillem, Raquel Jiménez Quiñónez. PCC Celrà. M<sup>a</sup> Jesús Gelado Ferrero (RC), Pere Peya Fusellas, Irene Peré Solavilla, Marta Quirch Nuñez. PCC Hostalric-Breda: Antonio Ubieto Lope (RC),

Josep Ma Gifré Hipòlit, Rosa De Eugenio Huelamo, José Paredes Saura, Salvador Comas Dorca, Anna Escura Reixach, Montse Pomes Casas, Sílvia Sánchez Fraile, Tamara García Ulloa, Sandra Ortiz Alonso. PCC La Bisbal: Helena Badia Capdevila (RC), Dolors Gelabert Ribas, Mercè Agustí Sánchez. PCC La Jonquera: Jordi Isart Rafecas (RC), Lorenzo de la Peña López, Jaume Domenech Doménech, Mercè Fores Viñeta, Xavier Lecumberri Acedo, Conchita Valls Doménech, Dolors Perez Rodríguez, Pilar Pujol Adrados, Angels Lopez Sabater, Anna Costa Porxas, Albert Teba Caballero. PCC Llançà: Manolo de la Cruz López, Conxita Rojo Ratera, Isabel Fernandez Martín, Carme Montenegro Famada, Margarita Rodriguez Gisado, Montserrat Mallol Castello. PCC Montilivi: Narcís Salleras Marcó (RC), Júlia Massana Masgrau, Gemma Ramió Pujolràs, Dolors Fernández Punset, Carmen De Castro Vila, Carmen Adalid Villa, Carlos Corominas Alunes, Carlos González Pastor, Montserrat Lloveras Clos, Carina Mascort Nogué, Carlos Rodríguez González, María Luisa Rubio Montañés, Sílvia Saura Sanjaume, Pedro Ferrer Jiménez, Laia Sánchez Solanilla, Núria Gispert-Sauch Puigdevall, Eva Peláez

Luque, Tura De Castro Vila, Ma. Dolors Font Bertrana, Anna Mª Pérez Gutierrez, Dolors Perpinà Bosch, Anna García Chumillas, Eva Vega Garcia, Núria Pugiver Viu, Anna Rebarter Rius, Dolors Melció Soler. PCC Palafrugell: Emili Mas Parareda (RC), Esther Vilert Garrofa, Clara Carrasco Rauret, Montse Verdaguer Clavera, Rosa Pascual, Pilar Rovira Camino, Margarita Mauri Junqué, Josep Bargalló Roigé. PCC Peralada: Lluís Martínez Via (RC), Judit Noguera Suquet, Ferran Vaquero Belmonte, José Vallejo Gracia, Ramon Tarrés Gimferrer, Teia Marsillach Daunis, Jero Dorado Diaz, Joan Pagès Pérez, Pere Sors Cuffí. PCC Salt: Victòria Sala Fita (RC), Miquel Quesada Sabaté, Artur Marquès Vidal, Fernando Montesinos Vicente, Helena Comas Soler, Carmen Jimenez Ruiz, Sílvia Cairó Corominas, Nuri Pagès, Mònica Ibáñez, Carles López. PCC Sarrià de Ter: Ramon Creus Bosch (RC), Jordi Taberner Mundet, Mercè Algans Coll, Emili Marco Segarra, Carme Rigau Lleal, Lluís Vicens Vidal, Josep Ma. Pagés Reverter, Míreia Lloveras Garriga, Emilia Rustullet Felip, Dolors Antequera Lopez. PCC Sils: Josep M. Garrido Martín (RC), Montse Torra Pla, Marta Cortés López, Pilar Solà Bohigas.

Original Scientific Paper

## Hypertension confirmation and blood pressure control rates in epidemiological surveys

Quintí Foguet<sup>a,d</sup>, Helena Martí<sup>b</sup>, Roberto Elosua<sup>b</sup>, Joan Sala<sup>e</sup>, Rafael Masiá<sup>e</sup>, Susana Vázquez<sup>c</sup>, Anna Oliveras<sup>c</sup>, Oscar Bielsa<sup>c</sup> and Jaume Marrugat<sup>b</sup> for the REGICOR Investigators

<sup>a</sup>Hospital Consortium of Vic, <sup>b</sup>Municipal institute for Medical Research Barcelona, <sup>c</sup>Hospital del Mar, Barcelona, <sup>d</sup>Universitat Autònoma de Barcelona and <sup>e</sup>University Hospital Josep Tweta, Girona, Spain

Received 10 July 2007 Accepted 29 October 2007

**Background** Scarce knowledge about hypertension confirmation and control after a single blood pressure (BP) measurement is available. The objective of this study was to evaluate hypertension confirmation and control rates after 6-year follow-up in a population-based cohort.

**Methods** A cohort of 1748 participants representative of a Spanish population received standardized BP measurements. Systolic BP  $\geq 140$  mmHg or diastolic BP  $\geq 90$  mmHg was found in 617 participants. Three hundred and thirty-four of them had no history of hypertension and the remaining 283 had been previously diagnosed or received antihypertensive treatment. All were advised to consult their physicians. We discarded for follow-up 109 participants with already well-controlled hypertension (27.8% of all hypertensive participants). We followed 583 participants (94.5% of the cohort) for 6 years (14 died and 20 were lost to follow-up).

**Results** The diagnosis of hypertension was confirmed during follow-up in 139 (44.4%) of those with no previously known hypertension, making the overall prevalence for the cohort equal to 30.4% ( $n=531$ ). The hypertension control rate at the end of follow-up was 50.1%, whereas it was 27.9% at baseline. Diabetes was the only factor to be independently associated with good control of hypertension.

**Conclusion** Six years after a single-occasion blood pressure measurement, hypertension was confirmed in almost half of the participants with systolic BP  $\geq 140$  mmHg or diastolic BP  $\geq 90$  mmHg and no history of hypertension. Hypertension control achieved with this screening procedure is almost double that observed in the baseline examination, and is highest among diabetic participants. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 15:263–269 © 2008 The European Society of Cardiology

European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation 2008, 15:263–269

Keywords: epidemiologic studies, hypertension, hypertension awareness, hypertension confirmed, hypertension prevalence

### Introduction

Hypertension is one of the leading causes of disease and disability in the developed world [1]. The attributable risk of high blood pressure for the two major cardiovascular events, ischemic heart disease and stroke, is 49 and 62%, respectively [2]. Considerable geographic variability exists in the prevalence of hypertension: systolic blood pressure (SBP)  $\geq 140$  mmHg and/or diastolic blood pressure (DBP)  $\geq 90$  mmHg, is found in more than 46% of the adult population in Spain, which is higher than

rates in the USA, Canada, Italy, Sweden, and the UK [3]. Most prevalence data rely on epidemiological surveys in which blood pressure (BP) is very accurately measured, often several times, on the same occasion (i.e. the same day). In contrast, current clinical recommendations suggest that the diagnosis of hypertension should be based on the mean of two or more properly measured BP readings on two or more office visits [4]. Basically, these requirements stem from the 'white coat' phenomenon observed in several studies [5,6]. The proportion of participants in epidemiological or screening surveys who met hypertension criteria on a single occasion measurement and who were eventually confirmed as hypertensive patients on the basis of clinical criteria has been seldom

Correspondence to Dr Jaume Marrugat, Unitat de Lipídics i Epidemiologia Cardiovascular, Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM), Carrer Dr Aiguader 88, 08003 Barcelona, Spain  
Tel: +34 933160710; fax: +34 933160794; e-mail: jmarrugat@imim.es

1741-8267 © 2008 The European Society of Cardiology



studied [7]. Moreover, it would also be important to analyse the awareness as well as the degree of hypertension control achieved in participants aware of their condition, which is difficult to assess in one-time epidemiological surveys.

The objective of this study was to determine the confirmation rate of hypertension by a procedure of standardized clinical diagnosis after 6 years follow-up among participants in an epidemiological survey, and secondly, to determine the BP control rate in participants with confirmed or known hypertension at 6 years.

### Methods

A cross-sectional epidemiological study was designed, with a two-stage sampling frame, to recruit a general population sample aged 25 to 74 years on a random basis. The participation rate in the study was 72%. One thousand seven hundred and forty-eight participants were examined between September 1994 and March 1996. Methods and results have been published in detail elsewhere [8].

Thirty-three towns were randomly selected in the first phase of the study. The aims and methods of the study were notified to the randomly selected individuals by e-mail from their local medical centre. Participants were requested to fast at least 14h before the examination; a telephone number for enquiries was supplied.

### Blood pressure measurements and questionnaire

A standard questionnaire on hypertension was administered to all participants. Specific questions on previous diagnosed hypertension were included, as well as current antihypertensive treatment and any recorded BP measurement performed in the preceding year.

BP was determined by a calibrated mercury sphygmomanometer using the appropriate size cuffs. Operators were certified in the measurement technique at a central laboratory and all determinations for each participant were made by the same person. Two measurements were taken, with an interval of at least 20 min between them. BP was the arithmetic mean of the two measurements.

Participants with SBP  $\geq 140$  mmHg or DBP  $\geq 90$  mmHg at the time of the examination constitute the cohort for this study. Previous hypertension was confirmed through medical record review by a single trained investigator. Participants without previous diagnosis of hypertension or antihypertensive treatment were contacted personally or by phone if no medical record was found. This method was used to classify 132 (22.6%) participants. Clinical diagnosis of hypertension was confirmed when SBP  $\geq 140$  mmHg or DBP  $\geq 90$  mmHg readings were obtained over at least three different days.

Hypertension confirmation rate was the proportion of participants without known hypertension or antihypertensive treatment at the time of the survey, whose SBP  $\geq 140$  mmHg or DBP  $\geq 90$  mmHg, and in whom the diagnosis of hypertension was confirmed during the follow-up.

Unawareness rate was defined as the proportion of confirmed hypertensive individuals among all hypertensive participants.

Hypertension control was the proportion of hypertensive participants with SBP  $< 140$  mmHg and DBP  $< 90$  mmHg among participants with confirmed hypertension or history of hypertension. We used the average of all the available BP measurements during 2001 to determine each participants control status.

All participants with SBP  $\geq 140$  mmHg or DBP  $\geq 90$  mmHg received a personal letter indicating that an abnormality had been observed in their BP measurements and were advised to consult with their general practitioner.

A local Ethics Committee approved the protocol and all participants signed an informed consent document that included acceptance of periodic follow-up.

### Follow-up

Participant medical records were periodically traced and reviewed by a trained investigator for an average of 6 years after the initial examination. Dates, treatments, and BP readings were recorded.

### Statistical analysis

Categorical and continuous variables were compared among groups with history of confirmed and nonconfirmed hypertension using  $\chi^2$ , Student's *t*-test, Mann-Whitney, or Kruskal-Wallis tests as appropriate. Baseline laboratory determinations and BP measurements were compared with the 6-year values with paired Student's *t*-test or Wilcoxon tests as appropriate. Normality of these variable distributions was verified by comparison with normal probability plots.

Comparing the odds of good BP control to participant characteristics required fitting an exploratory logistic regression model.

Statistical analyses were performed with R 2.0 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-00-3, URL, <http://www.R-project.org>) and SAS 8.2 (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA).

### Results

At baseline examination, 617 of the 1,748 participants in the survey had SBP  $\geq 140$  mmHg or DBP  $\geq 90$  mmHg.

The 6-year follow-up was achieved in 583 (94.5%) of these participants: 14 were deceased when contact was attempted and 20 were lost to follow-up. Another 109 participants had previously known hypertension together with SBP < 140 mmHg or DBP < 90 mmHg at the time of the initial examination (i.e. controlled hypertension) and were not included in this study. Therefore, the known hypertension was well controlled in 27.9% (109/392) of participants at baseline. See details on the recruitment of participants and follow-up in Fig. 1.

Among the 334 participants who had SBP ≥ 140 mmHg or DBP ≥ 90 mmHg at baseline, but no history of hypertension or antihypertensive treatment, 139 (44.4%) had hypertension confirmed in the following 6 years. The hypertension unawareness rate at baseline was 25.2%. The prevalence of hypertension in the cohort was 30.4% at the end of the 6-year follow-up.

Table 1 shows baseline participant characteristics. Non-confirmed hypertension participants were more likely to be younger, male, and smokers, with lower baseline body mass index (BMI), SBP, and DBP than those with previous confirmed hypertension. Among all the followed hypertensive patients, 68.8% received a single antihypertensive treatment, 25.9 two treatments, and 5.3 three or more treatment. The predominant treatment was angiotensin-converting enzyme inhibitors, followed by diuretics and calcium channel blockers. The distribu-

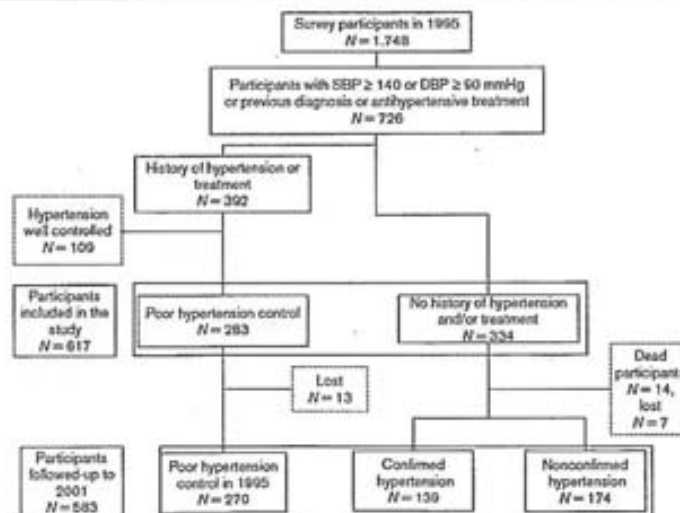
tion of antihypertensive treatments according to BP control is shown in Fig. 2.

Hypertension was well controlled at the end of the 6-year follow-up in 50.1% of all hypertensive participants. Mean SBP/DBP in 1995 and 2001 were 148 (± 18)/86 (± 10) mmHg and 145 (± 15)/83 (± 10) mmHg, respectively. The characteristics of hypertensive patients with and without well-controlled BP are shown in Table 2. The main difference between the two groups was the higher prevalence of diabetes in the BP-controlled group. These participants were slightly younger and had higher education, but these differences were only marginally significant. After adjusting for age and sex, the risk of poor hypertension control for diabetic patients was 0.51 [95% confidence interval (CI) 0.32–0.81] and was 0.53 (95% CI 0.33–0.86) after further adjustment for educational level. When we used more strict limits of good BP control (i.e. SBP < 130 mmHg and DBP < 85 mmHg) according to current clinical practice guidelines for diabetic patients [4], the figures were 0.60 (95% CI 0.36–0.99) and 0.60 (95% CI 0.36–1.02), respectively.

**Discussion**

The results of this study show that hypertension is confirmed in 44.4% of participants with no previous diagnosis of hypertension in a casual measurement in a population survey. Overall, 22.4% of the population had previously diagnosed hypertension and an additional 8%

Fig. 1



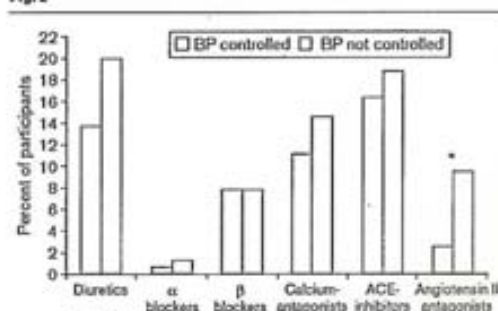
Flow chart of originally recruited participants and participant selection for the 6-year follow-up. DBP, Diastolic blood pressure; SBP, Systolic blood pressure.

