

¿Cómo tratar la hipertensión arterial sistémica? Estrategias de tratamiento actuales

How to treat hypertension? Current management strategies

Rodrigo Gopar-Nieto¹, Alejandro Ezquerro-Osorio^{2*}, Nancy L Chávez-Gómez²,
Daniel Manzur-Sandoval³ y Grecia I. M. Raymundo-Martínez²

¹Unidad Coronaria; ²Servicio de Cardiología; ³Departamento de Terapia Intensiva Cardiovascular. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México, México

Resumen

La hipertensión arterial sistémica es una enfermedad que afecta casi a la mitad de la población. Su compleja fisiopatología, que afecta principalmente a los sistemas renal, hormonal, cardiovascular y neurológico, ha permitido tener diferentes estrategias farmacológicas para tratar cada uno de esos sistemas y así regular la tensión arterial. La American Heart Association en el 2017, la European Society of Cardiology en el 2018 y, por último, la International Society of Hypertension en el 2020, publicaron recomendaciones para el diagnóstico, monitoreo y tratamiento de la hipertensión arterial. La definición de tensión arterial normal o hipertensión varía de acuerdo con cada guía. Las recomendaciones en los cambios del estilo de vida son muy similares, al igual que el tratamiento farmacológico mediante inhibidores del sistema renina-angiotensina, antagonistas de canales de calcio y diuréticos tiazídicos y solo en casos seleccionados el uso de antagonistas de la aldosterona o beta-bloqueadores.

Palabras clave: Hipertensión arterial. Estrategias de tratamiento. Guías de tratamiento.

Abstract

Hypertension is a disease that affects almost half of the population. Its complex pathophysiology, mainly affecting the renal, hormonal, cardiovascular and neurological systems, has allowed us to have different pharmacological strategies to treat each of these systems and thus regulate blood pressure. The American Heart Association in 2017, the European Society of Cardiology in 2018, and the American Society of Hypertension in 2020 published their recommendations for the diagnosis, monitoring and treatment of arterial hypertension. The definition of normal blood pressure or hypertension varies according to each guideline. Recommendations on lifestyle and pharmacological therapy are very similar in the guidelines. They recommend blockers of the renin-angiotensin system, calcium antagonists and thiazides, and only in selected cases the use of mineralocorticoid receptor antagonist or beta-blockers.

Key words: Hypertension. Treatment strategies. Guidelines.

Correspondencia:

*Alejandro Ezquerro-Osorio
E-mail: aeo900@yahoo.com.mx

Fecha de recepción: 21-06-2020
Fecha de aceptación: 06-11-2020
DOI: 10.24875/ACM.200003011

Disponible en internet: 02-12-2020
Arch Cardiol Mex. 2021;91(4):493-499
www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2020 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La hipertensión arterial sistémica es una de las enfermedades con mayor prevalencia en la población mundial, ya que aparece en el 30-45% de los adultos. Afecta a todos los sistemas del organismo humano, por lo que un control poco adecuado puede tener múltiples manifestaciones clínicas. Debido a la gran diversidad de información, varias asociaciones han publicado sus recomendaciones y en esta revisión mostraremos las generalidades de esta enfermedad y compararemos las estrategias de manejo disponibles.

Fisiopatología

La hipertensión arterial se origina por una combinación de factores genéticos y ambientales, de los cuales la herencia constituye del 30 al 50%, resultando la mayoría de los casos poligénicos, mientras que los factores ambientales inducen modificaciones epigenéticas. El mantenimiento de la presión arterial normal es el resultado del equilibrio entre el gasto cardiaco y las resistencias vasculares periféricas. Esto se puede afectar por alteraciones en el sistema renal, hormonal, cardiovascular y neurológico, las cuales pueden elevar el gasto cardiaco, resistencias o ambas, ocasionando hipertensión^{1,2}.

