



conVIVIR con HTA

Vicente Pallarés-Carratalá

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Unidad de Vigilancia de la Salud, Unión de Mutuas, Castellón. Departamento de Medicina, Universitat Jaume I, Castellón.

Miguel Turégano Yedro

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Aldea Moret, Cáceres

**El adecuado
diagnóstico
de la HTA:
la mejor protección
cardiovascular
de nuestros pacientes**

conVIVIR con HTA

Vicente Pallarés-Carratalá

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Unidad de Vigilancia de la Salud, Unión de Mutuas, Castellón. Departamento de Medicina, Universitat Jaume I, Castellón.

Miguel Turégano Yedro

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Aldea Moret, Cáceres



**El adecuado
diagnóstico
de la HTA:
la mejor protección
cardiovascular
de nuestros pacientes**



Alberto Alcocer 13, 1.º D
28036 Madrid
Tel.: 91 353 33 70 · Fax: 91 353 33 73
www.imc-sa.es · imc@imc-sa.es

ISBN: 978-84-7867-938-6
Depósito Legal: M-21487-2022

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

conVIVIR con HTA

Vicente Pallarés-Carratalá

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Unidad de Vigilancia de la Salud, Unión de Mutuas, Castellón. Departamento de Medicina, Universitat Jaume I, Castellón.

Miguel Turégano Yedro

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Aldea Moret, Cáceres

El adecuado diagnóstico de la HTA: la mejor protección cardiovascular de nuestros pacientes

Contenido

La hipertensión arterial y el riesgo cardiovascular	2
Diagnóstico correcto de la HTA en el centro de salud	5
La importancia de la búsqueda activa de la lesión de órgano diana	7
La importancia del buen control: el tratamiento	10
El seguimiento del paciente con hipertensión arterial	13

¿Qué no debemos olvidar como médicos de familia en nuestros pacientes hipertensos?

Vicente Pallarés Carratalá

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Unidad de Vigilancia de la Salud, Unión de Mutuas, Castellón. Departamento de Medicina, Universitat Jaume I, Castellón

Miguel Turégano Yedro

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Aldea Moret, Cáceres

La hipertensión arterial y el riesgo cardiovascular

La hipertensión arterial (HTA) es uno de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) más prevalentes y constituye el principal factor para el desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV)¹⁻⁴. En España, el 48,0 % de los pacientes que atendemos diariamente en las consultas de Atención Primaria presentan HTA, y de ellos solo un 58,5 % presentan un control adecuado de sus cifras de presión arterial (PA)^{5,6}. Por ello, para frenar la progresión de la HTA, evitar el daño orgánico y reducir la carga de ECV es prioritario tener en cuenta 5 objetivos clave, descritos en la figura 1.

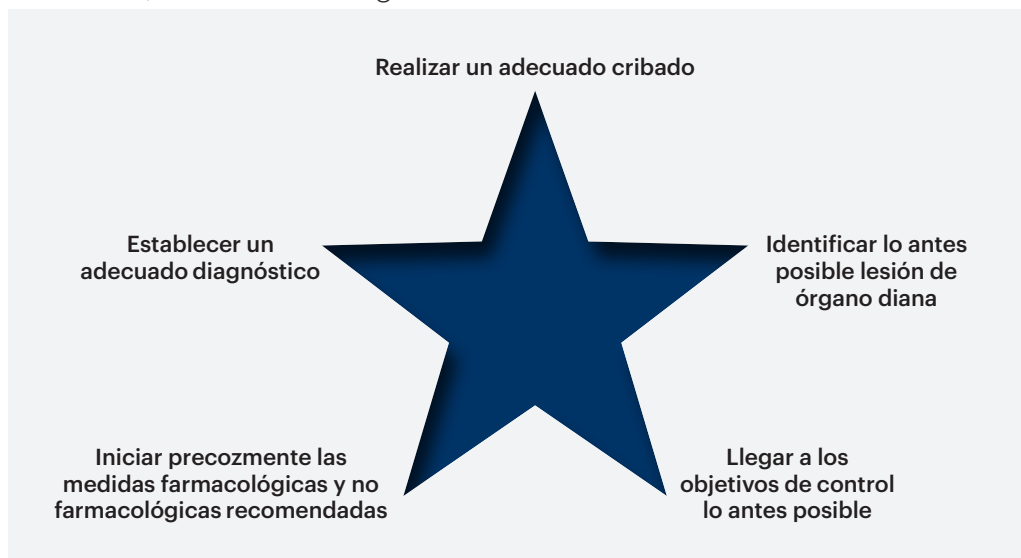


Figura 1. Claves para evitar la progresión de la hipertensión arterial

Fuente: elaboración propia.