Table 1 Baseline characteristics of participants according to clinical confirmation of hypertension over 6 years of follow-up after epidemiological examination in 1995

	A	B	C		
	History of hypertension or antihypertensive treatment (n=270)	Nonconfirmed hypertension (n=174)	Confirmed hypertension (n=139)	P (C vs. A)	P (C vs. B)
Age	61 (9)	58 (12)	60 (10)	0.488	0.044
Sex (% women)	55.0%	43.1%	48.9%	0.206	0.361
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.6 (5.1)	27.2 (4.1)	27.5 (3.7)	0.016	0.483
Smoking	8.4%	20.7%	12.9%	0.167	0.097
Physical activity (cal/week)	469 (363)	511 (380)	423 (375)	0.176	0.062
Heart rate	73 (12)	70 (11)	71 (11)	0.119	0.432
Systolic blood pressure	152 (17)	147 (10)	152 (13)	0.222	<0.001
Diastolic blood pressure	88 (9)	83 (8)	86 (9)	0.022	0.002
Glycaemia (mmol/l)	6.1 (1.6)	5.9 (1.4)	6.3 (2.2)	0.385	0.063
Total cholesterol (mmol/l)	6.1 (1.2)	6.1 (1.2)	6 (1.3)	0.414	0.578
HDL cholesterol (mmol/l)	1.3 (0.4)	1.3 (0.4)	1.3 (0.4)	0.676	0.898
LDL cholesterol (mmol/l)	4.1 (1)	4.1 (1.1)	4 (1)	0.405	0.481
Triglycerides (mmol/l)	1.2 (0.9-1.6)	1.1 (0.8-1.5)	1.2 (0.9-1.7)	0.718	0.137
Fibrinogen (g/l)	3.3 (0.7)	3.2 (0.6)	3 (0.6)	0.003	0.036
Family history of CHD	22.9%	16.3%	13.0%	0.017	0.521
Diabetes	23.6%	19.0%	20.1%	0.386	0.886
Education level				0.688	0.068
High school or higher	10.5%	13.7%	9.1%		
Primary school	80.0%	82.7%	83.5%		
Illiterate	9.2%	3.6%	7.5%		

Mean and (standard deviation) unless stated otherwise. BMI, body mass index; CHD, coronary heart disease; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein.

Fig. 2



Antihypertensive treatment use by blood pressure control. ACE, angiotensin-converting enzyme. \*P<0.001.

were confirmed to be hypertensive by the end of follow-up; therefore one-fourth of the hypertensive participants in this study were unaware of their hypertensive condition when they agreed to participate. At baseline, only 27.9% of the study population with elevated BP had well-controlled hypertension. At the end of follow-up, this proportion was 50.1%, including the newly diagnosed hypertensive; although still not optimum, the improvement is important. We would like to remark that casual measurement of BP might lead to improved control of hypertension when consultation with a general practitioner follows the elevated measurement.

The hypertension incidence rate in follow-up studies increases with age, male sex, body mass index, cholesterol

Table 2 Baseline characteristics as per 1995 by control of blood pressure status (i.e. systolic blood pressure <140 mmHg and diastolic blood pressure <90 mmHg) in 2001, in initially aware hypertensive participants (participants with controlled hypertension in 1995 are assumed to have hypertension controlled also in 2001) and confirmed hypertension participants

	BP controlled N=278	BP not controlled N=240	P
Age	59 (12)	60 (10)	0.096
Sex (% women)	133 (51.0%)	137 (57.1%)	0.169
Smoking	35 (13.4%)	24 (10.0%)	0.237
Diabetes	62 (23.8%)	34 (14.2%)	0.006
Education level			0.082†
High school or higher	35 (61.4%)	23 (38.6%)	
Primary school	202 (52.7%)	181 (47.3%)	
Illiterate	16 (43.2%)	21 (56.8%)	
Physical activity (cal/week)	457 (400)	480 (364)	0.529
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28 (4)	28 (5)	0.457
Heart rate	72 (11)	72 (11)	0.616
Systolic blood pressure (2001)	128 (9)	151 (13)	<0.001
Diastolic blood pressure (2001)	76 (8)	85 (10)	<0.001
Glycaemia (mmol/l)	5.8 (2.1)	6 (2.4)	0.682
Total cholesterol (mmol/l)	5.5 (1.1)	5.6 (1)	0.829
HDL cholesterol (mmol/l)	1.3 (0.3)	1.4 (0.4)	0.745
LDL cholesterol (mmol/l)	3.4 (0.9)	3.4 (0.9)	0.999
Triglycerides (mmol/l)	1.1 (0.8-1.5)	1.01 (1.1-1.5)	0.747**
Family history of CHD	55 (21.2%)	45 (19.4%)	0.629

Mean and (standard deviation) unless stated otherwise. BMI, body mass index; CHD, chronic heart disease. \*\*Mann-Whitney U-test. †P for trends.

olemia, uricemia, heart rate, and more elevated SBP and DBP at baseline. Nearly half of male patients over age 65 years were hypertensive [7,9]. Other surveys found weight to be a determinant factor for future development of hypertension [10,11].

Considerable variability is observed among populations, in part owing to the age range included in each study.

The prevalence and control rate of hypertension in our study, however, were similar to those found by other authors [3,12–14]. The important finding is that control was much better by the end of the 6-year follow-up. This improvement indicates that screening efforts may result in satisfactory hypertension control. Evolution of BP over time in our study suggests that good SBP control was more difficult to achieve, whereas mean DBP was more often maintained within the recommended levels, as reported elsewhere [15]. Mean age of participants in our study was 60 years; it is already known that SBP increases faster than DBP in participants over 50 years. This phenomenon, together with the differential effect on SBP and DBP of drug treatments, is probably the origin of poor SBP control [16,17].

The prevalence of hypertension in the cohort was 30.4% at the end of follow-up, one-fourth less than the 41.4% yielded by the original data, in which all participants found to have a reading of SBP  $\geq 140$  mmHg or DBP  $\geq 90$  mmHg with no history of hypertension were considered to be hypertensive. The figure was higher than that obtained if only participants with history of hypertension were considered (22.4%). This suggests an important finding for public health planning, as fewer than half of participants with SBP or DBP over normal limits will be confirmed by standard clinical diagnostic procedures within the following 6 years.

Although doubts have been raised concerning the actual level of BP control in the community, there is general agreement that the prevalence of hypertension will increase in the industrialized society [18]. The main factors related to this phenomenon are heredity, small birth weight for the gestational age, overweight in teenagers, lack of physical activity, and excess salt or alcohol consumption [19]. Accurate detection and primary prevention are crucial for facing the problem of hypertension at population scale, as early lifestyle modifications and treatments have been shown to be effective [4]. Hypertension screening, assessment, and treatment are usually organized by primary care teams including general practitioners and specialized nurses, since the control of this risk factor is judged a priority for prevention of cardiovascular diseases [20]. The control rate observed in a recent study completed in 2006 indicates that 45% of diagnosed hypertensive patients had their BP controlled [21]; this is well in accordance with the 50.1% found in our study, which is probably because of the closer attention paid to our cohort of participants with basal high BP, who were not aware of their hypertensive status when examined in 1995. In our study, 74.3% of the followed participants were seen exclusively by general practitioners.

Given the high predictive value of future cardiovascular morbidity, the finding of a BP above the recommended

values in an occasional measurement should not be neglected [22]. Usually, such casual measurements lead to active follow-up to confirm the diagnosis of hypertension using current guidelines. The efficiency of these activities, however, has rarely been analysed in terms of the detection rate. It is well known that the higher the pressure in a casual measurement, even if below hypertension diagnosis levels, the higher the probability of developing future hypertension and cardiovascular diseases [22]. The only factor independently and inversely related with poor hypertension control in our study was diabetes. This fact is probably related with more intensive management of diabetic patients at population scale, owing to their known increased cardiovascular risk.

Underdiagnosis and lack of control of hypertension are by and large the main obstacles to achieving effective reduction of cardiovascular risk in communities [3,20,23–25]. In our study we found both to be considerably improved after the 6-year follow-up, approximately one-fourth and one-half, respectively.

#### Characteristics and limitations of the study

This study has a strong population base, which permits us to extrapolate the results to other similar communities and provides solid knowledge for public health planning. Definite confirmation of hypertension might have been more precisely achieved by ambulatory BP monitoring, as shown in several studies. This method of confirmation improves the precision and reproducibility of blood pressure measurement and may eliminate observer errors, bias, white coat hypertension, and white coat responses [5]. This high level of diagnostic precision, however, was beyond the scope of the current study and is left to the clinician's judgment. Furthermore, it was not the aim of this study to analyse the relationship with target organ damage or additional cardiovascular risk factors. As we did not design a protocol of homogeneous treatment for those patients, we cannot deduce conclusions about the influence of different antihypertensive regimens on BP control. Clinical diagnosis and control of hypertension were collected by clinical record review, which may have introduced some variability in BP measurements, although diagnostic procedures in these clinics follow the clinical guideline recommendations strictly. As a matter of fact, the proportion of patients aware of their hypertensive status, treatment, and BP control has substantially improved in Spain and other regions in the past 10 years [21,26]. In most cases more than three values were available on the clinical records, adding reliability to the diagnosis.

The baseline prevalence with a set of two measurements on a single occasion or treatment or previous diagnosis was 41.5% (726/1748). Hypertension was confirmed by

clinical records in 392 of the 726 participants. The remaining 334 were unaware of their hypertensive status, and some of them may have had white coat high BP: approximately 3.6% according to recent studies in Spain [27]. This is a small error, which is probably lower as we used the cumulated clinical data of 6 years of follow-up to confirm the hypertensive diagnosis. This should limit white coat high BP when suspected in the general practitioner setting by an ambulatory blood pressure monitoring system.

**Conclusion and perspectives**

Approximately half the participants with high BP but no history of hypertension observed in an epidemiological examination had hypertension confirmed 6 years later. Hypertension control almost doubled among the properly diagnosed cases by the end of the follow-up. Diabetic participants had marginally better hypertension control than non-diabetic participants regardless of education level, sex, and age.

Implications for public health include the need to go on improving BP screening efforts at the population level, both for early identification of hypertension and for confirmation of the diagnosis. Physicians should modify/intensify therapy in response to repeated office BP measurements over the recommended values.

**Acknowledgements**

The authors appreciate the English revision made by Elaine Lilly and are grateful to Susanna Tello for field work. We thank the administrative and health personnel from Community Health Centers, Hospitals, and Town Halls of the following cities for their cooperation: Agullana, Amer, Arbúcies, Banyoles, Bàscara, Bescano, Blanes, Calonge, Cassà de la Selva, Castell-Platja d'Aro, Castellfollit de la Roca, Cellera de Ter, Figueres, Girona, Hostalrich, Llançà, Llagostera, Lloret de Mar, Montagut, Mont-ras, Oix, Olot, Palafrugell, Les Planes d'Hostoles, Porqueres, Riudellots de la Selva, Roses, Salt, Sant Feliu de Guíxols, Sant Feliu de Pallerols, Sant Feliu de Buixalleu, Sant Pere Pescador, Santa Cristina d'Aro, La Vall d'en Bas, Verges, and Vilademuls.

REGICOR Investigators: MI Covas, R Elosua, M Fitó, M Gil, JM Manresa, J Marrugat, R Masiá, H Martí, A Pena, G Pérez, I Ramió, R Ramos, I Rohlfs, P Roset, J Sala, M Sentí, I Subirana, S Tello, M Tomàs, and J Vila. See the full roster of REGICOR Investigators at: [www.regicor.org/regicor\\_ino/List\\_of\\_investigators.htm](http://www.regicor.org/regicor_ino/List_of_investigators.htm)

Funding: This study was funded by the Fondo de Investigación Sanitaria (grant FIS 94/0539), and also in part by a generic grant from the Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris de Recerca (SGR-2005/00577), by grant

st457103 from the CATALUT of the Generalitat Catalan Government, and by the Instituto de Salud Carlos III grants to the following research networks in Spain: RCEP CIBER (CB06/02/0029) and HERACLES (RD/0009/0000).

**References**

- 1 Rodgers A, Ezzati M, Vander Hoorn S, Lopez AD, Liu RB, Murray CJ. Distribution of major health risks: findings from the global burden of disease study. *PLoS Med* 1 2004; 1:e27.
- 2 Ezzati M, Vander Hoorn S, Rodgers A, Lopez AD, Mathers CD, Murray CJ. Estimates of global and regional potential health gains from reducing multiple major risk factors. *Lancet* 2003; 362:271-280.
- 3 Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 8 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003; 289:2363-2369.
- 4 Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289:2560-2572.
- 5 Pickering TG, Coats A, Mallon JM, Mancia G, Verdecchia P. Blood pressure monitoring. Task force V: white-coat hypertension. *Blood Press Monit* 1999; 4:333-341.
- 6 Verdecchia P, Reboldi GP, Angeli F, Schillaci G, Schwartz JE, Pickering TG. Short- and long-term incidence of stroke in white-coat hypertension. *Hypertension* 2005; 45:203-208.
- 7 Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in nonhypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1682-1686.
- 8 Masiá R, Pena A, Marrugat J, Sala J, Pavesi M, Covas M; REGICOR investigators. High prevalence of cardiovascular risk factors in Girona, Spain, a province with low myocardial infarction incidence. *J Epidemiol Community Health* 1998; 52:707-715.
- 9 Monneau JP, André JL, Guéguen R, Deschamps JP. Changes in blood pressure figures after a 5-year interval. Analysis of factors for predicting future hypertensives. *Arch Mal Coeur* 1982; 75:15-19.
- 10 Henriksson KM, Lindblad U, Gullberg B, Agren B, Nilsson-Ehle P, Rastam L. Development of hypertension over 8 years in a birth cohort of young middle-aged men: the Cardiovascular Risk Factor Study in southern Sweden (CRISSE). *J Intern Med* 2002; 252:21-26.
- 11 Silja M, Vaino T, Weder AB, Hong L, Tuomisto MF, Usitalo A. Blood pressure level and variability in the prediction of blood pressure after 5-year follow-up. *Hypertension* 1998; 28:725-731.
- 12 Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F, de la Cruz JJ, Guillot-Castellón P, del Rey J. Blood pressure in Spain. Distribution, awareness, control and benefits of a reduction in average pressure. *Hypertension* 1999; 33: 998-1002.
- 13 Tomo MJ, Navarro C, Chitague MD, Pérez-Flores D. Prevalence and control of arterial hypertension in the south-east of Spain: a radical but still insufficient improvement. *Eur J Epidemiol* 1997; 13:301-308.
- 14 Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, Banegas JR, Giampaoli S, Joffres MR, et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension* 2004; 43:10-17.
- 15 Mancia G, Stravalle G, Grassi G. Systolic blood pressure: an underestimated cardiovascular risk factor. *J Hypertens* 2002; 20:S1-S27.
- 16 Franklin SS, Gustin W, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. *Circulation* 1997; 96:308-315.
- 17 Giannattasio C, Mancia G. Arterial distensibility in humans. Modulating mechanisms, alterations in diseases and effects of treatment. *J Hypertens* 2002; 20:1809-1809.
- 18 Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365:217-223.
- 19 Kresinshi JM. Epidemiology of arterial hypertension. *Rev Med Liege* 2002; 57:142-142.
- 20 Tilling JS, From J. The urgent need to improve hypertension care. *Arch Fam Med* 2000; 8:794-801.
- 21 Grau M, Subirana I, Elosua R, Solanas P, Ramos R, Masiá R, et al. Trends in cardiovascular risk factor prevalence (1995-2005) in northeastern Spain. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14:653-659.

- 22 Menotti A, Lantí M, Kafatos A, Nissinen A, Dontas A, Nedeljkovic S, et al. The role of a baseline casual blood pressure measurement and of blood pressure changes in middle age in prediction of cardiovascular and all-cause mortality occurring late in life: a cross-cultural comparison among the European cohorts of the Seven Countries Study. *J Hypertens* 2004; 22:1683-1690.
- 23 Erdine S, Arin SN. Current status of hypertension control around the world. *Clin Exp Hypertens* 2004; 26:731-738.
- 24 Shama AM, Wittchen HU, Kirch W, Pittrow D, Ritz E, Goke B, et al. High prevalence and poor control of hypertension in primary care: cross-sectional study. *J Hypertens* 2004; 22:479-486.
- 25 Oliveria SA, Lupo P, McCarthy BD, L'italien GJ, Berlowitz DR, Asch SM. Physician-related barriers to the effective management of uncontrolled hypertension. *Arch Intern Med* 2002; 162:413-420.
- 26 Antikainen RL, Moltchanov VA, Chukwura C Sr, Kuulasmaa KA, Marques-Ydal PM, Sans S, et al. Trends in the prevalence, awareness, treatment and control of hypertension: the WHO MONICA Project. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13:13-29.
- 27 Marquez Contreras E, Casado Martínez JJ, Pardo Álvarez J, Vazquez I, Guevara B, Rodríguez J. Prevalence of white-coat hypertension and masked hypertension in the general population, through home blood pressure measurement. *Aten Primaria* 2006; 38:392-398.

