

NOVEDADES EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Sumario

CIFRAS OBJETIVO EN HTA: ¿MODIFICA EL ESTUDIO SPRINT LAS RECOMENDACIONES?

- Diseño y principales resultados
 - Variable principal
 - Población de estudio
 - Intervención
 - Resultados
- Aplicabilidad en la práctica clínica

HTA RESISTENTE ¿QUÉ FÁRMACO AÑADIR COMO 4º ANTIHIPERTENSIVO? ESTUDIO PATHWAY-2

- Diseño y principales resultados
- Aplicabilidad en la práctica clínica

En el [boletín INFAC nº 5 de 2015](#) se resumían las principales recomendaciones de la Guía de Práctica Clínica sobre Hipertensión Arterial de Osakidetza, recientemente actualizada, con respecto al tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial (HTA)¹. Con posterioridad a la elaboración de dichas recomendaciones se han publicado varios estudios importantes en HTA con posibles implicaciones en la práctica clínica, que se resumen y comentan en este boletín.

CIFRAS OBJETIVO EN HTA: ¿MODIFICA EL ESTUDIO SPRINT LAS RECOMENDACIONES?

En los últimos años las distintas Guías de Práctica Clínica (GPC) sobre HTA, incluida la de Osakidetza, han ido elevando las cifras objetivo de presión arterial (PA) en el paciente hipertenso, incluyendo al paciente diabético, tendencia probablemente influida por el estudio ACCORD, que se publicó en 2010. En este estudio, realizado en pacientes diabéticos tipo 2, no se obtuvo beneficio en la tasa de eventos cardiovasculares al disminuir la presión arterial sistólica (PAS) por debajo de 120 mm Hg.

Sorprendentemente, en agosto de 2015 se interrumpió prematuramente el estudio SPRINT^{2,3}, un ensayo clínico aleatorizado (ECA) en el que se comparaba una estrategia de terapia intensiva (con un objetivo de PAS <120 mm Hg) frente al objetivo habitual de PAS <140 mm Hg, debido a los beneficios observados en la rama de control intensivo de la PAS en la disminución de eventos cardiovasculares mortales y no mortales. Los resultados completos del estudio, publicados en noviembre de 2015, han suscitado múltiples comentarios y opiniones, y sin duda continuarán haciéndolo, ante la posibilidad de que las principales GPC puedan cambiar sus recomendaciones.

Diseño y principales resultados

El estudio SPRINT es un ECA abierto y multicéntrico, realizado con financiación pública de los National Institutes of Health estadounidenses, en el que se aleatorizaron 9.361 pacientes de alto riesgo cardiovascular (RCV) a recibir una terapia intensiva (con el fin de conseguir una PAS <120 mm Hg) o bien un tratamiento convencional (con cifras objetivo de PAS <140 mm Hg).

Variable principal: resultado combinado de infarto agudo de miocardio (IAM), síndrome coronario agudo, ictus, insuficiencia cardíaca (IC) aguda descompensada o muerte de causa cardiovascular.

«El boletín INFAC es una publicación electrónica que se distribuye gratuitamente a las y los profesionales sanitarios de la CAPV. El objetivo de este boletín es la promoción del uso racional del medicamento para obtener un mejor estado de salud de la población».

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
50 o más años de edad, PAS de 130 a 180 mm Hg, y RCV alto (p. ej. enfermedad cardiovascular clínica o subclínica, excluido el ACV; ERC con tasa de FG de 20-60 ml/min/1,73 m ² , RCV según ecuación de Framingham $\geq 15\%$ o edad ≥ 75 años)	Diabetes, historia de ACV, insuficiencia cardiaca sintomática en los últimos 6 meses o FEVI $< 35\%$, evento cardiovascular o procedimiento u hospitalización por angina inestable en últimos 3 meses, enfermedad renal terminal, enfermedad renal poliquística, proteinuria (≥ 1 g), otros: ancianos institucionalizados o con demencia, etc.

ACV: accidente cerebrovascular; ERC: enfermedad renal crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FG: filtrado glomerular; RCV: riesgo cardiovascular.

Población del estudio: media de edad de 68 años (28% mayores de 75 años), 36% mujeres; 28% con ERC, 17% con enfermedad cardiovascular (ECV) clínica y 5% subclínica, 61% con RCV $> 15\%$ y un IMC medio de 30. El 91% tenía tratamiento antihipertensivo previo (media de 1,8 fármacos). La PA media era de 139,7/78 mm Hg, un 43% estaba en tratamiento con estatinas y un 51% con aspirina.