Los principales mecanismos fisiopatológicos para la aparición de hipertensión arterial sistémica son: a) la disminución en excreción renal de sodio, que aumenta el volumen y precarga; b) la activación de endotelina 1, que ocasiona vasoconstricción sistémica³; c) a nivel vascular la disfunción endotelial por especies reactivas de oxígeno evita la liberación de óxido nítrico, un potente vasodilatador, y d) la hiperactividad simpática, tanto central y periférica, que aumenta las resistencias periféricas. Por otra parte, recientemente se ha demostrado que la obesidad es un factor estimulante de la actividad simpática y que hay ciertas enfermedades, como la artritis reumatoide, que aumentan el riesgo de padecerla. También se debe tener en cuenta que la hipertensión arterial se puede asociar al consumo de ciertos fármacos, como inhibidores de calcineurina (tacrolimus y ciclosporina) y anticuerpos monoclonales inhibidores de factor de crecimiento vascular endotelial (bevacizumab), ya que disminuyen la producción de óxido nítrico, aumentan la endotelina 1 y alteran de la natriuresis, principalmente en pacientes mayores de 60 años, siendo reversible al discontinuar el medicamento⁴. Por consiguiente, al entender que la hipertensión es resultado de

varios mecanismos, se justifica iniciar tratamiento con combinaciones de estrategias y fármacos.

Modificaciones en el estilo de vida

En primer lugar se encuentran las estrategias dietéticas, que incluyen la dieta mediterránea y la dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*), las cuales demostraron disminución de eventos cardiovasculares mayores y descensos medibles de la tensión arterial sistólica^{5,6}.

El consumo de sodio ha sido motivo de controversia, ya que en los estudios epidemiológicos se ha encontrado que tanto la ingesta de niveles bajos como altos se asocia a eventos cardiovasculares adversos⁷. La *European Society of Cardiology* (ESC) propone un consumo de sal no mayor de 5 g/día, es decir, lo equivalente a 2 g de sodio, mientras que la *International Society of Hypertension* (ISH) recomienda el consumir 4.7 g/día de este elemento^{8,9}. Por último, debemos dejar en claro que el objetivo de las recomendaciones es evitar añadir sal a los alimentos, además de establecer estrategias sociales para disminuir o restringir su uso.

El consumo de alcohol se ha asociado con la aparición de desenlaces cardiovasculares adversos, sobre todo con el consumo excesivo de estas bebidas, debido a su efecto presor. Las recomendaciones actuales limitan su consumo a 14 unidades/semana en hombres y 8 unidades/semana en mujeres, teniendo en cuenta que 1 unidad es equivalente a 125 ml de vino o 250 ml de cerveza^{8,10}. En cuanto a otras bebidas, debemos resaltar los efectos benéficos del consumo del café y del té negro o verde, ya que se ha demostrado que pueden disminuir la tensión arterial, aunque de manera discreta. Por último, hay que desaconsejar el consumo de bebidas endulzadas debido a su alto contenido en sodio y a su relación con la aparición de sobrepeso, obesidad, síndrome metabólico y diabetes *mellitus*¹¹.

En cuanto al sobrepeso y la obesidad se ha encontrado que un índice de masa corporal ≥ 25 kg/m² aumenta el riesgo de elevación de la tensión arterial en un 50%, además de tener una asociación con mayor mortalidad cardiovascular. Para reducir este riesgo se debe incentivar la pérdida de peso y para eso se debe establecer un programa multidisciplinario que incluya modificación dietética, ejercicio regular, asesorías motivacionales y, en casos seleccionados, intervenciones bariátricas. Todas las estrategias deben encaminarse a tener un índice de masa corporal entre 20 y 25 kg/m², además de una circunferencia de cintura < 94 cm en hombres y < 80 cm en mujeres¹².

La actividad física aeróbica disminuye hasta 8.3 mmHg la tensión arterial sistólica y 5.2 mmHg la diastólica en pacientes con hipertensión arterial. Se recomienda realizar al menos 30 minutos de actividad aeróbica de intensidad moderada durante 5 a 7 días a la semana, mientras que el aumentar la actividad física moderada a 300 minutos/semana o la actividad vigorosa a 150 minutos/semana pueden mejorar en mayor proporción los niveles de tensión arterial¹³.

Por último, hay que desalentar el consumo de tabaco mediante el consejo médico, estrategias farmacológicas con vareniclina y terapia de reemplazo con nicotina o bupropión además de consejería conductual, las cuales pueden tener una tasa de éxito del 70 al 100%¹⁴.

Opciones farmacológicas

A pesar de lo anteriormente mencionado, en la gran mayoría de los pacientes los cambios en el estilo de vida no son suficientes, por lo que se debe añadir terapia farmacológica. Las principales clases de fármacos que pueden utilizarse son: inhibidores del sistema renina-angiotensina, antagonistas de canales de calcio y diuréticos tiazídicos. En la siguiente sección desarrollaremos sus principales características y efectos adversos, mientras que en la [tabla 1](#) se muestran los principales fármacos utilizados.