## Usefulness of Optic Fundus Examination With Retinography in Initial Evaluation of Hypertensive Patients

Quintí Foguet<sup>1</sup>, Antonio Rodríguez<sup>2</sup>, Marc Saez<sup>3,4</sup>, Antonio Ubieto<sup>2</sup>, Marta Beltrán<sup>2</sup>, Maria A. Barceló<sup>3,4</sup> and Gabriel Coll<sup>3,5</sup>; on Behalf of the VAMPAHICA Study Group

### BACKGROUND

Although international guidelines for management of hypertension recommend optic fundus examination in the initial evaluation of hypertensive patients, there have been no studies to evaluate the usefulness of retinography in this application.

### METHODS

Two hundred and fifty consecutive new patients with hypertension but without known cardiovascular disease were studied. The average age was 57.2 years (s.d. 12.9) and 56% were men. The study was conducted in 14 primary care centers. Measurements included target organ damage (TOD) evaluation (electrocardiography, retinography, microalbuminuria, and serum creatinine) and blood pressure (BP) measurements. Outcome measurements were made to risk stratification according to 2003 World Health Organization and International Society of Hypertension (WHO-ISH) and 2007 European Society of Hypertension and European Society of Cardiology (ESH-ESC) guidelines, analyzed first without incorporating the retinography results and then reclassified using the retinography data.

### RESULTS

Advanced retinopathy was detected in 10.8%. The risk stratification arrived at as per the WHO-ISH guidelines, and without the retinography data was: 11.4% low risk, 62.4% moderate risk, and 26.2% high risk. When retinography results were taken into account, 8% from the moderate-risk group were reclassified to the high-risk group (11.4, 54.4, and 34.2%, respectively;  $P < 0.001$ ). Using ESH-ESC guidelines, the risk stratification without the retinography data was 0.9% reference, 11.3% low, 58.8% moderate, 21.7% high, and 7.3% very high risk. With retinography, 10% were reclassified from a lower to a higher risk group (0.9, 10.4, 51.1, 20.4, and 17.2%, respectively;  $P < 0.001$ ).

### CONCLUSIONS

As an alternative to optic fundus examination, retinography enables a more accurate cardiovascular risk stratification in the first evaluation after diagnosis of hypertension. When retinography is included in the assessment of cardiovascular risk, ~10% of patients are reclassified to a higher risk group.

*Am J Hypertens* 2008; 21:1000-1008 © 2008 American Journal of Hypertension, Ltd.

The image of the optic fundus obtained by retinography permits a direct view of the small vessels of the retina and may reveal the existence of a variety of lesions, some of which typically appear early in the course of arterial hypertension and are highly specific to this condition.<sup>1-3</sup>

The international guidelines continue to recommend optic fundus examination for initial evaluation of patients with hypertension, though with some variations. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure

continues to consider retinopathy (in all its forms) as target organ damage (TOD).<sup>4</sup> The European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (ESH-ESC, 2007) supports cardiovascular risk stratification, but takes into account only the advanced signs of damage (exudates, hemorrhages, or papilledema) as associated clinical conditions.<sup>5</sup> The World Health Organization/International Society of Hypertension (WHO-ISH, 2003) recommends the evaluation of the fundus to gather further data for risk stratification, so as to be able to quantify the prognosis and adopt a therapeutic approach, but these guidelines too consider only severe damage such as exudates, hemorrhages, or papilledema.<sup>6</sup> Also, these guidelines do not specifically address the use of retinography to gather TOD information.

Retinal images are extremely useful in the evaluation of the state of the retina, because they provide documentation and permit an estimate of retinal damage,<sup>7</sup> as well as a comparison, over time, of the changes produced in the retina. Moreover, retinography makes it possible to reproduce inter- and intra-observations of advanced signs of damage.<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Department of Paediatrics, Obstetrics, Gynaecology and Preventive Medicine, Faculty of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona and Hospital General de Vic, Vic, Spain; <sup>2</sup>Primary Care Department, Healthcare Institute, Carretera de Girona, Angles, Spain; <sup>3</sup>IBER Epidemiologia y Salud Pública (IBERESP), Spain; <sup>4</sup>Research Group on Statistics, Applied Economics and Health (GRECS), Department of Economics, University of Girona, Campus de Montilivi, Girona, Spain; <sup>5</sup>Territorial Management, Girona Region 4 Catalan Institute of Health, C. Santa Clara, Girona, Spain. Correspondence: Quintí Foguet (42292qfb@icomb.es)

Received 9 September 2007; first decision 4 October 2007; accepted 30 December 2007; advance online publication 7 February 2008. doi:10.1038/ajh.2008.1

© 2008 American Journal of Hypertension, Ltd.

ARTICLES

Usefulness of Retinography in Hypertension

It is known that a significant percentage of patients diagnosed with arterial hypertension present with abnormalities that can be detected by retinography,<sup>9</sup> and that failure to carry out retinopathic examination denies patients an opportunity to avail treatment for this TOD.<sup>10</sup> Therefore an understanding of the state of the retina during the initial evaluation of hypertensive patients may modify the therapeutic approach. However, the usefulness of the information provided by optic fundus examination in patients with hypertension is being questioned.<sup>11</sup> Recent studies with retinography provide sufficient evidence clearly associating the detection of severe lesions at the optic fundus (hemorrhages, exudates, and papilledema) with a higher risk of morbidity and mortality, especially on account of stroke, regardless of other risk factors.<sup>9,12,13</sup>

This study assesses the usefulness of retinography and its impact on risk stratification in newly diagnosed patients with hypertension, who have no pre-existing cardiovascular disease or diabetes.

**METHODS**

**Study population.** A total of 250 patients between the ages of 15–75 years were recruited from 14 primary healthcare centers in Girona, Catalonia, Spain, between 2003 and 2005. The study included patients with clinical hypertension, defined as an average >139 mm Hg systolic blood pressure (BP) and/or >89 mm Hg diastolic BP from at least two BP measurements per visit (taken at 2-min intervals) on three consecutive days.<sup>5</sup> All subjects were newly diagnosed, had not received any antihypertensive treatment, and had no history of diabetes or cardiovascular disease.

The exclusion criteria were: (i) the patient's inability to perform self-monitoring of BP, in the opinion of the health professional; (ii) diabetes mellitus; (iii) secondary hypertension; (iv) prior cardiovascular disease; (v) renal or hepatic insufficiency; (vi) alcoholism or serious psychological illness; (vii) serious endocrine or hematological illness or other illness or limitation that the physician considered to be a motive for exclusion; (viii) patients who had clouded eyes or ophthalmologic diseases that could affect the interpretation of optic fundus; and (ix) lack of patient's consent.

This research is part of a validation study on self-monitoring of BP in isolated clinical hypertension (VAMPAHICA study). The details of the study have been published earlier.<sup>14</sup> (A list of the VAMPAHICA study researchers is provided in the **Supplementary Material** online.)

**Diagnosis of clinical hypertension.** Nurses conducted an initial BP measurement using OMRON 705 CP or OMRON 705 IT monitors with a cuff bladder adapted to the circumference of each patient's arm. International standard protocols were followed, and all devices were calibrated annually. Following 5 min of rest in a sitting position, two readings were taken at intervals of 2 min. If the difference between readings on the same day was >5 mm Hg, an additional measurement was taken. The BP value used in the study was the mean of all the measurements taken for each subject.

**Evaluation of previous cases and TOD.** The clinical variables recorded included age, gender, weight, height, body mass index, clinic BP, self BP monitoring, ambulatory BP monitoring, family and personal history, and hypertension history.

In order to achieve 24-h ambulatory BP monitoring, each participant was instructed by a nurse in the correct use of the Spacelab 90217 monitor, which was set to record BP every 20 min during the daytime (8 AM to 11 PM) and every 30 min during the night (11 PM to 8 AM).

Retinography was carried out using a non-mydratric camera (CANON CR6-45NM, EOS D36), and retinal images were interpreted by an experienced physician who was unaware of the details relating to the patients in the study. This physician classified optic fundus lesions in the following categories: (i) alteration of the arterial vein ratio (>2/3; <2/3 and <1/2), (ii) arteriolar focal narrowing, (iii) hemorrhage, (iv) exudates (soft and/or hard), and (v) papilledema. Ambulatory BP monitoring and retinography were completed within 30 days.

The TOD variables measured were: serum creatinine (women >1.2 mg/dl, men >1.3 mg/dl), left ventricular hypertrophy (LVH) (electrocardiography criteria as per Cornell, modified by Dalfó,<sup>15</sup> and/or as per Sokolow-Lyon), microalbuminuria (women ≥31 mg/g, men ≥22 mg/g as per 2007 ESH/ESC guidelines),<sup>5</sup> and advanced optic fundus lesions (exudates, hemorrhages, and papilledema). Alteration in renal function was also calculated using the Cockcroft formula, and expressed as glomerular filtrate (<60 ml/min).<sup>16</sup>

Microalbuminuria was determined by measuring the ratio of albumin to creatinine (milligrams of albumin/gram creatinine) in the first morning urine. A reactive strip was used for testing the urine. If the test was positive, the urine was analyzed, and the anomaly was treated. Microalbuminuria was tested for again after 15 days. A diagnosis was made when at least two out of three tests were positive.

All the patients or their legal representatives were asked to give informed consent. The study was approved by the Ethics Committee of the Girona Healthcare Institute (Spain).

**Risk stratification.** Patients were stratified on the basis of cardiovascular risk factors, TOD, and clinical conditions indicated in the 2003 guidelines from WHO-ISH and the 2007 guidelines of ESH-ESC. This was done first without incorporating the retinography results and then after incorporating them, reclassifying the risk strata as necessary. Finally, the number of patients whose risk assessment changed as a result of the reclassification was determined.

**Statistical analysis.** First, descriptive analyses were carried out for all the variables. Next we calculated the statistical significance of the change in the percentage of subjects in each risk group (according to 2003 WHO-ISH and 2007 ESH-ESC guidelines) when data provided by retinography (i.e., the presence of optic fundus damage) was subjected to bivariate nonparametric tests of equality of proportions (i.e.,  $\chi^2$ -tests).



The risk of retinopathy, adjusted for confounding and modifying factors, was estimated by logistic regression. The probability of advanced retinopathy was assumed to be related to hypertension status, after adjusting for microalbuminuria, sex, age, obesity, LVH, and level of physical activity. With the exception of age and microalbuminuria, which were centered (subtracted from the mean and the values considered normal for sex, respectively), the rest of the explanatory variables were categorized: degree of hypertension (moderate or severe), gender (female or male), physical activity (yes or no) body mass index (within normal range or not), and LVH (yes or no).

All models were checked for goodness-of-fit and misspecification. Particular attention was paid to the presence of heteroscedasticity, i.e., residual variance larger than nominal, because this would be a symptom of uncontrolled confounding.

This study underwent review for ethical considerations by the Institut d'Assistència Sanitària (Healthcare Institute). Consent was specifically sought from every patient.

**RESULTS**

Table 1 shows the characteristics of patients included in the study. Of the 250 patients with hypertension included in the study, the analysis was limited to 214 patients; 36 subjects were excluded because of lack of sufficient data to achieve proper risk stratification. Global prevalence of retinopathy with exudates or hemorrhages was 10.8% of the patients.

Table 2 shows total TOD presented by all the patients in the study and describes the different types of organ lesions: 54.6% had at least one TOD.

The stratification of risk by category, in accordance with the 2003 WHO-ISH guidelines, with and without the information provided by retinography, is shown in Table 3. Retinography information produced a shift of 8.0% of the total number of patients from the moderate-risk category to the high-risk category (reference category 11.4%,  $P < 0.001$ ). Table 4 presents the 5-category 2007 ESH-ESC risk stratification. Using the newer ESH-ESC guidelines, and adding in retinography data, 10.0% of the patients had to be reclassified from a lower to a higher risk group (reference category 0.9%,  $P < 0.001$ ).

In multivariate analysis, the additional cardiovascular risk associated with advanced retinopathy varied in relation to: (i) gender, with risk being higher for women (odds ratio (OR) = 3.17,  $P = 0.008$ ; 95% confidence interval (CI): 1.22-8.22); (ii) BMI, (25-30 kg/m<sup>2</sup> vs. normal weight or >30 kg/m<sup>2</sup>; OR = 0.30,  $P = 0.03$ , 95% CI: 0.08-0.94); and (iii) arterial hypertension, with risk being marginally higher for those with a higher range of BP (grade 1: 140-159/90-99 mm Hg vs. grade 2: 160-179/100-109 mm Hg, OR = 0.46,  $P = 0.08$ , 95% CI: 0.15-1.40). Advanced retinopathy posed no extra cardiovascular risk in relation to: (i) the level of physical activity (yes vs. no, OR = 0.97,  $P = 0.4$ , 95% CI: 0.34-2.74), (ii) LVH (yes vs. no, OR = 0.80,  $P = 0.3$ , 95% CI: 0.24-2.66), and (iii) microalbuminuria (subtracting the results of each

**Table 1 | Baseline characteristics of all patients studied**

	Hypertensive patients (n = 250)
Men	56.0%
Age (years)	57.2 (12.9)
Weight (kg)	76.2 (17.9)
Height (m)	1.6 (0.3)
Body mass index	28.0 (6.0)
Tobacco	15.2%
Alcohol	19.2%
Physical activity	23.6%
Cholesterol total (mg/dl)	224.0 (38.1)
HDL (mg/dl)	66.3 (38.8)
LDL (mg/dl)	138.8 (32.7)
Creatinine (mg/dl)	0.9 (0.2)
Systolic clinic blood pressure (mm Hg)	152 (15)
Diastolic clinic blood pressure (mm Hg)	89 (11)
Systolic SBPM (mm Hg)	143 (14)
Diastolic SBPM (mm Hg)	85 (10)
SBPM heart rate	72 (10)
Daytime systolic ABPM (mm Hg)	138 (13)
Daytime diastolic ABPM (mm Hg)	88 (9)
24-h Systolic ABPM (mm Hg)	134 (12)
24-h Diastolic ABPM (mm Hg)	84 (8)
Signs of organ damage	
Left ventricular hypertrophy	26.0%
Microalbuminuria (mg/g)	4.8 (8.7)
Microalbuminuria (abnormal) <sup>a</sup>	2.4%
Gf Cockcroft-Gault (ml/min)	106.5
Advanced retinopathy <sup>b</sup>	10.8%

Data are mean and (standard deviation if not stated otherwise). ABPM, ambulatory blood pressure monitoring; Gf, glomerular filtrate; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; SBPM, self blood pressure monitoring. <sup>a</sup>Normal values: <22 mg/g in men and <31 mg/g in women. <sup>b</sup>Exudates, hemorrhages or papilledema.

patient (mg/g) from the normal value for gender, OR = 0.97,  $P = 0.37$ , 95% CI: 0.81-1.16).

**DISCUSSION**

The TOD information provided by the optic fundus permits more accurate cardiovascular risk stratification, resulting in a change in risk status in 8-10% of patients with hypertension. Advanced signs of optic fundus damage are detected in about 10.8% of newly diagnosed patients with hypertension. This study is the first to evaluate the usefulness of optic fundus retinography in the stratification of newly diagnosed hypertensive patient in accordance with current international guidelines. Patients included in this study had never been treated for arterial hypertension, had no history of diabetes or cardiovascular disease, and were enrolled consecutively. However, the study has certain limitations. First, although

ARTICLES

Usefulness of Retinography in Hypertension

**Table 2 | Target organ damage: number and types in studied patients**

TOD: number found	TOD type	Percentage
None		45.4
1 TOD		35.9
	LVH	50.6
	Microalbuminuria (abnormal)	3.9
	Renal lesion <sup>a</sup>	24.7
>1 TOD	AR	20.8
		18.7
	LVH + Microalbuminuria	4.8
	LVH + Renal lesion	38.1
	LVH + AR	19.0
	Microalbuminuria + Renal lesion	9.5
	Renal lesion + AR	23.8
	LVH + Microalbuminuria + AR	4.8

AR, advanced retinopathy (exudates, hemorrhages, or papilledema); LVH, left ventricular hypertrophy; TOD, target organ damage.  
<sup>a</sup>Renal lesion: creatinine (women >1.2 mg/dl, men >1.3 mg/dl) or glomerular filtrate <60 ml/min.