Intervención: Los pacientes se aleatorizaron a una estrategia de intervención para conseguir cifras de PAS menores de 120 mm Hg o entre 135-139 mm Hg en la rama control. La terapia antihipertensiva se ajustó de acuerdo a la media de tres medidas de la PA llevadas a cabo con aparatos automatizados (OMRON 907) tras 5 minutos de reposo y, según los autores del estudio, en una sala sin personal sanitario presente. En cuanto al tratamiento utilizado, no se obligaba a la selección de un determinado fármaco, pero sí se recomendaba el uso preferente de fármacos con mayor evidencia en la reducción de eventos cardiovasculares: diuréticos tipo tiazida (recomendados de primera línea), diuréticos de asa (para los pacientes con ERC avanzada) y betabloqueantes (para pacientes coronarios). Entre los diuréticos se prefería el uso de clortalidona y entre los calcioantagonistas el de amlodipino.

Resultados: aunque el estudio estaba planificado para un seguimiento medio de 5 años, en el momento de la interrupción era de 3,3 años. Hubo un 5,6% de pérdidas. La PAS media alcanzada en la rama de tratamiento intensivo fue de 121,5 mm Hg, frente a 134,6 mm Hg en la rama control. El número medio de fármacos antihipertensivos utilizados fue de 2,8 y 1,8, respectivamente. La distribución relativa de las diferentes clases de antihipertensivos fue similar en ambos grupos, siendo los IECA y ARA II los más utilizados (77% en el grupo intensivo), seguidos de diuréticos (67%), calcioantagonistas (57%) y betabloqueantes (41%).

El riesgo de sufrir algún evento de los incluidos en la variable principal del estudio disminuyó con la terapia intensiva: 5,2% vs. 6,8%, con un HR de 0,75 (IC 95% 0,64-0,89); NNT 61 en 3,3 años. De los componentes individuales de la variable principal sólo disminuyeron de manera estadísticamente significativa la insuficiencia cardiaca (NNT 125) y la muerte cardiovascular (NNT 167). La mortalidad total, una de las variables secundarias, también disminuyó de manera estadísticamente significativa (3,3% vs 4,5%; HR 0,73 IC 95% 0,60-0,90; NNT 85). Ver tabla 1.

El efecto se mostró consistente en los análisis de subgrupos según edad, sexo, raza, enfermedad renal o cardiovascular previas o las cifras iniciales de PAS. Algunos subgrupos se beneficiaron más que otros de la reducción intensiva de la PA: pacientes > 75 años, pacientes sin ERC o ECV establecida, así como los pacientes con valores basales bajos de PA (tercil inferior: < 132 mm Hg).

En cuanto a las variables de resultado renales, en los pacientes con ERC al inicio del estudio no se observó que la terapia intensiva tuviera influencia en la variable combinada de enfermedad renal terminal o disminución del 50% del FG estimado ni en los componentes individuales, aunque el número de eventos fue pequeño. Sin embargo, en los pacientes sin ERC de base, en el grupo de tratamiento intensivo se observó un declive en la función renal, alcanzándose con mayor frecuencia una disminución del 30% del FG estimado, hasta un valor < 60 ml/min/1.73 m² (3,8% vs. 1,1%; HR 3,49 IC95% 2,44-5,10; NNH 37).

Globalmente, no se hallaron diferencias significativas en los efectos adversos graves entre los dos grupos de tratamiento, pero sí en los efectos adversos graves relacionados con la intervención (4,7% vs. 2,5%). El tratamiento intensivo se asoció más frecuentemente con hipotensiones severas, alteraciones electrolíticas y fallo renal agudo. También fueron más frecuentes los síncope severos, pero no las caídas. Paradójicamente, las hipotensiones ortostáticas fueron menos frecuentes en la rama de tratamiento intensivo.

No se han publicado de momento los efectos en la función cognitiva (SPRINT-MIND).

Tabla1: Resultados del estudio SPRINT

Variable de resultado	NNT (3,3 años)
Variable principal: combinado de eventos cardiovasculares	61 (39-153)
Mortalidad por todas las causas	85 (51-258)
Efectos adversos	NNH (3,3 años)
Efectos adversos graves relacionados con la intervención	45 (34-70)
Síncope	94 (57-259)
Hipotensión	72 (49-135)
Trastornos electrolíticos	98 (57-324)
Fallo renal agudo	56 (39-94)
Progresión de la ERC (en pacientes sin ERC de base)	37 (29-51)

NNT: número necesario de pacientes a tratar para evitar un evento; NNH: número necesario de pacientes a tratar para provocar un efecto adverso.