Es fundamental que, desde las consultas de Atención Primaria, se priorice el adecuado control y el correcto cumplimiento del tratamiento, en aras de reducir la carga de enfermedad subclínica y clínica de nuestros pacientes^{6,7}; por ello, resulta prioritario calcular su riesgo de ECV. Las últimas guías europeas de prevención cardiovascular nos proponen el uso de las escalas SCORE2 (en personas aparentemente sanas entre 40-69 años) y SCORE2-OP (en personas de 70 o más años), que permiten calcular el riesgo de ECV de los pacientes a diez años². Para ello, tienen en cuenta 5 ítems (edad, género, tabaquismo, presión arterial sistólica y colesterol no-HDL) y, en función de su presencia o no y de sus niveles, se establece el riesgo de morbi-mortalidad a diez años (figuras 2 y 3), que debe ser tenido muy en cuenta con el fin de establecer unos objetivos de control más o menos estrictos.

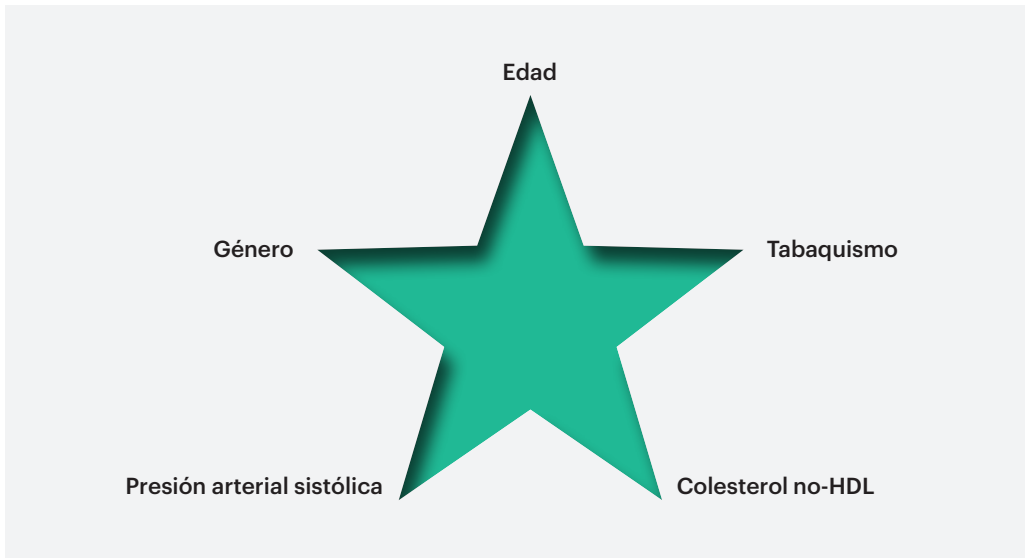


Figura 2. Parámetros a valorar en las escalas SCORE2 y SCORE2-OP

Fuente: elaboración propia.

SCORE 2 y SCORE2-OP
Riesgo a 10 años de ECV
(mortales y no mortales) en poblaciones
con bajo riesgo cardiovascular



Mujeres

Varones

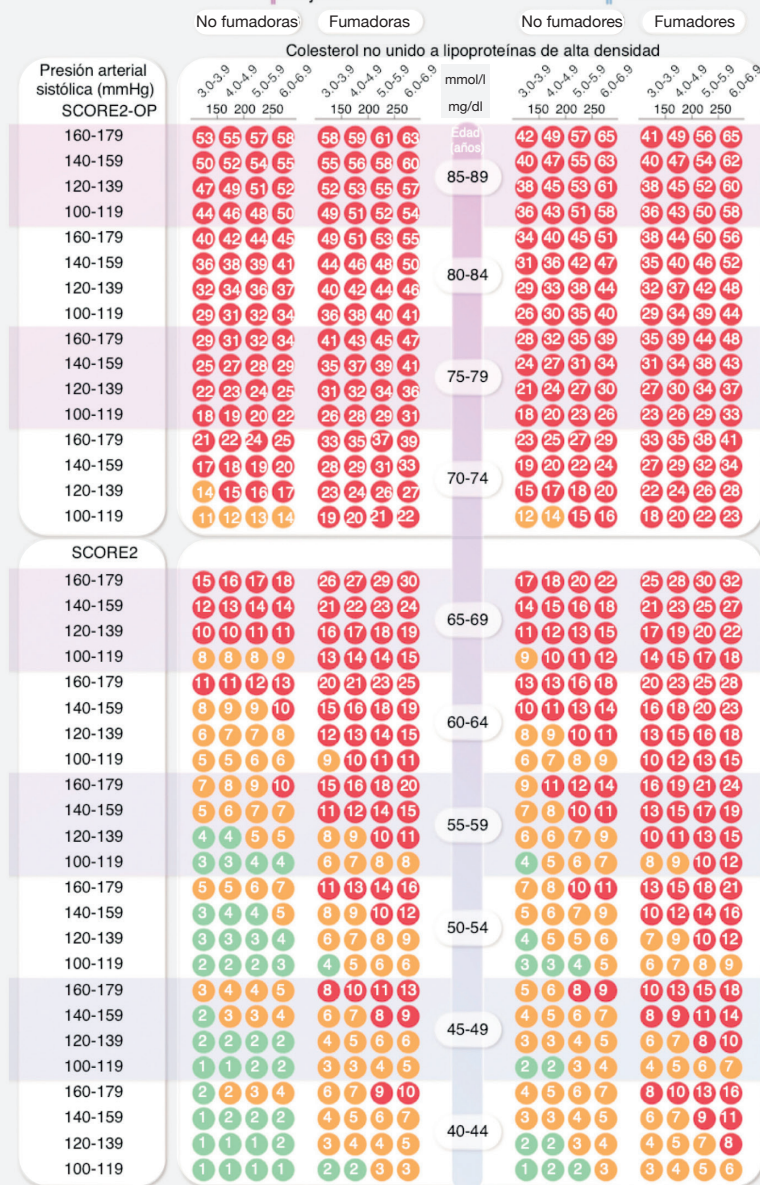


Figura 3. Escalas SCORE2 y SCORE2-OP (países de bajo riesgo)