**Table 3 | Risk stratification according to the guidelines of the 2003 World Health Organization and the International Society of Hypertension**

Risk stratification		Without data provided by retinography (%)	With data provided by retinography (%)	P value
Low		11.4	11.4	—
Moderate		62.4	54.4	<0.001
High		26.2	34.2	<0.001

**Table 4 | Risk stratification according to the 2007 European Society of Hypertension/European Society of Cardiology guidelines**

Risk stratification		Without data provided by retinography (%)	With data provided by retinography (%)	P value
Reference		0.9	0.9	—
Low		11.3	10.4	0.158
Moderate		58.8	51.1	<0.001
High		21.7	20.4	0.180
Very high		7.3	17.2	<0.001

good results have been obtained for advanced stages of damage by inter- and intra-observation studies of reproducibility,<sup>8</sup> this study's reliance on interpretation by only one observer may have resulted in a subjective evaluation. Second, it is important to note that the exclusion of patients with diabetes (to avoid confounding the interpretation of retinal damage) has undoubtedly influenced the results. The mere presence of diabetes bestows a high-risk label, making the retinography

of little practical use for risk stratification of this group; however, it is useful in detecting the typical complications of the illness, such as proliferative retinopathy.<sup>5</sup> Finally, because our study was conducted in primary care centers, it is not a population study; therefore it is not clear whether it can be generalized to other populations. However, it must be borne in mind that the subjects studied belonged mainly to semi-urban areas where the majority of the population receives healthcare in these public centers.

The prevalence of TOD in never-treated patients with essential hypertension (26% LVH and 2.4% microalbuminuria) is similar to that reported in other studies.<sup>8,17</sup>

Risk of advanced retinopathy was associated with sex (women), weight (overweight inferior to obesity) and—only with a marginal statistically significant association—at the levels of hypertension. Other variables, such as physical activity, microalbuminuria and LVH, were not associated with increased risk of advanced retinopathy. The physiopathological mechanisms described for advanced retinopathy and for microalbuminuria differ. Clearly, advanced retinopathy would be related to important and transitory elevation of BP,<sup>18</sup> whereas microalbuminuria correlates better with sustained hypertension.<sup>19</sup> The low incidence of microalbuminuria detection (2.4%) may also have influenced the results.

Advanced stages of optic fundus damage (exudates and hemorrhages) were present in 10.8% of the patients, which approximates to the finding of 7–9.9% prevalence reported in a recent, systematic review of literature.<sup>11</sup> International guidelines (the Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, ESH-ESC 2007, and WHO-ISH 2003) continue to recommend optic fundus examination as a source of additional data for establishing global cardiovascular risk in hypertensive patients. Advanced stages of optic fundus damage can be considered as being the equivalent of cardiovascular disease and are an indication that treatment is mandatory.<sup>9</sup> However, in practice, evaluation of the extent of retinal damage is rarely carried out. In fact, the incorporation of data provided by eye fundus visualization with an ophthalmoscope is exceptional in normal clinical practice,<sup>20</sup> given the skill and time involved in this examination. Retinography can be a valid alternative. This technique yields objective information about abnormalities in the retinal vessels.<sup>7</sup> It is a quick, noninvasive, accessible, and inexpensive technique that can be carried out by hospital staff (nurses or technicians) with minimal added training. Non-mydratic retinography does not require the use of pharmaceuticals that, even though they may permit a better view of the fundus of the eye, have potential disadvantages such as more time spent per test and possible patient discomfort and/or secondary effects.

Although its effectiveness in relation to evaluating arterial hypertension has not been established, evidence exists that photographic funduscopy with a non-mydratic camera is an effective method of screening for diabetic retinopathy.<sup>21</sup> This suggests that it could also be used effectively in arterial

Usefulness of Retinography in Hypertension

hypertension. Given the trend in many countries of having a retinographer in clinics, adding retinography to the initial evaluation of hypertensive patients need not represent an excessive added financial burden. Because this is a painless procedure without secondary effects, the only inconvenience to the patient would be the possible need to travel to another location for the examination.

Our study clearly demonstrates the role of fundus examination in assigning patients to the most appropriate risk group. Using the 2003 WHO-ISH guidelines, the addition of data provided by retinography changed the stratification of the moderate- and high-risk groups from 62.4 and 26.2%, respectively, to 54.4 and 34.2%, representing a significant increase in the higher risk group. Using the 2007 ESH-ESC, the reference risk groups are not modified and the high-risk group shows only a minor change when optic fundus is taken into consideration. The significant shift, however, is the reduction in the moderate-risk group (from 58.8 to 51.1%) and a resulting increase in the "very high" risk category (from 7.3 to 17.2%). Treatment for patients considered at "moderate" risk without the retinography findings would probably have been deferred when, in fact, pharmaceutical treatment should already have been started for 17 patients (under the WHO-ISH guidelines) or for 22 patients (using ESH-ESC guidelines).

The classification of high-risk patients during initial evaluation of all diagnosed patients with hypertension is, therefore, influenced by TOD<sup>22</sup> and, among these considerations, an evaluation of optic fundus damage is indispensable. It is true that if TOD tests with higher sensitivity and specificity are used, the usefulness of the retinography exam would be lessened. For example, echocardiography would detect LVH more effectively than the electrocardiogram; ultrasonography could detect carotid intima-media thickness, which was not included in our study. However, given their high cost, these techniques are not routinely available in current clinical practice and even less so in primary care settings. On the other hand, retinography is readily available to primary care physicians because of its routine use in screening for diabetic retinopathy. In any case, our findings show that, in the absence of more sensitive—and more expensive—techniques, a diagnosis that does not include optic fundus is too limited for classifying cardiovascular risk correctly.

Systems are now being developed that permit computerized representation of artery-vein diameters, thereby facilitating a more objective classification of retinal damage caused by hypertension.<sup>23-25</sup> Future developments may result in the evaluation of optic fundus damage by means of retinography with computer modeling of the damage in patients with hypertension. Computerized measurement removes all subjectivity from the interpretation of images. Although our study does not compare retinography with standard funduscopy, our findings suggest that it can be an alternative to funduscopy in the future for initial evaluation of patients with hypertension.

On the basis of these findings, it seems useful to recommend optic fundus examination, if possible with non-mydriatic

ARTICLES

retinography, in the initial evaluation of patients with hypertension. The information from such an examination would enable clinicians to detect advanced stages of optic fundus damage (equivalent to cardiovascular disease). It would also enable a more accurate cardiovascular risk stratification which, in turn, can guide treatment decisions in clinical practice.

Supplementary material is linked to the online version of the paper at <http://www.nature.com/ajh>

**Acknowledgments:** The authors thank Jaume Marrugat for his comments on the manuscript and express their appreciation to Elaine Lilly, of Writer's First Aid for English language revision of the manuscript. We also thank Neus Figuerola and Álvaro Montoya for their administrative work in the study. This paper was partly funded by Project 03/436 of the Fondo de Investigación Sanitaria (FIS), Health Care Research Foundation, Ministry of Health, Spain and by Project 155/12/2004 of the Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques (AATRM), Generalitat de Catalunya.

**Disclosure:** The authors declared no conflict of interest.

1. Pose Reino A, Gonzalez-Juanatey JR, Castroviejo M, Valdes L, Estevez JC, Mendez I, Cabezas-Cerrato J. Relation between left ventricular hypertrophy and retinal vascular changes in mild hypertension. *Med Clin (Barc)* 1997; 108:281-285.
2. Daniels SR, Lipman MJ, Burke MJ, Loggie JM. Determinants of retinal vascular abnormalities in children and adolescents with essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1993; 7:223-228.
3. Luo BP, Brown GC. Update on the ocular manifestations of systemic arterial hypertension. *Curr Opin Ophthalmol* 2004; 15:203-210.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ. The Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure: The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289:2560-2571.
5. Manca G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Rullope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A. 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). *J Hypertens* 2007; 25:1105-1187.
6. Whitworth JA. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:1983-1992.
7. Porta M, Grossi A, Veglio F. Hypertensive retinopathy: there's more than meets the eye. *J Hypertens* 2005; 23:683-696.
8. Cuspidi C, Salerno M, Salerno DE, Meari S, Viale C, Esposito A, Catini E, Magrini F, Zanchetti A. High prevalence of retinal vascular changes in never-treated essential hypertensives: an inter- and intra-observer reproducibility study with non-mydriatic retinography. *Blood Press* 2004; 13:25-30.
9. Wong T, Mitchell P. The eye in hypertension. *Lancet* 2007; 369:425-435.
10. Coll G, Fogueat Boreu Q, Vargas Vila S, Saer Zafra M, Barcelo Rado MA. The usefulness of ophthalmoscopy in risk evaluation of hypertensive patients. *Blood Press* 2002; 11:263-269.
11. Van den Born BL, Hulstman CA, Hoekstra JB, Schlingemann RC, Van Montfani GA. Value of routine funduscopy in patients with hypertension: systematic review. *BMJ* 2005; 331:73-78.
12. Witt N, Wong TY, Hughes AD, Chaturvedi N, Klein BE, Evans R, McNamara M, Thomsen SA, Klein R. Abnormalities of retinal microvascular structure and risk of mortality from ischemic heart disease and stroke. *Hypertension* 2006; 47:975-981.
13. Wong TY, Mitchell P. Hypertensive retinopathy. *N Engl J Med* 2004; 351:2310-2317.
14. Coll G, Fogueat Q, Rodriguez-Poncelles A, Creus R, Sanmartin M, Salteras N, Saer M, Barcelo MA, WAMPHICA Study Group. Assessment of self-monitoring of blood pressure in the diagnosis of isolated clinic hypertension. *Blood Press* 2006; 15:227-236.
15. Dall'ò A, Lopez-Contreras J, Gil M, Martín M, Boyó J, Vila MA, Campillo M, Plana J. Electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy (LVH). Proposal of modification of Cornell criteria. *Am J Hypertens* 1997; 10:106A.

ARTICLES

Usefulness of Retinography in Hypertension

16. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16:31–41.
17. Cuspidi C, Macca G, Salerno M, Michev L, Fusi V, Severgnini B, Corsi C, Meari S, Magrini F, Zanchetti A. Evaluation of target organ damage in arterial hypertension: which role for qualitative funduscopic examination? *Ital Heart J* 2001; 2:702–706.
18. Hayreh SS. Classification of hypertensive fundus changes and their order of appearance. *Ophthalmologica* 1989; 198:247–260.
19. Palatini P, Mormino P, Santonastaso M, Mos L, Dal Follo M, Zanata G, Pessina AC. Target-organ damage in stage I hypertensive subjects with white coat and sustained hypertension: results from the HARVEST study. *Hypertension* 1998; 31:57–63.
20. Asnani M, Brown B, O'Connor D, Lewis T, Win S, Reid N. A clinical audit of the quality of care of hypertension in general practice. *West Indian Med J* 2005; 54:176–180.
21. James M, Turner DA, Broadbent DM, Vora J, Harding SP. Cost effectiveness analysis of screening for sight threatening diabetic eye disease. *BMJ* 2000; 320:1627–1631.
22. Cuspidi C, Meari S, Salerno M, Severgnini B, Fusi V, Valerio C, Catini E, Magrini F, Zanchetti A. Cardiovascular risk stratification according to the 2003 ESH-ESC guidelines in uncomplicated patients with essential hypertension: comparison with the 1999 WHO/ISH guidelines criteria. *Blood Press* 2004; 13:144–151.
23. Pose-Reino A, Gomez-Ulla F, Hayik B, Rodriguez-Fernandez M, Carreira-Nouche MJ, Mosquera-Gonzalez A, Gonzalez-Peredo M, Gude F. Computerized measurement of retinal blood vessel calibre: description, validation and use to determine the influence of ageing and hypertension. *J Hypertens* 2005; 23:843–850.
24. Pakter HM, Ferlin E, Fuchs SC, Maestri MK, Moraes RS, Nunes G, Moreira LR, Gus M, Fuchs FD. Measuring arteriolar-to-venous ratio in retinal photography of patients with hypertension: development and application of a new semi-automated method. *Am J Hypertens* 2005; 18:417–421.
25. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Manolio TA, Hubbard LD, Marino EK, Kuller L, Burke G, Tracy RP, Polak JF, Gottdiener JS, Siscovick DS. The prevalence and risk factors of retinal microvascular abnormalities in older persons: The Cardiovascular Health Study. *Ophthalmology* 2003; 110:658–666.

## DISCUSSIÓ

## 5. DISCUSSIÓ

### Capítol I

La proporció d'hipertensió clínica aïllada en la població estudiada fou d'aproximadament un 40%. La incidència de LOD va ser similar en pacients amb HTA sostinguda respecte als d'hipertensió clínica aïllada, encara que amb una tendència a percentatges més grans en els primers.

Les dades de prevalença d'hipertensió clínica aïllada en la literatura són variables: canvien en funció de la metodologia emprada en cada estudi. Un dels treballs més recents, fet amb 438 pacients consecutius turcs, amb criteris definitoris d'hipertensió clínica aïllada mitjançant AMPA i amb un disseny semblant al nostre, mostrava una prevalença d'un 43% dels casos (121). De fet, dades de treballs internacionals amb MAPA indiquen una prevalença tant variable que pot anar d'un 10% a un 50% (en pacients en què la majoria se situava en estadi I d'HTA (140-159/90-99 mm Hg.) (122). En una altra anàlisi de 1333 subjectes italians, la prevalença d'hipertensió clínica aïllada fou de 33.3% en aquells amb HTA estadi I, 11% en estadi II i 3% en estadi III (123). En estudis espanyols no poblacionals realitzats amb MAPA, s'hi obtenen prevalences que van d'un 23 a un 46% (124). Amb AMPA, un estudi nipó de

l'any 2005 indicava una prevalença d'un 19.4% (125). I, finalment, també amb AMPA, i a nivell espanyol, Torres Jiménez et al obtenen un 20.1% d'hipertensió clínica aïllada entre els hipertensos d'un programa d'HTA i Márquez et al, en una mostra poblacional, van trobar que hi havia hipertensió clínica aïllada en un 3.6% globalment i en 12.8% dels subjectes hipertensos (124,126).

Els dos grups d'estudi, els hipertensos amb hipertensió clínica aïllada i els hipertensos amb HTA confirmada, no presentaren diferències significatives quant al gènere, l'edat, l'índex de massa corporal (IMC), l'hàbit tabàquic, el consum d'alcohol i la pràctica d'exercici físic. Altres estudis, però, troben alguns trets diferencials; així, Vinyoles et al, en un estudi fet l'any 1995 sobre pacients hipertensos que ja rebien tractament, mostraven una associació de la hipertensió clínica aïllada amb sexe femení, hipercolesterolèmia, menys presència de LOD, tolerància més gran a la MAPA nocturna i una PA mitjana nocturna més baixa, respecte als hipertensos (127). Recentment, un estudi brasiler, fet amb una mostra molt petita, en què compara 58 normotensos, 33 hipertensos i 18 pacients amb hipertensió clínica aïllada, publicava resultats que mostraven que la hipertensió clínica aïllada predominava en dones, l'edat mitjana era de 45.3 anys, amb un l'IMC, un índex cintura/maluc, una glicèmia i una creatinina més gran, en comparació amb les hipertensos i/o els normotensos (128). Karter et al comparen pacients normotensos, hipertensos i pacients amb hipertensió clínica aïllada i troben que aquest darrer grup tenia un IMC, un índex de massa ventricular esquerra, unes proporcions de retinopatia hipertensiva, una excreció urinària d'albúmina i uns nivells de colesterol total

més alts, respecte als normotensos, però menys que els hipertensos reals (129). Dolan et al apunten que els pacients amb hipertensió clínica aïllada són predominantment més vells, dones i no fumadors (130). En un altre estudi que tenia per objectiu estudiar quins factors eren els determinants d'hipertensió clínica aïllada segons si l'avaluació s'havia fet amb MAPA o AMPA, va concloure que la proporció d'aquesta entitat mitjançant MAPA era significativament més alta en subjectes obesos, mentre que amb AMPA no diferia per gènere, edat, IMC o hàbit tabàquic (131). I, per últim, també s'ha correlacionat la hipertensió clínica aïllada amb l'antecedent familiar de HTA (132), per bé que no s'han pogut reproduir aquests resultats en estudis posteriors (128).