Aplicabilidad en la práctica clínica⁴⁻⁹

Los resultados del ensayo SPRINT son importantes debido a que por primera vez se ha demostrado, en un grupo de alto riesgo, el beneficio en términos de morbimortalidad de disminuir el objetivo de PAS por debajo de la cifra estándar de 140 mm Hg, si bien las diferencias del riesgo absoluto son pequeñas (1,6% en la variable principal). El ensayo tiene algunas limitaciones, como no haber sido ciego o haber sido interrumpido prematuramente, lo cual puede haber sobrestimado el beneficio del tratamiento intensivo y subestimado los efectos adversos a largo plazo. De cualquier manera, la mayor limitación del ensayo está relacionada con su aplicabilidad a la práctica clínica habitual, debido a diferentes razones:

En primer lugar, considerando la **población incluida en el ensayo**, estos resultados sólo serían aplicables, en principio, a una parte de la población de hipertensos. Se ha estimado que en EEUU el 20% de los hipertensos cumplirían los criterios de inclusión del SPRINT⁸. Así, los pacientes con ictus o accidente isquémico transitorio previo o IC con disfunción sistólica deberían ser tratados según los objetivos habituales. También queda por establecer la relación beneficio/riesgo de un tratamiento más agresivo de la HTA en pacientes de bajo RCV. Por otra parte, aunque también se ha demostrado beneficio en los mayores de 75 años, los resultados no serían aplicables a los mayores con fragilidad.

En cuanto a los pacientes diabéticos, se debate sobre si estos resultados contradicen los resultados del ensayo ACCORD, ya que en este último estudio no se consiguió demostrar el beneficio de un tratamiento antihipertensivo más intensivo. Sin embargo, debido al bajo número de eventos, algunos autores sostienen que el estudio ACCORD podría no haber tenido la potencia suficiente para detectar diferencias significativas, por lo que no se puede descartar un beneficio también en esta población. En cualquier caso, el estudio SPRINT no responde a esta pregunta, al haberse excluido a los pacientes diabéticos de la población del estudio.

A favor de disminuir las cifras objetivo en HTA también se ha publicado recientemente un metaanálisis¹⁰ de 123 ECA, que incorpora los datos del estudio SPRINT, en el que se observa que por cada 10 mm Hg de reducción de la PAS se obtiene una reducción significativa de los eventos cardiovasculares, así como de la mortalidad total. El efecto es independiente de las comorbilidades (incluidos los subgrupos de diabéticos, ictus previo, etc.) y de los niveles de PAS basales, concluyendo los autores que estos datos apoyarían las recomendaciones de disminuir las cifras objetivo de PAS por debajo de 130 mm Hg. Otros dos metaanálisis^{11,12} recientes también muestran el beneficio de disminuir la PAS de manera más intensiva en la reducción de eventos cardiovasculares, pero no en la mortalidad total.

Por otro lado, el beneficio del tratamiento intensivo en el estudio SPRINT tiene un coste en **efectos adversos** (entre ellos, el riesgo de fallo renal agudo y alteraciones electrolíticas) que debería tenerse en cuenta (NNH 45 para un efecto adverso grave). Además, los efectos adversos a largo plazo sobre la función renal no están claros y no se han publicado todavía los efectos sobre la función cognitiva.

Se debe considerar también que un **tratamiento más agresivo implica un mayor uso de fármacos**, con mayor riesgo de polifarmacia, de efectos adversos y de interacciones, mayor necesidad de monitorización y aumento de los costes. En este sentido se deben tener en cuenta varias cuestiones:

- la mayor parte de los pacientes incluidos en el SPRINT tenían controlada la HTA de base, por lo que es probable que los efectos adversos notificados en el ensayo estén infraestimados. En la práctica clínica es habitual necesitar mayor número de antihipertensivos que los utilizados en el estudio.
- en aproximadamente la mitad de la población del grupo de tratamiento intensivo no se consiguieron cifras de PAS <120 mm Hg (ya que la cifra media alcanzada fue 121 mm Hg), por lo que en la práctica real (sin tantos controles de seguimiento y monitorización de la adherencia al tratamiento) quizá este objetivo sea difícil de conseguir, obligando a utilizar mayor número de fármacos, con el consiguiente aumento de efectos adversos y de costes.