ECV: enfermedad cardiovascular.

Fuente: modificada de referencia 2.

Diagnóstico correcto de la HTA en el centro de salud

Dado que la HTA es en muchas ocasiones asintomática, idealmente debería hacerse un cribaje a todas las personas adultas para detectar su presencia, especialmente a aquellas susceptibles, con FRCV, sobrepeso u obesidad o con antecedentes familiares. La periodicidad del cribaje se establecería en función del riesgo cardiovascular (RCV) (figura 4)^{1,8}.

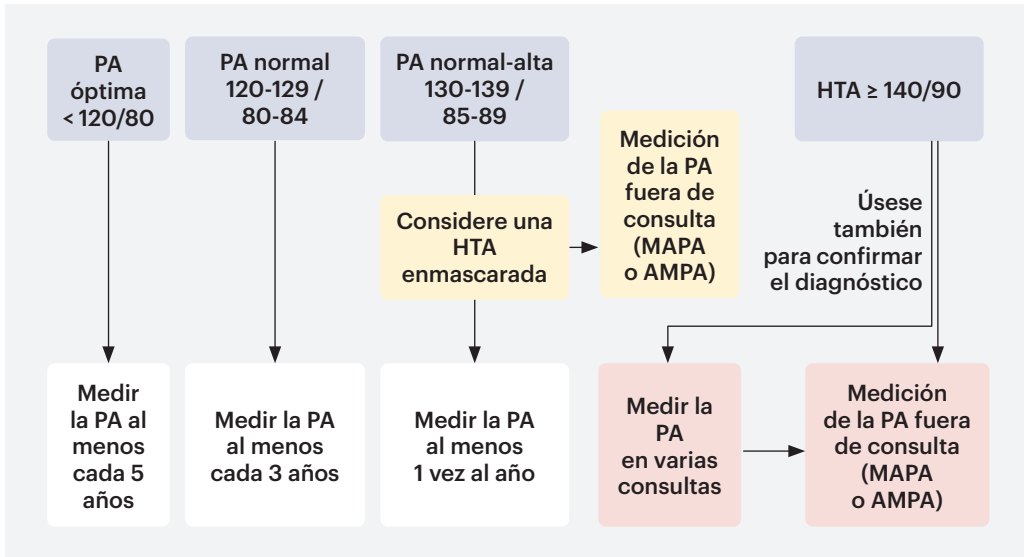


Figura 4. Cribado y diagnóstico de HTA

AMPA: automedida de la presión arterial; HTA: hipertensión arterial; MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial; PA: presión arterial.
Fuente: modificada de referencia 1.

Aunque la medición de la PA en consulta es necesaria, se recomienda confirmar el diagnóstico fuera de ella mediante automedida de la PA (AMPA) y/o medición ambulatoria de la PA (MAPA), que proporcionan un mayor número de mediciones de PA que la medición en consulta y en condiciones representativas de la vida diaria¹. La AMPA aporta la media de todas las mediciones de PA realizadas, preferiblemente al menos, durante 7 días (mañana y noche), en unas condiciones recomendadas y con dispositivos validados⁹. La MAPA proporciona la media de las mediciones de PA durante un tiempo determinado (habitualmente 24 horas) mediante la colocación de un dispositivo que programa mediciones de PA a lo largo del día (cada 15-30 minutos normalmente). Ambas técnicas ayudan a detectar tanto la HTA de bata blanca

(aquella donde la PA medida es mayor en la consulta que fuera de ella) como, la HTA enmascarada (presencia de una PA normal en consulta y alta mediante AMPA o MAPA)^{10,11}. Las ventajas e inconvenientes de cada técnica se detallan en la tabla 1.

MAPA		AMPA	
Ventajas	<ul style="list-style-type: none"> • Puede diagnosticar HTA enmascarada o de bata blanca. • Mayor potencia en el diagnóstico. • Permite realizar mediciones nocturnas. • Permite mediciones de PA en el ámbito cotidiano. • Ofrece información sobre la variabilidad de la PA. 	Ventajas	<ul style="list-style-type: none"> • Puede diagnosticar HTA enmascarada o de bata blanca. • Método económico y disponible en la mayoría de las ocasiones. • Permite la medición de la PA en domicilio en ambientes relajados. • Es de fácil repetición y su empleo mantenido puede evaluar la variabilidad de la PA a lo largo de los días.
Inconvenientes	<ul style="list-style-type: none"> • Método costoso y no siempre disponible en Atención Primaria. • Puede resultar incómodo para el paciente. 	Inconvenientes	<ul style="list-style-type: none"> • Únicamente se puede medir la PA estática. • Puede dar posibles errores de medición. • No mide la PA nocturna.