En el nostre treball, només es va obtenir diferències entre els dos grups en els nivells de colesterol (5.97 mmol/l en pacients amb HTA sostinguda i 5.64 mmol/l en pacients amb hipertensió clínica aïllada,  $p=0.029$ ). Aquestes dades coincideixen amb un estudi finlandès que conclouia que els pacients amb HTA sostinguda tenien nivells més alts de colesterol (133). Aquest mateix estudi troba un IMC també més elevat en els hipertensos amb HTA sostinguda comparats amb els pacients amb hipertensió clínica aïllada. Coincidint amb altres treballs, el nostre tampoc no ha trobat diferències entre els dos grups pel que fa al IMC (130). I, atenent als darrers estudis, sembla que es podria descartar l'associació entre IMC i la hipertensió clínica aïllada (134).



L'AMPA és una tècnica que ofereix una alta correlació amb LOD (HVE per ecocardiograma i electrocardiograma, microalbuminúria, gruixària de la íntima-mitja i alteracions en el fons de l'ull) més que les PA determinades a la consulta (135-137). Hi ha pocs estudis que associïn la hipertensió clínica aïllada diagnosticada per AMPA amb les LOD, ja que tots els estudis utilitzen la MAPA. Del nostre estudi, fet amb AMPA, es dedueix que no hi ha relació entre la hipertensió clínica aïllada i la microalbuminúria, ni tampoc en HVE, ni en lesions avançades. Els pacients amb HTA sostinguda tenen una tendència, tot i que sense arribar a ser estadísticament significativa, a presentar major freqüència de LOD. Aquests resultats són similars als publicats per en Pose et al, fets amb MAPA, que no troben tampoc diferències significatives amb la presència de HVE i amb les lesions al fons d'ull (138). On sí que s'observen diferències és en les lesions del fons d'ull estadi I/II, de manera que els pacients amb HTA sostinguda mostren més lesions d'aquest tipus (62.8% vs 44.7%;  $p=0.009$ ). Si bé és cert que només les lesions de retinopatia avançada són considerades condicions clíniques associades quan s'estratifica el risc cardiovascular (26), es coneix que les alteracions en la relació artèria-vena indiquen un risc cardiovascular alt (46) i els creuaments artèria-vena tenen un alt valor predictiu per avaluar el risc d'ictus (139); per tant, també és interessant conèixer la presència d'aquestes lesions per discernir el risc del malalt.

La incidència de LOD varia en funció dels estudis. Per exemple, el nostre estudi mostra una incidència d'HVE (per electrocardiograma) del 26% i una de retinopatia I/II del 54.4%. Altres troben incidències d'HVE (per ecocardiografia)

del 14% i retinopatia moderada (estadis I/II) en un rang del 42.4-55% (140,141). Cal remarcar l'elevada prevalença de lesions avançades en el fons d'ull (exudats i hemorràgies) (10.8%), que coincideix amb una revisió publicada l'any 2005, segons la qual les lesions avançades en el fons d'ull es presentaren entre un 7% i un 9.9% dels casos (46).

La presència de totes d'aquestes lesions representa un increment del risc cardiovascular (139) i aporta una informació decisiva de cara a iniciar un tractament farmacològic i a abordar la necessitat d'un control antihipertensiu amb més rigorós, independentment si és una hipertensió clínica aïllada o no. Per tant, cal valorar la presència de LOD en l'avaluació inicial de tots els pacients hipertensos. I, atès que les LOD tenen una prevalença alta en tots dos grups (35.3% en pacients amb hipertensió clínica aïllada vs 40.3% en pacients amb HTA confirmada,  $p= 0.460$ ), és necessari avaluar aquests pacients amb el rigor necessari. En particular, cal insistir en l'examen del fons de l'ull per identificar pacients amb alt risc cardiovascular, ja que la presència de retinopatia hipertensiva és alta en tots dos grups (8.2% vs 14%, respectivament).

La similitud de LOD entre els pacients amb HTA sostinguda i aquells amb hipertensió clínica aïllada pot ser atribuïda al fet que aquesta segona entitat pot no ser tan benigna com es considerava fins ara. A més a més, la definició d'hipertensió clínica aïllada, amb AMPA amb els punts de tall actuals, pot no situar adequadament aquests pacients com a hipertensos amb menor risc

cardiovascular (142,143). És per aquesta raó que alguns autors han criticat aquests punts de tall i proposen que s'adoptin valors de normalitat d'AMPA per sota de 135/85 mm Hg, i més propers als proposats per l'OMS de 125/80 mmHg.

Respecte a l'AMPA i a la MAPA, es pot afirmar que totes dues tècniques són útils en el monitoratge de la HTA en pacients amb hipertensió clínica aïllada o altres formes HTA (144). Més encara: aquestes dues tècniques permeten el diagnòstic més acurat que les mesures de PA convencional i possibiliten identificar els pacients amb hipertensió clínica aïllada o HTA emmascarada. Malgrat tot, l'AMPA encara no és una tècnica que estigui validada per al diagnòstic d'hipertensió clínica aïllada i el *gold standard* continua essent la MAPA (145). En aquest sentit, l'HOMED-BP (Hypertension Objective treatment based on Measurement by Electrical Devices of Blood Pressure) determinarà quin serà el llindar de PA obtinguda per AMPA a partir del qual iniciar un tractament farmacològic. En aquest aspecte, doncs, aportarà dades valuoses que permetran saber si cal o no rebaixar els valors definitoris d'AMPA. Mentre esperem que dades prospectives ofereixin noves evidències, les mesures convencionals preses en les consultes continuen essent l'estàndard per avaluar la PA (146).

Una vegada hem diagnosticat un pacient d'hipertensió clínica aïllada, pot sorgir el dubte de quina és l'estratègia terapèutica que cal seguir. En aquest sentit, encara no hi ha evidència suficient per usar medicació hipotensora en pacients

amb hipertensió clínica aïllada en absència de comorbiditat o LOD associades (147,148). Per la qual cosa, alguns autors proposen adoptar estratègies terapèutiques en pacients amb hipertensió clínica aïllada, basades en canvis en els estils de vida, sempre que es compleixin les premisses següents: a) que siguin estratificats en el grup de baix risc, b) que tinguin una definició correcta de la hipertensió clínica aïllada, c) que no hi hagi comorbiditat associada ni LOD, i d) que existeixi la possibilitat de monitorització (149). A més de tenir una conducta clínica intervencionista sobre els hàbits higienicodietètics, cal establir un seguiment adequat, fonamentalment durant els dos primer anys després del diagnòstic (150). Ara bé, el pronòstic de la hipertensió clínica aïllada a llarg termini és controvertit. Alguns estudis, entre els quals el nostre, han observat que s'associa a una afectació menor d'òrgans diana, i també hi ha prou dades que indiquen una incidència menor d'esdeveniments cardiovasculars respecte als hipertensos sostinguts. Així i tot, hi ha algun treball contradictori que suggereix un increment de risc per ictus (151). Aquests estudis dissenteixen respecte a d'altres grups com el de Kario et al que mostren que la incidència d'ictus fou similar en individus normotensos i pacients amb hipertensió clínica aïllada (152). Altres dades d'estudis longitudinals amb seguiments de 10 anys, publicats en els darrers anys (153-155), conclouen que el risc cardiovascular és similar entre la hipertensió clínica aïllada i la normotensió mantinguda. Malgrat que no s'observen diferències significatives, la tendència és que el nombre d'esdeveniments cardiovasculars són més grans en els pacients amb hipertensió clínica aïllada en relació amb els normotensos. Així, la taxa d'esdeveniments per 100 pacients-any en subjectes amb normotensió,

hipertensió clínica aïllada i HTA sostinguda fou 0.38, 0.44 i 1.58, respectivament, en un estudi publicat el febrer de 2008 (156). Els pacients amb hipertensió clínica aïllada se situarien en un estadi intermig tant en les troballes físiques, com en els factors predictius de morbiditat entre els hipertensos i els normotensos (157).

A manera de resum, es podria indicar que, a pesar que els pacients amb hipertensió clínica aïllada tenen més proporció de LOD i més mortalitat cardiovascular en nombres absoluts, l'evidència sostreta d'un metanàlisi recent indica que la incidència d'esdeveniments cardiovasculars no és significativament diferent entre els pacients amb hipertensió de bata blanca i els normotensos reals (158).

En la pràctica, en aquells individus als quals es detecta de manera persistent PA altes a nivell ambulatori, cal que s'avaluïn per tal de detectar la presència de LOD i determinar si és una hipertensió clínica aïllada o no. Aquests dos paràmetres són essencials per prendre decisions clíniques. D'una banda, el diagnòstic de la hipertensió clínica aïllada ens indica que cal iniciar recomanacions higienicodietètiques i que és necessari fer un seguiment periòdic del malalt (ja que sembla que és una transició a HTA establerta [159,160]). De l'altra, l'estudi de LOD cal realitzar-lo amb els mètodes més accessibles i eficients, atès que la mera presència de LOD fa que sigui estrictament necessari iniciar un tractament antihipertensiu —independentment del tipus d'hipertensió de què es tracti (145).

## Capítol II

Del total de pacients als quals es va detectar la PA alta en una exploració física realitzada en el context d'un estudi epidemiològic, i que no tenien el diagnòstic d'HTA ni tampoc prenen cap hipotensor, un 44.4% eren hipertensos al cap de sis anys. El bon control de la HTA en aquests pacients havia passat del 27.9%, a l'inici de l'estudi, al 50%, al final. Una de les dades més remarcables és que, si els metges de primària fan el seguiment d'aquests valors elevats, una mesura casual de PA pot millorar el control de la HTA.

La incidència de la HTA en els estudis de seguiment s'ha vist que incrementava amb l'edat, el sexe masculí, l'IMC, la colesterolèmia, la uricèmia, la freqüència cardíaca i les PA sistòliques i diastòliques més elevades a l'inici. A més a més, gairebé la meitat dels pacients que se segueixen, per sobre dels 65 anys, són hipertensos (161,162). Altres estudis troben que el pes pot ser un factor determinant per desenvolupar HTA (163,164). Autors com Skarfors, en canvi, consideren que el nivell de PA del començament és un predictor decisiu per al desenvolupament de HTA (165). De fet, en el nostre treball, entre el grup d'hipertensos confirmats i els no confirmats l'única variable que va aconseguir significació estadística fou la PA sistòlica i la diastòlica en l'examen del 1995, les quals eren més altes en els hipertensos confirmats respecte als no confirmats en l'examen de salut. En aquest punt, un estudi argentí va mostrar

que, en els pacients amb PA normal alta, el risc relatiu de desenvolupar HTA era el triple respecte als individus amb PA òptima (166).

També vàrem trobar que la PA diastòlica era més fàcil de controlar que la sistòlica. Aquest fet, el control més difícil de la PA sistòlica en l'evolució de la PA al llarg del temps, està ja ben referenciat en la literatura (167). L'edat mitjana dels participants en el nostre estudi fou de 60 anys. És conegut que la PA sistòlica incrementa més ràpid que la PA diastòlica en subjectes per sobre dels 50 anys. Aquest fenomen, juntament amb l'efecte diferent que fan els fàrmacs sobre la PA sistòlica i la PA diastòlica, és probablement l'origen del control deficient de la PA sistòlica (168,169).

D'altra banda, hi ha una considerable variabilitat entre poblacions respecte a la prevalença i el control de la HTA, en part a causa del rang d'edat inclosa en cada estudi. No obstant això, la prevalença dels hipertensos és similar a la d'altres estudis (7,11).

Les nostres dades indiquen una proporció de control probablement més alta respecte als resultats dels principals estudis publicats en els darrers 6 anys, en els quals se situaria entorn del 35%. Aquest bon control podria atribuir-se, en part, al fet que eren participants d'un estudi i que, per tant, reberen un seguiment més estret pels seus metges de família. En aquest estudi, el 74.3% dels pacients eren seguits de manera exclusiva per metges de família. Probablement, el fet que, després de l'examen de salut, es comunicés

individualment per carta les troballes anormals de l'examen, on s'aconsellava que es possessin en contacte amb el seu metge hauria ajudat a aquest bon control. El més important, però, és que el control de la HTA millora. Aquesta millora indica que els esforços en el cribratge són importants i contribueixen a un control de la HTA més satisfactori (170). A desgrat que es dubta sobre l'actual nivell real de control en la comunitat, hi ha un acord general en el fet que la prevalença de HTA s'incrementarà en les societats industrials (9). Els principals factors relacionats amb aquest fenomen són l'herència, el baix pes en el moment de nàixer per l'edat gestacional, el sobrepès en adolescents, la manca d'activitat física i l'excés de sal o el consum d'alcohol (100). L'acurada detecció i la prevenció primària són, com hem comentat, crucials a escala poblacional per lluitar contra el problema de la HTA, ja que les modificacions primerenques en els estils de vida i les teràpies farmacològiques són efectives (64). El cribratge, la valoració i el tractament són habitualment organitzats pels equips d'Atenció Primària en els quals recau el control dels factors de risc i, en conseqüència, el pes de la prevenció de les malalties cardiovasculars (71). Ara bé, encara que el marc idoni per la detecció dels hipertensos és l'Atenció Primària, generalitzant la presa de la PA en les visites per qualsevol motiu als serveis de salut, cada cop més s'apunten, en la darrera dècada, altres llocs apropiats per a la detecció de nous hipertensos com ara les oficines de farmàcia, els centres socials de la tercera edat i els serveis de medicina d'empresa (171-173).



La diabetis fou l'únic factor independentment relacionat amb un millor control de la HTA. Aquest fet és degut a un maneig més intensiu dels pacients diabètics a nivell poblacional, ja que sabem que aquesta malaltia augmenta el risc cardiovascular (174).

L'infradiagnòstic i la manca de control de la HTA són els obstacles que impedeixen aconseguir una efectiva reducció del risc cardiovascular a la comunitat (73, 64,72-74).

L'estudi té una base poblacional forta que permet extrapolar els resultats a altres comunitats i proporciona un coneixement sòlid per a la planificació pública sanitària, si bé la definició de HTA confirmada hagués pogut obtenir-se amb MAPA, ja que permetria una precisió i una reproducibilitat de les mesures de PA i eliminaria errors d'observador, biaix, HTA de bata blanca i efectes de bata blanca (175). No obstant això, aquesta precisió diagnòstica estava fora de l'objectiu d'aquest estudi, de manera que es va deixar a judici del clínic. Tampoc no fou l'objectiu d'aquest estudi analitzar la relació de les LOD o altres FRCV addicionals. I, per últim, no es va dissenyar cap protocol que homogeneïtzés el tractament d'aquests pacients, per la qual cosa no es poden treure conclusions sobre la influència dels diferents règims antihipertensius sobre el control de la PA. El diagnòstic clínic i el control de la HTA s'obtingueren mitjançant la històrica clínica, fet que pot introduir alguna variabilitat en les mesures de PA, per bé que els clínics van seguir estrictament les recomanacions de les guies clíniques. Les xifres de control són elevades,

però, la proporció de pacients coneixedors de la condició d'hipertensos, el tractament i el control de la PA ha millorat substancialment a l'Estat espanyol i a altres regions en els últims 10 anys (20, 176). En la majoria dels casos, més de 3 valors estaven disponibles en les històries clíniques, tot afegint fiabilitat al diagnòstic i al resultats del control. La prevalença basal amb una sèrie de 2 mesures sobre una única vegada o tractament o previ diagnòstic fou del 41.5% (726/1748). La HTA va ser confirmada per registres clínics en 392 de 726 participants. La resta, 334, desconeixia el seu status d'hipertensos i, encara que alguns poden ser hipertensos de bata blanca, el percentatge, atenent a estudis espanyols recents seria baix (124). Aquest petit error segurament fou mínim, atenent al fet que es van utilitzar dades clíniques acumulatives durant 6 anys per confirmar el diagnòstic d'HTA.