Por otra parte, el estudio no da información sobre los riesgos de disminuir demasiado la presión arterial diastólica (PAD) y algunos estudios sugieren que disminuir la PAD por debajo de 60-70 mm Hg podría aumentar el riesgo de eventos coronarios (existencia de curva J en discusión). En el estudio SPRINT la PAD media no bajó de 65 mm Hg⁹.

Otra consideración importante a la hora de aplicar esta estrategia en nuestro medio sería la **forma de medir la PA**. En el ensayo SPRINT la PA se medía de forma estandarizada con aparatos electrónicos, tras reposo de 5 minutos, en ausencia de personal sanitario, y las decisiones de tratamiento se basaban en una media de tres mediciones. Esto podría dar lugar a valores entre 5 y 10 mm Hg menores sobre la medida que se realiza habitualmente en la consulta médica, en la que una gran parte de las tomas de PA se hacen en condiciones que la pueden sobreestimar. Las mediciones realizadas con aparato automático y con el paciente solo en consulta se corresponden con la medida de la PA diurna mediante la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) y con los valores de PA que proporciona la automedida de la presión arterial (AMPA)¹³⁻¹⁵. En cualquier caso, la aplicación de los objetivos de PAS del SPRINT, sin observar las mismas condiciones que se aplicaron en el estudio para la medida de la PA, podría llevar a un importante sobretratamiento, con el consiguiente aumento de efectos adversos⁶⁻⁹.

Conclusión: Los resultados del estudio SPRINT no implican abandonar inmediatamente los estándares actuales de objetivo de PA, y su extrapolación al tratamiento de la población general de hipertensos deberá hacerse con precaución. Siempre teniendo en cuenta las preferencias del paciente, podría ser razonable intentar objetivos de PAS más agresivos (de 120 a 125 mm Hg en condiciones de medición de la PA similares a las del ECA), en pacientes de alto riesgo cardiovascular sin alto grado de comorbilidad, que cumplan los criterios de inclusión del ensayo SPRINT, que consigan este control de la PA con un máximo de tres antihipertensivos y que toleren bien el tratamiento (para lo cual es imprescindible un seguimiento estrecho del paciente, clínico y analítico).

HTA RESISTENTE: ¿QUÉ FÁRMACO AÑADIR COMO 4º ANTIHIPERTENSIVO?

Se define como HTA resistente a la ausencia de un buen control en las medidas de PA clínica (< 140/90 mm Hg) a pesar de que el paciente sigue un tratamiento con al menos tres fármacos (a las dosis adecuadas), uno de los cuales es un diurético, y descartadas la HTA clínica aislada (HTA de bata blanca) y la falta de adherencia.

Dependiendo de la población examinada y del nivel de cribado, la prevalencia de la HTA resistente se sitúa en un 5-30% de la población total de hipertensos, y se estima que probablemente la prevalencia real sean cifras <10%. La HTA resistente se asocia a un alto RCV y renal¹⁶.

Hay que tener en cuenta que la baja adherencia al tratamiento y la HTA clínica aislada pueden manifestarse como una resistencia aparente al tratamiento, por lo que son aspectos que deben ser descartados, así como posibles causas secundarias de HTA, que pueden requerir de la derivación a la Atención Especializada¹⁷.

Hasta el momento, no había evidencias de buena calidad sobre qué fármaco añadir al tratamiento antihipertensivo en caso de mal control de la PA. Las principales opciones eran añadir/aumentar la dosis del diurético o añadir otros fármacos como betabloqueantes, alfabloqueantes o espironolactona¹⁶⁻¹⁸, con una cierta preferencia por esta última basada en evidencias de calidad débil¹⁷.

En 2015 se publicó el estudio PATHWAY-2¹⁹, que tenía como objetivo determinar cuál de los siguientes fármacos, espironolactona, doxazosina o bisoprolol, consigue la mayor reducción en las cifras de PAS cuando se añaden al tratamiento antihipertensivo habitual.