Tabla 1. Ventajas e inconvenientes de la AMPA y la MAPA

AMPA: automedida de la presión arterial; HTA: hipertensión arterial; MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial; PA: presión arterial.

Fuente: modificada de referencia 1.

La importancia de la búsqueda activa de la lesión de órgano diana

Una vez detectada la elevación de la PA en un paciente, es obligado realizar una valoración clínica para establecer el diagnóstico de HTA, buscar la existencia de causas secundarias, detectar otros factores predisponentes, identificar comorbilidades y valorar existencia de enfermedad subclínica o lesión de órgano diana (LOD)¹². Para ello, son prioritarias una adecuada anamnesis (tabla 2), una correcta exploración física (tabla 3) y exploraciones complementarias (tabla 4)¹. La presencia de LOD incrementa el RCV (reclasifica al paciente en riesgo) y la probabilidad de sufrir una ECV (tabla 5)⁹. En su evaluación hay que tener cuenta una serie de pruebas básicas y otras más específicas, accesibles la mayoría en Atención Primaria (figura 5)¹.

Fecha del primer diagnóstico de HTA e informes sobre exploraciones previas	Valores de PA previos y actuales	Medicación antihipertensiva previa y actual
Antecedentes familiares de HTA, ECV, ictus o enfermedad renal	Evaluación de estilo de vida: ejercicio, peso, dieta (sal y regaliz), tabaquismo, alcohol, función sexual	Registro de factores de riesgo y comorbilidades
Registro de posibles causas de HTA secundaria	En mujeres: historial de embarazos previos, toma de anticonceptivos o registro de menopausia	Uso de fármacos con posible efecto vasopresor

Tabla 2. Anamnesis del paciente en estudio de hipertensión arterial

ECV: enfermedad cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial.
Fuente: modificada de referencia 1.

Constitución física	<ul style="list-style-type: none"> Talla, peso, índice de masa corporal y circunferencia de cintura.
Signos de daño orgánico	<ul style="list-style-type: none"> Examen neurológico y estado cognitivo. Fondo de ojo para la retinopatía hipertensiva (si cumple criterios). Palpación y auscultación del corazón y de las carótidas. Comparación de PA entre ambos brazos (al menos una vez).
Datos de HTA secundaria	<ul style="list-style-type: none"> Examen de la piel (estigmas cutáneos, manchas "café con leche"), palpación renal, auscultación cardíaca y de las arterias renales (en busca de soplos), signos de enfermedad de Cushing (acromegalia) o signos de enfermedad tiroidea.

Tabla 3. Exploración física del paciente con hipertensión arterial

HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial.
Fuente: modificada de referencia 1.

Pruebas de rutina en el paciente con hipertensión arterial
Hemoglobina y hematocrito
Glucemia en ayunas y/o hemoglobina glicosilada
Lípidos en sangre: colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos
Sodio y potasio en sangre
Ácido úrico en sangre
Creatinina y tasa de filtrado glomerular
Pruebas de función hepática en sangre
Análisis de orina: proteinuria o cociente albúmina-creatinina
Electrocardiograma de 12 derivaciones

Tabla 4. Exploraciones complementarias en el paciente con hipertensión arterial

LDL: lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad.

Fuente: modificada de referencia 1.

Fases de la HTA	Otros factores de riesgo, daño orgánico o enfermedades	Grados de PA			
		Normal alta PAS 130-139 mmHg PAD 85-89 mmHg	Grado 1 PAS 140-159 mmHg PAD 90-99 mmHg	Grado 2 PAS 160-179 mmHg PAD 100-109 mmHg	Grado 3 PAS \geq 180 mmHg PAD \geq 110 mmHg
Fase 1 (sin complicaciones)	Sin otros factores de riesgo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo alto
	1 o 2 factores de riesgo	Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo moderado-alto	Riesgo alto
	\geq 3 factores de riesgo	Riesgo bajo-moderado	Riesgo moderado-alto	Riesgo alto	Riesgo alto
Fase 2 (enfermedad asintomática)	Daño orgánico, ERC de grado 3 o DM sin daño orgánico	Riesgo moderado-alto	Riesgo alto	Riesgo alto	Riesgo alto a muy alto
Fase 3 (enfermedad establecida)	ECV establecida, ERC de grado \geq 4 o DM con daño orgánico	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto

Tabla 5. Clasificación de la hipertensión arterial según niveles de PA, FRCV asociados, daño orgánico o enfermedad cardiovascular establecida

DM: diabetes mellitus; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; HTA: hipertensión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

Fuente: modificada de referencia 1.