Les implicacions en salut pública inclouen la necessitat de millorar els esforços del cribatge a nivell poblacional, per tal d'identificar de forma precoç la HTA i confirmar el diagnòstic. Els metges poden modificar/intensificar el tractament en resposta a mesures repetides de PA en la consulta per sobre dels valors recomanats.

El fet que pràcticament la meitat dels subjectes amb PA sistòlica i/o diastòlica per sobre dels límits normals es confirmin hipertensos, mitjançant procediments clínics estàndards en els següents 6 anys, és una troballa important per als planificadors públics de salut. L'evidència de trobar una mesura ocasional de PA alta no pot menystenir-se, atès el seu valor predictiu alt de futura morbiditat

cardiovascular (177). Caldrà un seguiment per confirmar el diagnòstic d'HTA, encara que l'eficiència d'aquestes activitats rarament ha estat analitzada en termes de proporció de detecció. És ben conegut que un valor de pressió en una mesura casual, tot i que sigui amb nivells per sota dels diagnòstics HTA, augmenta la probabilitat de desenvolupar una HTA futura (177).

### Capítol III

La informació sobre LOD aportada pel fons d'ull permet una més acurada estratificació del risc cardiovascular ja que fa possible canviar de grup de risc en aproximadament un 10% dels pacients hipertensos. Les lesions avançades del fons d'ull (exudats i hemorràgies) són detectades entorn del 11% dels hipertensos de nou diagnòstic. Aquest estudi és el primer que avalua la utilitat de la retinografia en l'estratificació dels hipertensos de nou diagnòstic d'acord amb les principals guies internacionals vigents.

El risc de retinopatia avançada va associar-se al sexe (dones, OR=3.17,  $p=0.008$ ), al pes (sobrepès inferior a obesitat, OR=0.30,  $p=0.03$ ) i, per bé que de manera estadísticament marginal, als nivells d'HTA (grau 1: vs. grau 2, OR=0.46,  $p=0.08$ ). Altres variables, com ara l'activitat física, la microalbuminúria i la HVE, no s'associaren a un increment de risc de retinopatia avançada. S'han descrit diferents mecanismes fisiopatològics per la retinopatia avançada i la microalbuminúria. La retinopatia avançada sembla que es relaciona amb elevacions importants i transitòries de la PA (178), mentre que la microalbuminúria es correlaciona millor amb HTA sostinguda (179). La baixa incidència de microalbuminúria detectada (només un 2.4%) també ha pogut influir en els resultats.

Les lesions avançades del fons d'ull trobades en aquest estudi coincideixen amb els valors obtinguts en altres estudis (7%-9.9%) (46). Aquestes lesions avançades són considerades un equivalent de malaltia cardiovascular i són indicadores de tractament mandatari (47). D'altra banda, alguns estudis recents corroboren les guies d'HTA respecte a la significació pronòstica dels signes de retinopatia. La informació de la retinografia sembla que és independent de, i qualitativament diferent de, la mesura de la PA o els nivells lipídics, ja que la presència de signes de retinopatia indica una susceptibilitat més gran i l'inici de malaltia vascular sistèmica preclínica. En particular, sembla que, en els individus amb signes explícits de retinopatia hipertensiva (per exemple: hemorràgies retinianes, microaneurismes, i exudats tous), cal monitoritzar estretament el seu risc cardiovascular. Aquests casos es podrien beneficiar d'investigacions posteriors (com per exemple l'ecocardiografia) si està clínicament indicada (180). A més a més, diversos signes de retinopatia prediuen el risc d'ictus, d'insuficiència cardíaca congestiva i de mortalitat cardiovascular, independentment de la PA i altres factors de risc (181).

Les guies internacionals (el JNC VII, 2003; la SEH-SEC,2007 i l'OMS-SIH, 2003) continuen recomanant l'exploració del fons d'ull per tal d'establir el risc cardiovascular i global del pacient hipertens. Malgrat aquestes recomanacions, la pràctica d'un fons d'ull és feixuga ja que requereix temps i unes condicions de llum i espai molt difícils d'assolir en les consultes de primària. I, per tant, habitualment s'acaba no realitzant (48). La retinografia s'obté mitjançant un utilitatge que, entre altres, està format per una càmera fotogràfica que permet

fotografiar el fons de l'ull i veure si els vasos de la retina s'han vist afectats per l'excés de pressió (182, 49). És una tècnica no invasiva, accessible, no excessivament cara, que pot ser realitzada pel personal sanitari amb un entrenament mínim. A més a més, la tècnica no midriàtica no requereix de fàrmacs que, si bé permetrien una visió millor del fons d'ull, tenen desavantatges, atès que potencialment poden provocar efectes secundaris, desconfort per al pacient i atès que reclamen més temps per a la seva realització. En darrer terme, és una pràctica indolora que es pot realitzar en pocs minuts. Encara que la seva efectivitat en HTA no ha estat establerta, el fet que sigui un mètode efectiu per al cribratge de retinopatia diabètica fa pensar que també ho podria ser per a la HTA (183). L'experiència dels centres d'Atenció Primària de Girona on es disposa de retinògrafs per fer aquest cribratge ens fa pensar que podria utilitzar-se de manera sistemàtica en pacients hipertensos, sense representar un cost afegit excessivament alt.

Aquest estudi demostra clarament que l'examen del fons d'ull permet classificar els pacients en un grup de risc més apropiat. Si s'utilitza la guia de l'OMS, i si s'hi afegeixen les dades obtingudes amb retinografia, s'incrementa el risc més alt en un 8%. Quan s'usa la guia europea, gairebé un 10% canvia a la categoria de molt alt risc. Però, tal volta, la conseqüència més important és les implicacions clíniques que comporten aquests resultats. Dels 250 pacients inclosos, 17 pacients, segons la guia de l'OMS, i 21, segons la guia europea, s'haguessin deixat de tractar farmacològicament, si no s'hagués avaluat el fons de l'ull.

L'estudi té certes limitacions. Encara que s'han obtingut bons resultats en la reproductibilitat en estudis entre i intra observadors (184), les lectures de la retinografia han estat fetes per un sol observador; per tant, pot haver-hi una interpretació molt subjectiva. En aquest sentit, els nous sistemes computeritzats que permeten obtenir les relacions artèria-vena i que probablement en un futur no llunyà avaluarà també les lesions per hipertensió, eliminaran la subjectivitat de la interpretació de les imatges (185-187). En segon lloc, l'exclusió dels diabètics (per evitar confondre les lesions de la retina per hipertensió amb lesions per diabetis), de segur que han influït en els resultats. Malgrat això, la mera presència de diabetis confereix al pacient un risc alt, fent que la retinografia no sigui gaire útil en l'estratificació d'aquest grup, tot i que evidentment sí que en resulta de cara a detectar les complicacions típiques de la malaltia, com són la retinopatia proliferativa (26). I, finalment, atès que aquest estudi ha estat fet en centres d'Atenció Primària, i no és un estudi poblacional, no és clar que pugui generalitzar-se a altres poblacions. Amb tot, cal recordar que, els centres d'Atenció Primària públics, en les poblacions estudiades, principalment àrees semiurbanes, acostumen a ser els de referència per a la majoria de la població.

En un futur, les dades de l'estudi VAMPAHICA (Validació de l'automesura de la pressió arterial en hipertensió clínica aïllada) permetran comparar l'evolució de les lesions del fons d'ull (retinopatia avançada i quocient artèria-vena) i la resta de signes de LOD, així com també possibilitaran confrontar l'evolució d'aquestes lesions amb morbiditat cardiovascular i renal (188). Així doncs,

si es confirmen els resultats esperats, aquestes recerques proporcionaran evidències de la utilitat de la retinografia amb variables dures. De fet, alguns estudis recents ja relacionen la detecció de lesions severes en el fons d'ull amb un risc de morbiditat i mortalitat elevat (especialment amb ictus) (189).

La classificació del risc alt en l'avaluació inicial del diagnòstic d'HTA és influenciada per les LOD (190) i, per tant, l'avaluació de les lesions en el fons d'ull és indispensable. També és cert que, si s'haguessin utilitzat altres tests que avaluessin LOD i que tenen una sensibilitat i una especificitat més elevades, probablement la utilitat de la retinografia hagués estat inferior. Per exemple, si s'hagués utilitzat l'ecocardiografia per detectar HVE (més efectiva que l'ECG) o, si s'hagués avaluat la gruixària de la íntima-mitja carotídea amb ultrasonografia, el rendiment de la retinografia probablement hagués estat inferior (191). No obstant això, l'elevat cost d'aquestes tècniques fa que, de moment, no estiguin a l'abast dels Centres d'Atenció Primària. En canvi, com s'ha comentat abans, sí que ho és la retinografia, ja que s'usa d'habitud per al cribatge de la retinopatia diabètica. En tot cas, les nostres troballes indiquen que, en absència de tècniques més sensibles (i també més cares), un diagnòstic que no inclogui el fons d'ull és massa limitat per classificar el risc cardiovascular d'una manera correcta. Aquest estudi apunta, en definitiva, que la retinografia podria ser una alternativa al fons d'ull en l'avaluació inicial dels pacients hipertensos.



## CONCLUSIONS

## 6. CONCLUSIONS

### Capítol I

La proporció d'hipertensos amb hipertensió clínica aïllada identificats a l'Atenció Primària amb AMPA representa pràcticament la meitat dels casos.

a) Les LOD són similars en pacients amb HTA sostinguda i en pacients amb hipertensió clínica aïllada, encara que els resultats haguessin pogut ser diferents si s'haguessin utilitzat tècniques més sensibles en la detecció de LOD.

b) A mesura que es van disminuint els punts de tall definitoris d'hipertensió clínica aïllada, les LOD també disminueixen.

## Capítol II

Gairebé en la meitat dels participants amb una PA alta sense història d'HTA que participaren en un estudi epidemiològic, se'ls va confirmar el diagnòstic d'HTA durant els sis anys següents a aquell examen. El control de la HTA pràcticament es va duplicar entre els casos diagnosticats correctament al final de l'estudi.

- a) Els participants diabètics tenien marginalment un millor control de la HTA respecte als no diabètics, independentment del nivell educatiu, el sexe i l'edat.
  
- b) No es varen observar diferències substancials en el maneig farmacològic entre els hipertensos amb bon i mal control, tot i que el grup mal controlat prenia més ARA II.

### Capítol III

Sobre la base de les troballes en relació amb la retinografia, sembla útil recomanar l'exploració del fons de l'ull, si és possible amb retinografia no midriàtica, en l'avaluació inicial del pacient hipertens. Aquesta informació permet al clínic detectar lesions avançades en el fons de l'ull (exudats, hemorràgies i papil·ledema) que són equivalents a malaltia cardiovascular. A més, la millor estratificació del risc cardiovascular permet guiar el tractament en la pràctica clínica.

a) La prevalença de les lesions avançades del fons d'ull és elevada en hipertensos de nou diagnòstic (1 de cada 10 pacients).

a) Gairebé la meitat dels hipertensos no tenia cap LOD, més d'un terç en tenia una sola i, un cinquè en tenia més d'una.

## **BIBLIOGRAFIA**

## 7. BIBLIOGRAFIA

1. Rodgers A, Ezzati M, Vander Hoorn S, Lopez AD, Lin RB, Murray CJ. Distribution of major health risks: Findings from the global burden of disease study. *PloS Med* 1. 2004 (1): e27.
2. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*. 2006; 367: 1747-57.
3. Israili ZH, Hernández-Hernández R, Valasco M. The future of antihypertensive treatment. *Am J Ther*. 2007; 14:121-34.
4. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA*. 2003; 289: 2363-9.
5. Wang YR, Alexander GC, Stafford RS. Outpatient hypertension treatment, treatment intensification, and control in Western Europe and the United States. *Arch Intern Med*. 2007; 22: 141-7.

6. Marín R, de la Sierra A, Armario P, Campo C, Banegas JR, Gorostidi M; Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA). Guía Española en el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión arterial 2005. Med Clin (Barc). 2005; 125: 24-34.
7. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Ruilope LM, Graciani A, Luque M, De la Cruz-Troca JJ, et al. Hypertension magnitude and management in the elderly population of Spain. J Hypertens. 2002; 20: 2157-64.
8. Basterra-Gortari FJ, Bes-Rastrollo M, Seguí-Gómez M, Forga L, Martínez JA, Martínez-González MA. Tendencias de la obesidad, diabetes mellitus, hipertensión e hipercolesterolemia en España (1997-2003). Med Clin (Barc). 2007; 129: 405-8.
9. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet. 2005; 365: 217-23.
10. Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial. Guía Española de Hipertensión Arterial 2005. Hipertensión (Madr.). 2005; 22 Supl 2: 3-8.
11. Banegas JR, Rodríguez F. El problema de la hipertensión arterial en España. Rev Clin Esp. 2002; 202: 12-5.

12. Ezzati M, Vander Hoorn S, Rodgers A, Lopez AD, Mathers CD, Murray CJ. Estimates of global and regional potential health gains from reducing multiple major risk factors. *Lancet*. 2003; 362: 271-80.

13. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Graciani A, Villar F, Herruzo R. Mortality attributable to cardiovascular risk factors in Spain. *Eur J Clin Nutr*. 2003; 57: S18-21.

14. Medrano MJ, Pastor-Barriuso R, Boix R, Del Barrio JL, Damián J, Álvarez R, et al. Riesgo coronario atribuible a los factores de riesgo cardiovascular en la población española. *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60: 1250-6.

15. Mensah GA. The global burden of hypertension: good news and bad news. *Cardiol Clin*. 2002; 20: 181-5.

16. Paul SL, Srikanth VK, Thrift AG. The large and growing burden of stroke. *Curr Drug Targets*. 2007; 8: 786-93.

17. Cooper RS. Using public health indicators to measure the success of hypertension control. *Hypertension*. 2007; 49: 773-4.

18. Instituto Nacional de Estadística (INE). Defunciones según causa de muerte 2005. Notas de prensa. Disponible en: <http://www.ine.es> [2007].



19. Redón J, Cea-Calvo L, Lozano JV, Martí-Canales JC, Llisterri JL, Aznar J, et al; PREV-ICTUS Study. Differences in blood pressure control and stroke mortality across Spain: the Prevención de Riesgo de Ictus (PREV-ICTUS) study. *Hypertension*. 2007; 49: 799-805.
  
20. Grau M, Subirana I, Elosua R, Solanas P, Ramos R, Masiá R, et al. Trends in cardiovascular risk factor prevalence (1995-2000-2005) in northeastern Spain. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007; 14: 653-9.
  
21. Lackland DT. Systemic hypertension: an endemic, epidemic, and a pandemic. *Semin Nephrol*. 2005; 25: 194-7.
  
22. López JM, Domínguez A. El coste de la prevención del riesgo cardiovascular. *Rev Esp Econ Salud*. 2002; 38-39.
  
23. Garcia del Pozo J, Ramos-Sevillano E, de Abajo FJ, Mateos-Campos R. "Utilización de antihipertensivos en España". *Rev Esp Cardiol*. 2004; 57:241-9.
  
24. Anònim. Para reducir costes en la HTA hay que identificar al paciente de riesgo con acciones más profundas. *Rev Esp Econ Salud*. 2002; 8-10.
  
25. Danser AH. Novel drugs targeting hypertension: renin inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2007; 50: 105-11.

26. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007; 25: 1105-87.

27. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2005; 45: 142-61.

28. Coca A, Bertomeu V, Dalfó A, Esmatjes E, Guillén F, Guerrero L et al. Automedida de la presión arterial. Documento de Consenso Español 2007. *Nefrología*. 2007; 27: 139-53.