Diseño y principales resultados

Se trata de un ECA cruzado y doble ciego de 12 meses de duración, patrocinado por la British Heart Foundation y el National Institute for Health Research, en el que participaron pacientes de 18-79 años, con PAS ≥ 140 mm Hg (o ≥ 135 mm Hg en diabéticos) y PAS domiciliaria ≥ 130 mm Hg, a pesar de llevar al menos 3 meses de tratamiento y mantener una buena adherencia, con las dosis máximas toleradas de tres fármacos que debían ser un IECA o ARA II, un calcioantagonista y un diurético.

Se aleatorizaron 335 pacientes (media de edad de 61,4 años; 31% mujeres; peso medio 93,5 kg; PAS basal 147,6 mm Hg y PAD basal 84,2 mm Hg) a recibir ciclos consecutivos de tratamiento con espironolactona 25-50 mg, doxazosina de liberación modificada 4-8 mg, bisoprolol 5-10 mg y placebo, completando 230 pacientes todos los ciclos de tratamiento. Entre los criterios de exclusión se encontraban la HTA secundaria, la ERC avanzada (FG < 45 ml/min/1,73 m²) y alteraciones en las concentraciones plasmáticas de potasio en dos medidas sucesivas durante el screening.

Los ciclos de tratamiento se iniciaban durante 6 semanas a la dosis más baja, seguida por otras 6 semanas con el doble de dosis, sin periodo de lavado entre los ciclos.

La variable de resultado principal del estudio fue la reducción de la PAS media ambulatoria, que fue mayor para espironolactona que para el resto de los tratamientos: frente a placebo (-8,70 mm Hg [IC95% -9,72 a -7,69]), frente a doxazosina (-4,03 mm Hg [IC95% -5,04 a -3,02]) y frente a bisoprolol (-4,48 mm Hg [IC95% -5,50 a -3,46]). Se consiguió el control de la PA en el 58% de los pacientes en tratamiento con espironolactona frente al 41,5% de los tratados con doxazosina, 43,3% con bisoprolol y 23,9% con placebo. Todos los tratamientos fueron bien tolerados, con tasas similares de eventos adversos, sin un aumento de los abandonos en la rama de espironolactona debido a insuficiencia renal, hiperpotasemia o ginecomastia. En el 2% de los pacientes tratados con espironolactona se alcanzaron en una ocasión niveles de potasio sérico > 6 mmol/L.

Aplicabilidad en la práctica clínica

El estudio PATHWAY-2 es el primer ECA que compara directamente distintos fármacos como 4º escalón en el tratamiento de la HTA resistente, mostrando una clara superioridad de la espironolactona para conseguir mayores reducciones de la PA. Tiene como principales limitaciones su corta duración, la ausencia de periodo de lavado y que no mide variables de resultados de morbimortalidad, por lo que no es posible conocer si a largo plazo se mantendrían estas diferencias en las cifras de PA obtenidas y si dichas diferencias se traducirían en beneficios en morbimortalidad. Los resultados, además, no serían aplicables a pacientes con ERC avanzada²⁰.

Por otra parte, faltarían datos sobre la seguridad a largo plazo de la espironolactona. Además de la ginecomastia, que puede ocurrir en aproximadamente el 6% de los hombres tratados, a largo plazo podría darse una mayor incidencia de alteraciones electrolíticas y fallo renal. Es importante monitorizar los niveles de potasio y la función renal, sobre todo en estos pacientes, que en su mayoría están tratados previamente con un IECA o ARA II.

Otra cuestión que plantean algunos autores es si la clortalidona o la indapamida, que tienen mayor potencia antihipertensiva, podrían ser más apropiadas que la hidroclorotiazida para conseguir mayores reducciones de la PA, por lo que se podría considerar el cambio de diurético antes de añadir el antialdosterónico^{20,21}.

Conclusión: Ante pacientes con HTA resistente al tratamiento con tres antihipertensivos, que incluya IECA/ARA II, calcioantagonista y diurético (preferiblemente clortalidona o indapamida) y tras valorar la falta de adherencia (no solo al tratamiento farmacológico, sino también a las medidas de modificación del estilo de vida) y descartar posibles causas de HTA secundaria, se considera razonable añadir espironolactona a dosis de 25-50 mg, si no hay una indicación firme para preferir el uso de un betabloqueante.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Ana Gorroñoigoitia, Rafael Rotaeché y Eulali Mariñelarena la revisión del texto así como sus acertados comentarios y sugerencias.