<p>ECG de 12 derivaciones: cribado de hipertrofia ventricular izquierda, frecuencia y ritmo</p>	<p>Cociente albúmina-creatinina en orina: elevaciones de albúmina pueden indicar posible enfermedad renal</p>
<p>Creatinina y tasa de filtrado glomerular: detectan posible enfermedad renal</p>	<p>Fundoscopia: detección de retinopatía hipertensiva en los pacientes en que esté indicado (diabetes o HTA grado 2-3)</p>
<p>Ecografía carotídea: detección de placa o estenosis carotídea, especialmente en pacientes con enfermedades vasculares</p>	<p>Ecografía abdominal y Doppler: evalúa el tamaño renal, la aorta abdominal (posibles aneurismas), Doppler renal: enfermedad renovascular</p>
<p>Índice tobillo-brazo: cribado de enfermedad renal en las extremidades inferiores</p>	<p>Pruebas de función cognitiva: mediante test validados para detectar posibles trastornos cognitivos</p>

Figura 5. Pruebas básicas y específicas disponibles en Atención Primaria que permiten detectar daño orgánico y lesión de órgano diana

ECG: electrocardiograma; HTA: hipertensión arterial.

Fuente: modificada de referencia 1.

La importancia del buen control: el tratamiento

El objetivo en todo paciente con HTA es el buen control de sus cifras de PA. Por ello, el primer objetivo es bajar la PA a niveles por debajo de 140/90 mmHg. Sin embargo, en función de la edad y la asociación de comorbilidades hay que fijar objetivos de PA más estrictos, siempre que sean bien tolerados (tabla 6)¹⁻³.

Para la consecución de los objetivos de PA recomendados, hay dos estrategias terapéuticas con beneficio ampliamente demostrado: las intervenciones en el estilo de vida y el tratamiento farmacológico. La evidencia confirmada en varios metaanálisis demuestra que descensos de 10 mmHg de PA sistólica o 5 mmHg de diastólica se asocian con una disminución importante de complicaciones cardio y cerebrovasculares y de mortalidad por todas las causas^{13,14}.

PAS	HTA	+DM	+Ictus	+EC	+ERC	
18-64 años		130-139 120-129 si se tolera		120-129 No < 120	130-139	70-79
65-79 años			130-139 No < 120			
≥ 80 años		130-139 si se tolera No < 130				
			70-79			PAD

Tabla 6. Objetivos de control tensional en función de edad y comorbilidades

DM: diabetes mellitus; EC: enfermedad coronaria; ERC: enfermedad renal crónica; HTA: hipertensión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

Fuente: modificada de referencias 1, 2 y 3.

Los cambios en el estilo de vida pueden, en ocasiones, ser suficientes para la consecución de los objetivos de PA, sobre todo en HTA de grado 1. Sin embargo, su prescripción (figura 6) nunca debe retrasar el inicio de tratamiento farmacológico. La mayoría de los pacientes con HTA van a precisar tratamiento farmacológico para conseguir los objetivos de PA recomendados¹.

El tratamiento con un único principio activo rara vez va a conseguir el control óptimo de la PA. Por ello, salvo excepciones (pacientes mayores y/o frágiles), la estrategia farmacológica inicial en la mayoría de los pacientes es la combinación de dos fármacos, a ser posible en un mismo comprimido¹². Esta

combinación de inicio ha demostrado mayor porcentaje de éxito (adherencia) y mayor rapidez de inicio de acción sin incremento de efectos secundarios^{15,16}.

El abordaje farmacológico de la HTA se basa principalmente en 5 clases de fármacos: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II), betabloqueantes (β -bloqueantes), calcioantagonistas y diuréticos (tiacidas o similares a las tiacidas). Todos los fármacos se pueden combinar entre ellos, salvo IECA con ARA II, pues no está recomendado¹⁷. De todas las posibles combinaciones, la decisión de optar por un IECA o un ARA II unido a un calcioantagonista o una tiacida o diurético similar a la tiacida suele ser la terapia inicial más indicada para la mayoría de los pacientes con HTA^{1-3,16,17}. Otros tratamientos, como los β -bloqueantes o la espironolactona, se emplean ante determinadas situaciones clínicas o ante casos de hipertensión resistente (figuras 7 y 8).