29. O'Brien E. Ambulatory blood pressure monitoring in the management of hypertension. *Heart*. 2003; 89: 571-6.

30. Little P, Barnett J, Barnsley L, Marjoram J, Fitzgerald-Barron A, Mant D. Comparison of acceptability of and preferences for different methods of measuring blood pressure in primary care. *BMJ*. 2002; 325(7358): 258-9.

31. Daniel BV, Kelsberg G, Jankowski TA, Crownover B. Clinical inquiries. What is the initial work-up in the diagnosis of hypertension? *J Fam Pract.* 2005; 54: 809-12.
  
32. Grup de Treball en HTA. Hipertensió arterial per a l'Atenció Primària, 3a ed. Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària. Barcelona: Edide, 2005.
  
33. Segura J, Campo C, Ruilope LM. Chronic kidney disease and global cardiovascular risk in essential hypertension. *Minerva Med.* 2004; 95: 375-83.
  
34. Coll de Tuero G, Foguet Q, Rodríguez A, Salleras N, Saez M, Creus R. Utility of the retinography in the initial evaluation of the patient with essential arterial hypertension and without antecedents of cardiovascular disease. Poster session presented: Seventeenth European Meeting on Hypertension; 2007 June 15-19; Milan, Italy.
  
35. Coll B (Servei de Medicina Interna, Hospital Universitari Sant Joan, Reus, MD). Marcadors de lesió orgànica: índex íntima-mitjana carotídi. In: XX Jornades Catalanes sobre Hipertensió arterial. 2007. December 19-20; Barcelona, Spain.
  
36. Dawber TR. The Framingham Study. The epidemiology of atherosclerotic disease. Cambridge: Harvard University Press, 1980.

37. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordon F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol*. 2003; 56: 253-61.
38. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003; 24: 987-1003.
39. De Backer G, Ambrosioni E, Broch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. Executive summary. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2003; 24: 1601-10.
40. Brotons C, Royo-Bordonada MA, Alvarez-Sala L, Armario P, Artigao R, Conthe P, et al; Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC). Adaptación española de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular (I). *Aten Primaria*. 2004; 34: 427-32.
41. Montero Balosa MC, Morales Ortiz M, Bueno Mariscal C, Martín Cañete R. Estudio comparativo de tablas de riesgo cardiovascular. Implicaciones en el tratamiento en atención primaria. *Farmacía e atención primaria*. 2006; 4: 43-50.
42. Buitrago F, Cañón-Barroso L, Díaz-Herrera N, Cruces-Muro E, Escobar-Fernández M, Serrano-Arias JM. Comparación de las tablas REGICOR y

SCORE para la clasificación del riesgo cardiovascular y la identificación de pacientes candidatos a tratamiento hipolipemiante o antihipertensivo. *Rev Esp Cardiol.* 2007; 60: 139-47.

43. Masana L. ¿Qué tablas de riesgo cardiovascular debemos utilizar? *Rev Esp Cardiol.* 2007; 60: 690-2.

44. Whitworth JA; World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens.* 2003; 21: 1983-92.

45. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation.* 1991; 83: 356-62.

46. Van den Born BJ, Hulsman CA, Hoekstra JB, Schlingemann RO, Van Montfrans GA. Value of routine funduscopy in patients with hypertension: Systematic review. *BMJ.* 2005; 331: 73-8.

47. Wong T, Mitchell P. The eye in hypertension. *Lancet.* 2007; 369: 425-35.

48. Asnani M, Brown P, O'Connor D, Lewis T, Win S, Reid M. A clinical audit of the quality of care of hypertension in general practice. *West Indian Med J.* 2005; 54: 176-180.

49. Porta M, Grosso A, Veglio F. Hypertensive retinopathy: There's more than meets the eye. *J Hypertens.* 2005; 23: 683-96.
50. Lochner J, Rugge B, Judkins D. How effective are lifestyle changes for controlling hipertensi3n ? *J Fam Pract.* 2005; 55: 73-4.
51. McDonald KC, Blackwell JC, Meurer LN. Clinical inquiries. What lifestyle changes should we recommend for the patient with newly diagnosed hypertension? *J Fam Pract.* 2006; 55: 991-3.
52. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 2001; 344: 3-10.
53. Fit3 M, Guxens M, Corella D, S3ez G, Estruch R, de la Torre R, et al. Effect of a traditional Mediterranean diet on lipoprotein oxidation: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 2007; 167: 1195-203.
54. Serra-Majem L, Roman B, Estruch R. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review. *Nutr Rev.* 2006; 64: S27-47.
55. He FJ, MacGregor GA. Importance of salt in determining blood pressure in children: meta-analysis of controlled trials. *Hypertension.* 2006; 48: 861-9.

56. Franco V, Oparil S. Salt sensitivity, a determinant of blood pressure, cardiovascular disease and survival. *J Am Coll Nutr.* 2006; 25: 247S-255S.
57. Bhatt SP, Luqman-Arafath TK, Guleria R. Non-pharmacological management of hypertension. *Indian J Med Sci.* 2007; 61: 616-24.
58. Williams B. Recent hypertension trials: implications and controversies. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45: 813-27.
59. Sever PS, Poulter NR, Elliott WJ, Jonsson MC, Black HR, Sever PS, et al. Blood pressure reduction is not the only determinant of outcome. *Circulation.* 2006 ; 113: 2754-72.
60. Messerli FH, Williams B, Ritz E. Essential hypertension. *Lancet.* 2007; 370: 591-603.
61. Sever P. New hypertension guidelines from the National Institute for Health and Clinical Excellence and the British Hypertension Society *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2006; 7:61-3.
62. Maiques A, Villar F, Brotons C, Torcal J, Orozco D, Navarro J, et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. *Aten Primaria.* 2007;39 :S15-S26.

63. Messerli FH, Pinto L, Tang SS, Thakker KM, Cappelleri JC, Sichrovsky T, et al. Impact of systemic hypertension on the cardiovascular benefits of statin therapy--a meta-analysis. *Am J Cardiol.* 2008; 101: 319-25.

64. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure: The JNC 7 Report. *JAMA.* 2003; 289: 2560-71.

65. Wiysonge CS, Bradley H, Mayosi BM, Maroney R, Mbewu A, Opie LH, et al. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jan 24;(1):CD002003.

66. Khan N, McAlister FA. Re-examining the efficacy of beta-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *CMAJ.* 2006; 174: 1737-42.

67. Ambühl PM, Tissot AC, Fulurija A, Maurer P, Nussberger J, Sabat R, et al. A vaccine for hypertension based on virus-like particles: preclinical efficacy and phase I safety and immunogenicity. *J Hypertens.* 2007; 25: 63-72.

68. Ménard J. A vaccine for hypertension. *J Hypertens.* 2007; 25: 41-6.

69. Tissot AC, Maurer P, Nussberger J, Sabat R, Pfister T, Ignatenko S, et al. Effect of immunisation against angiotensin II with CYT006-AngQb on



ambulatory blood pressure: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase IIa study. *Lancet*. 2008; 371: 821-7.

70. Sierra A, Ruilope LM, Coca A, Luque-Otero M, (Grupo Español de Estudios Cardiovasculares). Relación entre el perfil de riesgo cardiovascular y la selección y utilización de los fármacos antihipertensivos. *Med Clin (Barc)*. 2000; 115: 41-5.

71. Trilling JS, Froom J. The urgent need to improve hypertension care. *Arch Fam Med*. 2000; 9: 794-801.

72. Erdine S, Aran SN. Current status of hypertension control around the world. *Clin Exp Hypertens*. 2004; 26: 731-8.

73. Sharma AM, Wittchen HU, Kirch W, Pittrow D, Ritz E, Goke B, et al. High prevalence and poor control of hypertension in primary care: Cross-sectional study. *J Hypertens*. 2004; 22: 479-86.

74. Oliveria SA, Lapuerta P, McCarthy BD, L'Italien GJ, Berlowitz DR, Asch SM. Physician-related barriers to the effective management of uncontrolled hypertension. *Ach Intern Med*. 2002; 162: 413-20.

75. Munger MA, Van Tassell BW, LaFleur J. Medication nonadherence: an unrecognized cardiovascular risk factor. *MedGenMed*. 2007;9:58.

76. Llisterri Caro JL, Rodríguez Roca GC, Alonso Moreno FJ, Lou Arnal S, Divisón Garrote JA, Santos Rodríguez JA, et al. Control de la presión arterial en la población hipertensa española atendida en atención primaria. Estudio PRESCAP 2002. *Med Clin (Barc)*. 2004; 122: 165-71.

77. Benítez Camps M, Pérez Zamora S, Dalfó Baqué A, Piqueras Garre MM, Losada Doval G, Vila Coll MA. Estudio DISEHTAC II: diagnóstico y seguimiento de la hipertensión arterial en Cataluña. Comparación con los datos de 1996. *Aten Primaria*. 2005; 35: 7-12.

78. Coca A. Evolución del control de la hipertensión arterial en Atención Primaria en España. Resultados del estudio Controlpres 2003. *Hipertensión*. 2005; 22: 5-14.

79. Alvarez-Sala LA, Suárez C, Mantilla T, Franch J, Ruilope LM, Banegas JR, Barrios V; Grupo PREVENCAT. Estudio PREVENCAT: control del riesgo cardiovascular en atención primaria. *Med Clin (Barc)*. 2005; 124: 406-10.

80. Perez-Fernandez R, Mariño AF, Cadarso-Suarez C, Botana MA, Tome MA, Solache I, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Galicia (Spain) and association with related diseases. *J Hum Hypertens*. 2007; 21: 366-73.

81. Martín-Baranera M, Campo C, Coca A, de la Figuera M, Marín R, Ruilope LM; en representación del Grupo de Investigadores DICOPRESS. Estratificación y grado de control del riesgo cardiovascular en la población hipertensa española. Resultados del estudio DICOPRESS. Med Clin (Barc). 2007; 129: 247-51.

82. Márquez Contreras E, de Rivas Otero B, División Garrote JA, Sobreviola Blázquez E, Luque Otero M. ¿Evaluamos y controlamos adecuadamente a los hipertensos atendidos en atención primaria? Estudio HICAP. An Med Interna. 2007; 24: 312-6.

83. Banegas JR, Segura J, Ruilope LM, Luque M, García-Robles R, Campo C, et al. Blood pressure control and physician management of hypertension in hospital hypertension units in Spain. Hypertension. 2004; 43: 1338-44.

84. Martín-Baranera M, Sánchez Ferrín P, Armario P; Geriatric HTA Study Group. Prevalencia de hipertensión arterial en ancianos ingresados en centros sociosanitarios y residencias españoles. Estudio Geriatric HTA. Med Clin (Barc). 2006; 127: 681-7.

85. Foguet Q, Martí H, Elosua R, Sala J, Masiá R, Vázquez S, et al. Hypertension confirmation and blood pressure control rates in epidemiological surveys. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2008; 15: 263-69.

86. Kim JK, Alley D, Seeman T, Karlamangla A, Crimmins E. Recent changes in cardiovascular risk factors among women and men. *J Womens Health (Larchmt)*. 2006; 15: 734-46.

87. Alvarez Alvarez B, Luque Otero M, Martell Claros N, López-Eady MD; Investigadores del estudio VAS-HTA. Alto riesgo cardiovascular por el inadecuado control de los factores de riesgo de hipertensos españoles en Atención Primaria en España. *Rev Clin Esp*. 2006; 206: 477-84.

88. Barrios V, Escobar C, Calderón A, Llisterri JL, Echarri R, Alegría E, et al. Blood pressure and lipid goal attainment in the hypertensive population in the primary care setting in Spain. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007; 9: 324-9.

89. Barrios V, Banegas JR, Ruilope LM, Rodicio JL. Evolution of blood pressure control in Spain. *J Hypertens*. 2007; 25: 1975-7.

90. Gonzalez JR, Alegria E, Aznar J, Bertomeu V, Franch J, Palma JL. Conocimiento y aplicación de las guías de práctica clínica sobre riesgo cardiovascular en las consultas generales y especializadas. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59: 801-6.

91. Garcia-Pavia P, Gonzalez J, Pastorin R, Bruna M, Raez J, Tabuenca AI, et al. Análisis de las áreas de mejora del control de la hipertensión arterial en Atención Primaria. *Rev Clin Esp*. 2006; 206: 220-4.

92. Idescat. [www.idescat.net](http://www.idescat.net). Padró municipal d'habitants 2007 (7.210.508 habitants).

93. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Llibre Blanc. Consens sobre les activitats preventives a l'edat adulta dins l'atenció primària. Barcelona, 2006.

94. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990; 335: 765-74.

95. Bakris G, Hill M, Mancia G, Steyn K, Black HR, Pickering T, et al. Achieving blood pressure goals globally: five core actions for health-care professionals. A worldwide call to action. *J Hum Hypertens*. 2008; 22: 63-70.

96. Ezzati M, Vander Hoorn S, Lawes CM, Leach R, James WP, Lopez AD, et al. Rethinking the "diseases of affluence" paradigm: global patterns of nutritional risks in relation to economic development. *PLoS Med*. 2005; 2: e133.

97. Cosín Aguilar J, Hernández Martínez A, Masramón Morell X, Arístegui Urrestarazu R, Aguilar Llopis A, et al. Sobrepeso y obesidad en pacientes con hipertensión arterial. Estudio CORONARIA. *Med Clin (Barc)*. 2007; 129: 641-5.

98. Johnson ML, Pietz K, Battleman DS, Beyth RJ. Prevalence of comorbid hypertension and dyslipidemia and associated cardiovascular disease. *Am J Manag Care*. 2004; 10: 926-32.
99. Kostis JB. The importance of managing hypertension and dyslipidemia to decrease cardiovascular disease. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2007; 21: 297-309.
100. Krzesinski JM. Epidemiology of arterial hypertension. *Rev Med Liege*. 2002; 57: 142-7.
101. MacMahon S, Alderman MH, Lindholm LH, Liu L, Sanchez RA, Seedat YK. Blood-pressure-related disease is a global health priority. *Lancet*. 2008; 371: 1480-2.
102. De la Figuera M, Dalfó A. Hipertensión arterial. En: Martín Zurro A, Cano Pérez JF (eds). *Atención Primaria. Conceptos, organización y práctica clínica*. 5ª ed. Barcelona: Elsevier España, 2003.
103. Degli Esposti L, Valpiani G. Pharmacoeconomic burden of undertreating hypertension. *Pharmacoeconomics*. 2004; 22: 907-28.
104. Fenter TC, Naslund MJ, Shah MB, Eaddy MT, Black L. The cost of treating the 10 most prevalent diseases in men 50 years of age or older. *Am J Manag Care*. 2006; 12: S90-S98.

105. Strong K, Mathers C, Leeder S, Beaglehole R. Preventing chronic diseases: how many lives can we save? *Lancet*. 2005; 366: 1578-82.
106. Lindholm LH, Mendis S. Prevention of cardiovascular disease in developing countries. *Lancet*. 2007; 370: 720-2.
107. Gaziano TA, Galea G, Reddy KS. Scaling up interventions for chronic disease prevention: the evidence. *Lancet*. 2007; 370: 1939-46.
108. World Health Organization. Prevention of cardiovascular disease. Guidelines for Assessment and Management of Cardiovascular Risk. Geneva, 2007.
109. Gaziano TA, Young CR, Fitzmaurice G, Atwood S, Gaziano JM. Laboratory-based versus non-laboratory-based method for assessment of cardiovascular disease risk: the NHANES I Follow-up Study cohort. *Lancet*. 2008; 371: 923-31.
110. Brotons Cuixart C. Mejoremos la predicción del riesgo coronario en España. *Rev Esp Cardiol*. 2003; 56: 225-7.
111. Wang TJ. New cardiovascular risk factors exist, but are they clinically useful? *Eur Heart J*. 2008; 29: 441-4.

112. Álvarez Cosmea A. Las tablas de riesgo cardiovascular: Una revisión crítica. Medifam. 2001; 11: 20-51.

113. Kovaite M, Petrulioniene Z, Ryliskyte L, Badariene J, Cypiene A, Dzenkeviciūte V, et al. Relationship of arterial wall parameters to cardiovascular risk factors and cardiovascular risk assessed by SCORE system. Medicina (Kaunas). 2007; 43: 529-41.