BIBLIOGRAFÍA

- Grupo de Trabajo para la elaboración de la Guía de Práctica Clínica sobre Hipertensión arterial Guía de Práctica Clínica sobre Hipertensión arterial. [Internet] Osakidetza, editor. Vitoria-Gasteiz, 2014. Disponible en: <http://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-phgpc00/es>
- The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. N Engl J Med. 2015; 373(22): 2103-16. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1511939>
- Supplement to: The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. N Engl J Med. 2015; 373(22): 2103-16. DOI: 10.1056/NEJMoa1511939. Disponible en: http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1511939/suppl_file/nejmoa1511939_appendix.pdf
- Perkovic V, Rodgers A. Redefining Blood-Pressure Targets - SPRINT Starts the Marathon. N Engl J Med. 2015; 373(22):2175-8. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMe1513301>
- RxFiles Trial Summary. Evaluation of Intensive <120 mm Hg vs Standard <140 mm Hg Blood Pressure Targets. Or... "Is 120 the new 140?". RxFiles Dec 2015. Disponible en: <http://www.rxfiles.ca/rxfiles/uploads/documents/SPRINT-BP-Trial-Overview.pdf>
- Intensivierte Blutdruckeinstellung gemäß SPRINT-Studie- wie und bei wem umsetzen? Arznei-telegramm. 2015;46:122-4.
- Brett A. SPRINT: A Trial of Intensive Blood Pressure Lowering. Disponible en: <http://www.jwatch.org/na39551/2015/11/09/sprint-trial-intensive-blood-pressure-lowering>
- Bress AP, Tanner RM, Hess R, Colantonio LD, Shimbo D, Muntner P. Generalizability of SPRINT Results to the U.S. Adult Population. J Am Coll Cardiol. 2016;67:463-72.
- Mann J, Hilgers KF. What is goal blood pressure in the treatment of hypertension? In: UpToDate, Post TW (ed), UpToDate, Waltham, MD. (Accessed on February 2016). Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/what-is-goal-blood-pressure-in-the-treatment-of-hypertension?source=search_result&search=hypertension&selectedTitle=6%7E150
- Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2015. Published online Dec 23. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01225-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01225-8)
- Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. Lancet. 2015; 387:435-43
- Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels – updated overview and meta-analyses of randomized trials. J Hypertens. 2016;34:613-22
- Myers MG, Kaczorowski J, Dawes M, Godwin M. Automated office blood pressure measurement in primary care. Can Fam Physician. 2014;60:127-32. Disponible en: <http://www.cfp.ca/content/60/2/127.full.pdf>
- Armstrong D, Matangi M, Brouillard D, et al. Automated office blood pressure - being alone and not location is what matters most. Blood pressure monitoring 2015;20(4):204-8.
- García-Donaire JA, Dalfo Baqué A, Sanclemente Ansó C, et al. Medida de la presión arterial en consulta y automatizada (BPTru®) para evaluar el efecto de bata blanca. Medicina Clínica 2012;138(14):597-601.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2013;34:2159-219.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). CG127 Hypertension: NICE guideline Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg127/evidence/full-guideline-248588317>
- James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA. doi:10.1001/jama.2013.284427.
- Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomized, double-blind, crossover trial. Lancet. 2015; 386:2059-68. Disponible en: [http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(15\)00257-3.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(15)00257-3.pdf)
- Spironolactone for resistant hypertension-hard to resist? Lancet. 2015;2032-4. Disponible en: [http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(15\)00264-0.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(15)00264-0.pdf)
- Calhoun DA, Townsend RR. Treatment of resistant hypertension. In: UpToDate, Post TW (ed), UpToDate, Waltham, MD. (Accessed on February 2016). Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-resistant-hypertension?source=search_result&search=resistant-hypertension&selectedTitle=2%7E65

Fecha de revisión bibliográfica: enero 2016

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar a través de OSABIDE, del formulario de notificación on line de la intranet de Osakidetza, rellenando la tarjeta amarilla o a través de la nueva web de la AEMPS: <https://www.notificaRAM.es>

Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: el farmacéutico de su organización sanitaria o CEVIME - tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@euskadi.eus

Consejo de Redacción: José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpurua, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Ainhoa Asensio, Sergio Barrondo, Julia Barroso, Maite Callén, Saioa Domingo, Arritxu Etxeberria, Julia Fernández, Ana Isabel Giménez, Naroa Gómez, Eguzkiñe Ibarra, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, M^a José López, Javier Martínez, Amaia Mendizabal, Carmela Mozo, Elena Olloqui, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.



Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SALUD

ISSN: 1575054-X