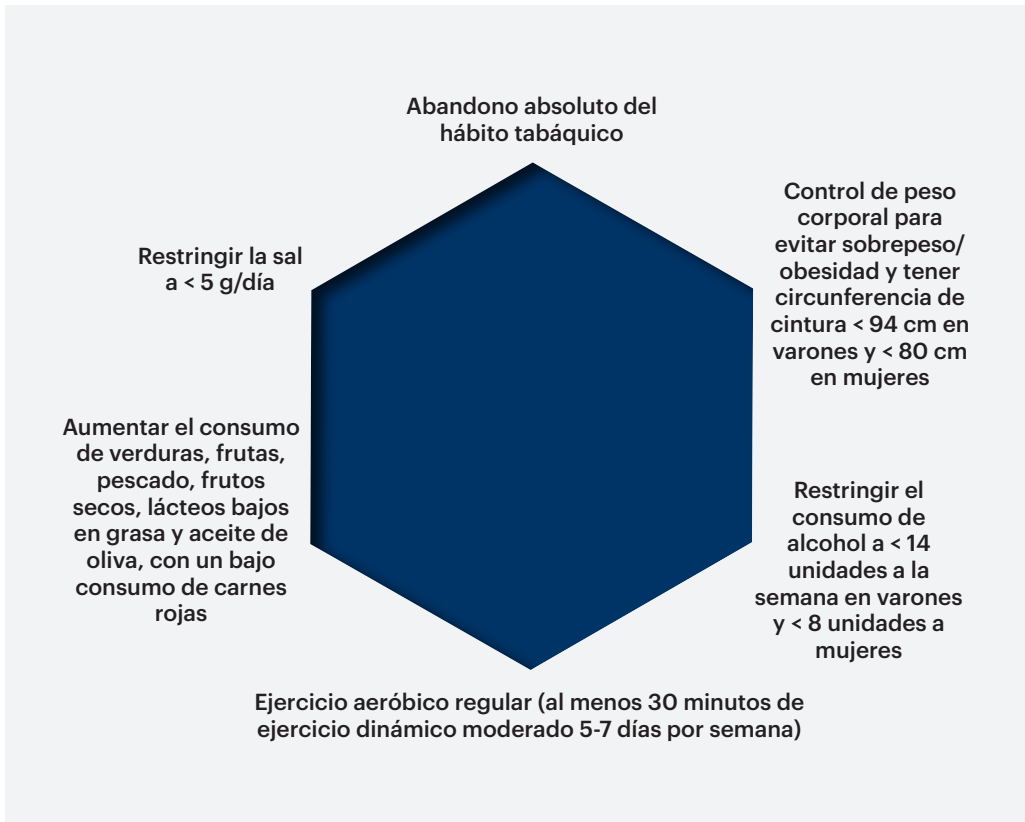


Figura 6. Principales medidas higiénico-dietéticas en la HTA

Fuente: modificada de referencia 1.

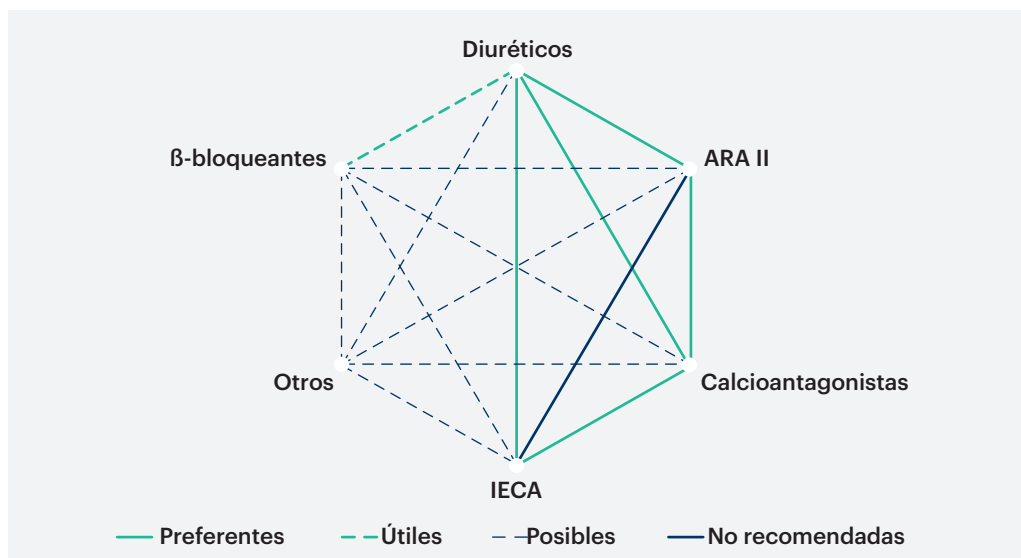


Figura 7. Combinaciones preferentes de antihipertensivos en el manejo de la HTA

ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

Fuente: modificada de referencia 17.