114. Aboyans V, Criqui MH. Can we improve cardiovascular risk prediction beyond risk equations in the physician's office? J Clin Epidemiol. 2006; 59: 547-58.

115. Corrado E, Novo S. Evaluation of C-reactive protein in primary and secondary prevention. J Investig Med. 2007; 55: 430-8.

116. Pedreira M. Enfermedad cardiovascular en la mujer ¿Existen diferencias con el hombre?. RCAP. 2006; 1: 42-54.

117. Marrugat J, Sala J, Aboal J. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en la mujer. Rev Esp Cardiol. 2006; 59: 264-74.

118. Hayes SN. Preventing cardiovascular disease in women. Am Fam Physician. 2006; 74: 1331-40.



119. Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ, Sacks FM; American Heart Association. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2006; 47: 296-308.

120. Sleight P, Pouleur H, Zannad F. Benefits, challenges, and registerability of the polypill. *Eur Heart J*. 2006; 27: 1651-6.

121. Helvaci MR, Seyhanli M. What a High Prevalence of White Coat Hypertension in Society! *Intern Med*. 2006; 45: 671-4.

122. Fisher M, Blackwell J, Saseen J. Clinical inquiries. What is the best way to identify patients with white-coat hypertension? *J Fam Pract*. 2005; 54: 549-52.

123. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Zampi I, Gattobigio R ,et al. White-coat hypertension and white-coat effect: Similarities and differences. *Am J Hypertens*. 1995; 8: 790–8.

124. Márquez Contreras E, Casado JJ, Pardo J, Vázquez I, Guevara B, Rodríguez J. Prevalencia de la hipertensión de bata blanca e hipertensión enmascarada en la población general, mediante automedicación domiciliaria de la presión arterial. *Aten Primaria*. 2006; 38: 392-8.

125. Obara T, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Metoki H, Inoue R, et al.; J-HOME Study Group. Prevalence of masked uncontrolled and treated white-coat

hypertension defined according to the average of morning and evening home blood pressure value: From the Japan Home versus Office Measurement Evaluation Study. *Blood Press Monit.* 2005; 10: 311-6.

126. Torres Jiménez JL, Martínez Pena E, Adrian N, Galicia Paredes MA, Britt MJ, Cordero Guevara J. Variaciones de la prevalencia y el perfil del paciente con fenómeno de bata blanca, según su definición con automedida de presión arterial domiciliaria (AMPA). *Aten Primaria.* 2001; 28: 234-40.

127. Vinyoles E, De la Figuera M. Características clínicas del hipertenso de bata blanca. *Med Clin (Barc)* 1995; 105: 287-91.

128. Alves LM, Nogueira MS, Godoy S, Hayashida M, Cárnio EC. Prevalence of white coat hypertension in primary health care. *Arq Bras Cardiol.* 2007; 89:28-35.

129. Karter Y, Curgunlu A, Altinişik S, Ertürk N, Vehid S, Mihmanli I, et al. Target organ damage and changes in arterial compliance in white coat hypertension. Is white coat innocent? *Blood Press.* 2003; 12: 307-13.

130. Dolan E, Stanton A, Atkins N, Den Hond E, Thijs L, McCormack P, et al. Determinants of white-coat hypertension. *Blood Pressure Monit.* 2004; 9: 307-9.

131. Den Hond E, Celis H, Vandenhoven G, O'Brien E, Staessen JA; THOP investigators. Determinants of white-coat syndrome assessed by ambulatory blood pressure or self-measured home blood pressure. *Blood Press Monit.* 2003; 8: 37-40.

132. Segre CA, Ueno RK, Warde KR, Accorsi TA, Miname MH, Chi CK, et al. White-coat hypertension and normotension in the League of Hypertension of the Hospital das Clínicas, FMUSP: prevalence, clinical and demographic characteristics. *Arq Bras Cardiol.* 2003; 80: 117-26.

133. Bjorklund K, Lind L, Vessby B, Andren B, Lithell H. Different metabolic predictors of white-coat and sustained hypertension over a 20-year follow-up period: A populationbased study of elderly men. *Circulation.* 2002; 106: 63-8.

134. Ben-Dov IZ, Mekler J, Ben-Arie L, Bursztyn M. Lack of association between body-mass index and white-coat hypertension among referred patients. *Blood Press Monit.* 2007; 12: 95-9.

135. Coll G, Beltran M, Foguet Q, Salleras N. AMPA, una revision critica. *Aten Primaria.* 2000; 25: 644-9.

136. Yarows SA, Julius S, Pickering TG. Home blood pressure monitoring. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 1251-7.

137. Pickering TG, Coats A, Mallion JM, Mancia G, Verdecchia P. Task Force V: White-coat hypertension. *Blood Press Monit.* 1999; 4: 333-41.

138. Pose-Reino A, Gonzalez-Juanatey JR, Pastor C, Mendez I, Estevez JC, Alvarez D, et al. Clinical implications of white coat hypertension. *Blood Press.* 1996; 5: 264-73.

139. Wong TY, Mitchell P. Hypertensive retinopathy. *N Engl J Med.* 2004; 351: 2310-7.

140. Cuspidi C, Meani S, Salerno M, Fusi V, Severgnini B, Valerio C, et al. Retinal microvascular changes and target organ damage in untreated essential hypertensives. *J Hypertens.* 2004; 22: 2095-102.

141. Enströml, Burtscher IM, Eskilsson J, Holm K, Holtàs S, Pennert K, et al. Organ damage in treated middle-aged hypertensives compared to normotensives: Results from a cross-sectional study in general practice. *Blood Press.* 2000; 9: 28-33.

142. Segà G, Bravi C, Cesana G, Valagussa F, Mancia G, Zanchetti A. Ambulatory and home blood pressure normality: The Pamela Study. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1994; 23: 12-5.

143. Coll de Tuero G, Foguet, Q, Rodríguez-Poncelas A, Creus R, Sanmartín M, Salleras N, et al. Valores de normalidad de la automedida de la presión arterial en relación a la presencia de lesión de órganos diana. Datos del estudio VAMPAHICA. *Med Clin (Bar)*. 2008; 130: 321-6.

144. Niiranen TJ, Kantola IM, Vesalainen R, Johansson J, Ruuska MJ. A comparison of home measurement and ambulatory monitoring of blood pressure in the adjustment of antihypertensive treatment. *Am J Hypertens*. 2006; 19: 468-74.

145. Celis H, Den Hond E, Staessen JA. Self-measurement of blood pressure at home in the management of hypertension. *Clin Med Res*. 2005; 3:19-26.

146. Aoki Y, Asayama K, Ohkubo T, Nishimura T, Kikuya M, Metoki H, et al. HOMED-BP Study Group, author. Progress report on the HOMED-BP Study: hypertension objective treatment based on measurement by electrical devices of blood pressure study. *Clin Exp Hypertens*. 2004; 26: 119-27.

147. Rao S, Liu CT, Wilder L, Stephens MB. Clinical inquiries. What is the best way to treat patients with white-coat hypertension? *J Fam Pract*. 2004; 53: 408-12.

148. Pickering TG. Should white coat hypertension be treated? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2005; 7: 550-3.

149. Angeli F, Verdecchia P, Gattobigio R, Sardone M, Reboldi G. White-coat hypertension in adults. *Blood Press Monit.* 2005; 10: 301-5.

150. Márquez Contreras E, Casado Martínez JJ, Gil Rodríguez R, Domínguez Gómez B. Hipertensión de bata blanca: actuación clínica tras su diagnóstico en Atención Primaria. *Aten Primaria.* 1999; 24: 92-5.

151. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Borgioni C, Castellani C, Sardone M, et al. The clinical significance of white-coat and masked hypertension. *Blood Press Monit.* 2007 ; 12: 387-9.

152. Kario K, Shimada K, Schwartz JE, Matsuo T, Hoshide S, Pickering TG. Silent and clinically overt stroke in older Japanese subjects with white-coat and sustained hypertension. *J Cardiol.* 2002; 39: 52-4.

153. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, Clerson P, Vaur L, Vaisse B, et al. Cardiovascular prognosis of «masked hypertension» detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA.* 2004; 291: 1342-9.

154. Fagard RH, Van Den Broeke C, De Cort P. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. *J Hum Hypertens.* 2005; 19: 801-7.

155. Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, et al. Prognosis of "masked" hypertension and "white-coat" hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring 10-year follow-up from the Ohasama study. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46: 508-15.

156. Pierdomenico SD, Lapenna D, Di Mascio R, Cuccurullo F. Short- and long-term risk of cardiovascular events in white-coat hypertension. *J Hum Hypertens.* 2008; 22: 408-14.

157. Khan TV, Khan SS, Akhondi A, Khan TW. White coat hypertension: relevance to clinical and emergency medical services personnel. *MedGenMed.* 2007; 9: 52.

158. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens.* 2007; 25: 2193-8.

159. Ugajin T, Hozawa A, Ohkubo T, Asayama K, Kikuya M, Obara T, et al. White-coat hypertension as a risk factor for the development of home hypertension: The Ohasama study. *Arch Intern Med.* 2005; 165: 1541-46.

160. Marquez Contreras E, Casado Martinez JJ, Fernandez Ortega A, Marquez Cabeza JJ. Evolución de la hipertensión de bata blanca a hipertensión sostenida. Seguimiento durante un año mediante monitorización ambulatoria de la presión arterial. *Med Clin (Barc).* 2001; 116: 251-5.

161. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in nonhypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2001; 358: 1682-6.

162. Monneau JP, André JL, Guéguen R, Deschamps JP. Evolution des chiffres tensionnels à 5 ans d'intervalle. Analyse des facteurs discriminants des futurs hypertendus. *Arch Mal Coeur*. 1982; 75: 15-19.

163. Henriksson KM, Lindblad U, Gullberg B, Agren B, Nilsson-Ehle P, Rastam L. Development of hypertension over 6 years in a birth cohort of young middleaged men: the Cardiovascular Risk Factor Study in southern Sweden (CRISS). *J Intern Med*. 2002; 252: 21-6.

164. Silja M, Vaino T, Weder AB, Hong L, Tuomisto MT, Uusitalo A. Blood pressure level and variability in the prediction of blood pressure after 5-year follow-up. *Hypertension*. 1996; 28: 725-31.

165. Skarfors ET, Lithell HO, Selinus I. Risk factors of the development of hypertension: a 10 year longitudinal study in middle-aged men. *J Hypertens*. 1991; 9: 217-23.

166. Carbajal HA, Salazar MR, Riondet B, Quaini SM, Rechifort VE, Rodrigo HF et al. Ten-year blood pressure trends in nonhypertensive inhabitants of La Plata, Argentina. *Can J Cardiol*. 1998; 14: 917-22.



167. Mancia G, Seravalle G, Grassi G. Systolic blood pressure: an underestimated cardiovascular risk factor. *J Hypertens*. 2002; 20:S1-S27.

168. Franklin SS, Gustin W, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. *Circulation*. 1997; 96: 308-15.

169. Giannattasio C, Mancia G. Arterial distensibility in humans. Modulating mechanisms, alterations in diseases and effects of treatment. *J Hypertens*. 2002; 20: 1889-99.

170. Subías PJ, García-Mata JR, Pérula LA. Efectividad de las actividades preventivas analizadas en el ámbito de centros de salud adscritos al Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS) de la semFYC. *Aten Primaria*. 2000; 25: 383-9.

171. Mehan MB, Srivastava N, Pandya H. Profile of non communicable disease risk factors in an industrial setting. *J Postgrad Med*. 2006; 52: 167-71.

172. Berjón J, Olaz F. Diagnóstico de la hipertensión arterial. *Anales Sis San Navarra*. 1998;21 (Supl. 1): 29-38.

173. Jacome JA. Actividades de atención farmacéutica en EuroPharm Forum. *BOFAC*. 2005;19: 50-1.

174. Bianchi C, Miccoli R, Penno G, Del Prato S. Primary prevention of cardiovascular disease in people with dysglycemia. *Diabetes Care*. 2008; 31: S208-14.

175. Pickering TG, Coats A, Mallion JM, Mancia G, Verdecchia P. Blood pressure monitoring. Task force V: white-coat hypertension. *Blood Press Monit*. 1999; 4: 333-41.

176. Antikainen RL, Moltchanov VA, Chukwuma C Sr, Kuulasmaa KA, Marques-Vidal PM, Sans S, et al. Trends in the prevalence, awareness, treatment and control of hypertension: the WHO MONICA Project. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006; 13: 13-29.

177. Menotti A, Lanti M, Kafatos A, Nissinen A, Dontas A, Nedeljkovic S, et al. The role of a baseline casual blood pressure measurement and of blood pressure changes in middle age in prediction of cardiovascular and all-cause mortality occurring late in life: a cross-cultural comparison among the European cohorts of the Seven Countries Study. *J Hypertens*. 2004; 22: 1683-90.

178. Hayreh SS. Classification of hypertensive fundus changes and their order of appearance. *Ophthalmologica*. 1989; 198: 247-60.

179. Palatini P, Mormino P, Santonastaso M, Mos L, Dal Follo M, Zanata G, et al. Target-organ damage in stage I hypertensive subjects with white coat and

sustained hypertension: results from the HARVEST study. *Hypertension*.1998; 31: 57-63.

180. Wong TY, McIntosh R. Hypertensive retinopathy signs as risk indicators of cardiovascular morbidity and mortality. *Br Med Bull*. 2005; 73-74: 57-70.

181. Wong TY. Fred Hollows lecture: hypertensive retinopathy - a journey from funduscopy to digital imaging. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2006; 34: 397-400.

182. Coll de Tuero G, Rodríguez Poncelas A, Faixedas Brunsoms D, Cadena Calderó A. Aplicación práctica de la retinografía en los hipertensos. *Hipertensión (Madr.)*. 2007; 24: 61-9.

183. James M, Turner DA, Broadbent DM, Vora J, Harding SP. Cost effectiveness analysis of screening for sight threatening diabetic eye disease. *BMJ*. 2000; 320: 1627-31.

184. Cuspidi C, Salerno M, Salerno DE, Meani S, Valerio C, Esposito A, et al. High prevalence of retinal vascular changes in never-treated essential hypertensives: an inter- and intra-observer reproducibility study with non-mydratic retinography. *Blood Press*. 2004; 13: 25-30.

185. Pose-Reino A, Gomez-Ulla F, Hayik B, Rodriguez-Fernandez M, Carreira-Nouche MJ, Mosquera-Gonzalez A, et al. Computerized measurement of retinal

blood vessel calibre: description, validation and use to determine the influence of ageing and hypertension. *J Hypertens.* 2005; 23: 843-50.

186. Pakter HM, Ferlin E, Fuchs SC, Maestri MK, Moraes RS, Nunes G, et al. Measuring arteriolar-to-venous ratio in retinal photography of patients with hypertension: development and application of a new semi-automated method. *Am J Hypertens.* 2005; 18: 417-21.

187. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Manolio TA, Hubbard LD, Marino EK, et al. The prevalence and risk factor of retinal microvascular abnormalities in older persons: The Cardiovascular Health Study. *Ophtalmology.* 2003; 110: 658-66.

188. Carta resposta Foguet Q, Coll-de Tuero G, Rodríguez A. Response Usefulness of optic fundus examination with retinography in initial evaluation of hypertensive patients. *Am J Hypertens.* En premsa 2008.

189. Witt N, Wong TY, Hughes AD, Chaturvedi N, Klein BE, Evans R, et al. Abnormalities of retinal microvascular structure and risk of mortality from ischemic heart disease and stroke. *Hypertension.* 2006; 47: 975-81.

190. Cuspidi C, Meani S, Salerno M, Severgnini B, Fusi V, Valerio C, et al. Cardiovascular risk stratification according to the 2003 ESH-ESC guidelines in uncomplicated patients with essential hypertension: comparison with the 1999 WHO/ISH guidelines criteria. *Blood Press.* 2004; 13: 144-51.

191. Cuspidi C, Lonati L, Macca G, Sampieri L, Fusi V, Severgnini B, et al. Cardiovascular risk stratification in hypertensive patients: impact of echocardiography and carotid ultrasonography. *J Hypertens.* 2001; 19: 375-80.