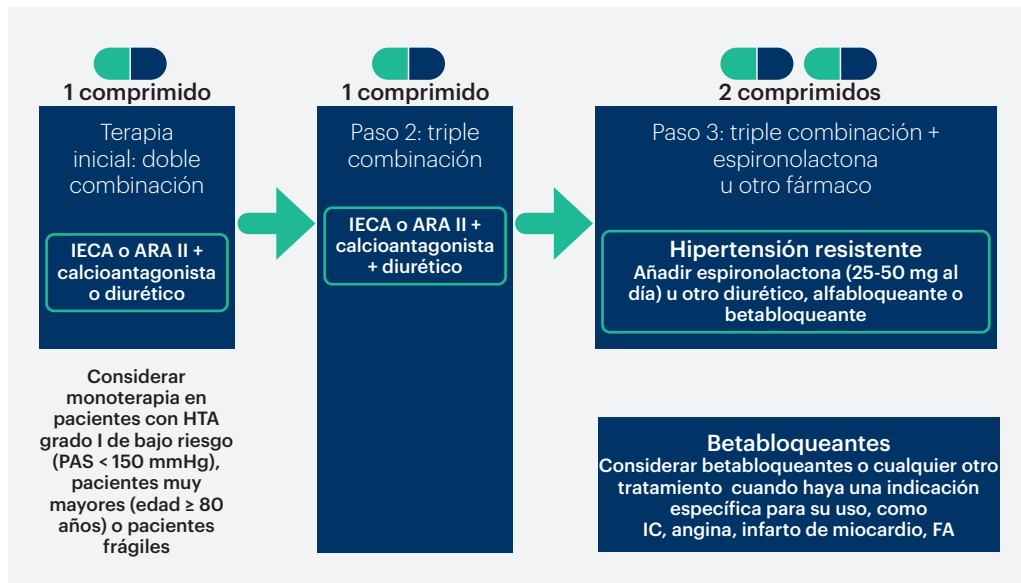


Figura 8. Estrategia de tratamiento básico para el manejo de la HTA

ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; FA: fibrilación auricular; IC: insuficiencia cardíaca; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

Fuente: modificada de referencia 2.

El seguimiento del paciente con hipertensión arterial

El tratamiento de la HTA debe mantenerse de forma indefinida; disminuirlo o suspenderlo conlleva aumento de las cifras de PA, del RCV y posibles complicaciones para el paciente. Sin embargo, en algunos pacientes, el adecuado seguimiento de los estilos de vida puede conllevar reducir tanto la dosis como el número de fármacos prescritos.

La periodicidad con la que debe realizarse el seguimiento del paciente con HTA varía en función de sus niveles de PA, del grado de control y de su RCV³. Durante el periodo de evaluación, se controlarán los niveles de PA, además de valorar la posible aparición de efectos secundarios. Una vez iniciado el tratamiento farmacológico se recomienda realizar al menos una visita mensual hasta conseguir el objetivo de PA, lo cual debería ocurrir en menos de tres meses¹. Una vez logrado, puede espaciarse el seguimiento, pero se debe aconsejar al paciente que se realice controles de AMPA periódicamente (figura 9).

En pacientes con riesgo bajo y PA normal-alta o HTA grado 1 puede ser adecuado el control por enfermería cada 3-6 meses y por medicina una vez al año. Cuando haya cambios de tratamiento es conveniente revisar al paciente en las 2-4 semanas siguientes (de forma telemática o presencial) para comprobar la tolerancia y adherencia al mismo. En casos más complejos (pacientes de riesgo alto/muy alto o con LOD en los que no existe adecuado control pese a un tratamiento adecuado), la supervisión debe ser más estricta, con controles de PA y analíticos más frecuentes, pudiendo ser necesaria, en algunos casos, la derivación del paciente al siguiente nivel asistencial.

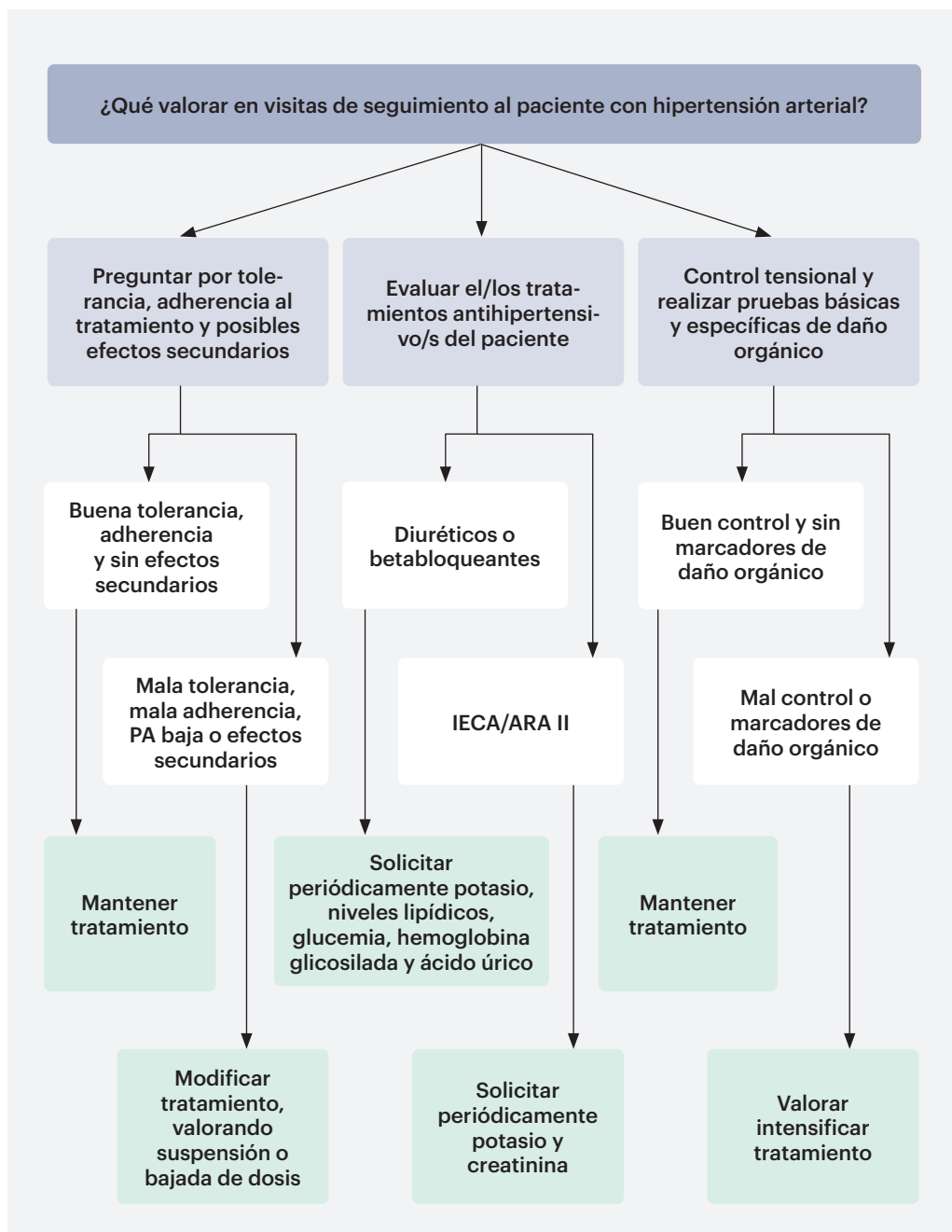


Figura 9. Aspectos que hay que valorar en las consultas de seguimiento en el paciente con HTA

PA: presión arterial.

Fuente: elaboración propia. Adaptada de referencia 16.

Bibliografía

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al.; ESC Scientific Document Group. Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72(2):160.e1-e78.
2. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al.; ESC Scientific Document Group; ESC National Cardiac Societies. Guía ESC 2021 sobre la prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol*. 2022;75(5):429.e1-429.e104.
3. Pallarés-Carratalá V, División Garrote JA, Prieto Díaz MA, García Matarín L, Seoane Vicente MC, et al.; en nombre del Grupo de Trabajo de Hipertensión Arterial y Enfermedad Cardiovascular de SEMERGEN. Posicionamiento para el manejo de la hipertensión arterial en atención primaria a partir del análisis crítico de las guías americana (2017) y europea (2018). *Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN)*. *Semerger*. 2019;45:251-72.
4. Wermelt JA, Schunkert H. Management der arteriellen Hypertonie. *Herz*. 2017;42(5):515-26.
5. Cinza-Sanjurjo S, Micó-Pérez RM, Velilla-Zancada S, Prieto-Díaz MA, Rodríguez-Roca GC, Barquilla García A, et al.; en representación de los investigadores del estudio IBERICAN. Factores asociados al riesgo cardiovascular y enfermedad cardiovascular y renal en el estudio IBERICAN (Identificación de la población Española de Riesgo Cardiovascular y renal): resultados definitivos. *Semerger*. 2020;46:368-78.
6. Cinza Sanjurjo S, Prieto Díaz MÁ, Llisterri Caro JL, Pallarés Carratalá V, Barquilla García A, Rodríguez Padial L, et al.; en representación de los investigadores del estudio IBERICAN. Características basales y manejo clínico de los primeros 3.000 pacientes incluidos en el estudio IBERICAN (Identificación de la población española de riesgo cardiovascular y renal). *Semerger*. 2017;43:493-500.
7. Cosín-Aguilar J, Rodríguez-Padial L, Hernández-Martínez A, Arístegui-Urrestarazu R, Masramón-Morell X, Armada-Peláez B, et al. Riesgo cardiovascular en diabetes mellitus e hipertensión arterial en España. Estudio CORONARIA. *Med Clin (Barc)*. 2006;127(4):126-32.
8. Boffa RJ, Constanti M, Floyd CN, Wierzbicki AS; Guideline Committee. Hypertension in adults: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2019;367: l5310.
9. <https://seh-lelha.org/aparatos-medida-pa/>.
10. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, O'Brien E, Januszewicz A, Lurbe E, et al; on behalf of the European Society of Hypertension Council and the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2021;39:1293-302.
11. Filippone EJ, Foy AJ, Naccarelli GN. Controversies in hypertension I: the Optimal Assessment of Blood Pressure Load and Implications for Treatment, *The American Journal of Medicine* (2022). doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2022.05.007>.

12. Tocci G, Presta V, Figliuzzi I, Volpe M. Search of multiple markers of organ damage for better cardiovascular risk stratification in hypertension: Role of “SHATS” syndrome in the clinical practice. *Int J Cardiol.* 2018;263:154-5.
13. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016;387:957-67.
14. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and metaregression analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2014;32:2285-95.
15. Salam A, Kanukula R, Atkins E, Wang X, Islam S, Kishore SP, et al. Efficacy and safety of dual combination therapy of blood pressure lowering drugs as initial treatment for hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens.* 2019;37:1768-74.
16. MacDonald TM, Williams B, Webb DJ, Morant S, Caulfield M, Cruickshank JK, et al. Combination Therapy Is Superior to Sequential Monotherapy for the Initial Treatment of Hypertension: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e006986.
17. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31(7):1281-357.
18. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:895-906.