Bloqueadores del sistema renina-angiotensina

En este apartado se encuentran los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de angiotensina (ARA II), los cuales tienen una eficacia similar en cuanto a la disminución de albuminuria tanto en pacientes diabéticos como en los no diabéticos, la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda y mejoría de la función ventricular izquierda, junto con reducción en la incidencia de fibrilación atrial^{15,16}. Debemos enfatizar que el administrar un IECA y un ARA, o combinarlos con aliskiren, no proporciona ningún beneficio, causando únicamente mayor incidencia de lesión renal aguda e hiperpotasemia, por lo que estas combinaciones se encuentran contraindicadas¹⁷. Además, hay que prestar atención a que este tipo de medicamentos están prohibidos durante el embarazo debido al riesgo de agenesia renal y otros defectos congénitos (en el primer trimestre, malformaciones del sistema nervioso central y cardíaco; en el segundo trimestre, malformaciones urogenitales y renales).

Dentro de los efectos adversos más comunes se encuentra la tos, principalmente con los IECA, y en este caso se deberá hacer cambio a un ARA. Ambos tipos de medicamentos pueden ocasionar un ligero incremento en la creatinina, sin embargo, deben discontinuarse a menos que sea mayor al 30% de los niveles basales durante las primeras tres semanas. En muy pocos casos se puede presentar acidosis tubular renal tipo 4^{8,9}.

Antagonistas de canales de calcio

Una de las grandes ventajas es que no requieren monitorización por medio de estudios de laboratorio, además de ser antianginosos y antiarrítmicos. Su mecanismo de acción se centra en el bloqueo de la apertura de los canales dependientes de voltaje en los cardiomiocitos y en el músculo liso vascular, lo que disminuye la tensión arterial por vasodilatación arterial periférica. Su efectividad es comparable a la de los IECA y los diuréticos tiazídicos, con la ventaja de mayor prevención de eventos vasculares cerebrales isquémicos, además de una relación favorable en cuanto al costo-beneficio¹⁸. Su principal efecto adverso es el edema de miembros inferiores, el cual es dependiente de la dosis, y puede mejorar con la administración concomitante de IECA o ARA. Otros efectos adversos son la hiperplasia gingival y la aparición de bloqueos en el sistema de conducción.

Diuréticos tiazídicos

Esta clase constituye una de las piedras angulares y tiene como ventaja la prevención de la aparición de insuficiencia cardíaca. Existe un gran debate en cuanto al tipo de diurético tiazídico ideal, ya que se han encontrado grandes beneficios con la administración de indapamida y clortalidona, sin embargo, nunca se ha hecho una comparación directa entre estos y los medicamentos clásicos, hidroclorotiazida y bendrofluorazida¹⁹. Cabe resaltar que son muy utilizados debido a su sinergia con el resto de clases farmacológicas para el tratamiento de la hipertensión. Su mecanismo de acción es el bloqueo del cotransportador de NaCl en el túbulo contorneado distal. Dentro de sus efectos adversos podemos encontrar la intolerancia a la glucosa, hipopotasemia, hipomagnesemia e hiponatremia, además de ataques de gota, elevación de los lípidos séricos, hipotensión ortostática en pacientes geriátricos, alcalosis metabólica (por disminución en la excreción urinaria de calcio) y disfunción eréctil.

Tabla 1. Principales fármacos para el manejo de la hipertensión arterial sistémica

Clase	Fármaco	Dosis usual (mg/día)	Frecuencia
Agentes de primera línea			
Tiazidas	Clortalidona	12.5-25	1
	Hidroclorotiazida	25-50	1
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina	Captopril	12.5-150	2-3
	Enalapril	5-40	1-2
	Lisinopril	10-40	1
	Perindopril	4-16	1
	Ramipril	2.5-20	1-2
Antagonistas de los receptores de angiotensina II	Azilsartán	40-80	1
	Candesartán	8-32	1
	Irbesartán	150-300	1
	Losartán	50-100	1-2
	Olmesartán	20-40	1
	Telmisartán	20-80	1
Antagonistas de canales de calcio dihidropiridínicos	Amlodipino	2.5-10	1
	Nifedipino	30-90	1
Agentes de segunda línea			
Diuréticos de asa	Bumetanida	0.5-2	2
	Furosemida	20-80	2
Diuréticos antagonistas de receptores de aldosterona	Eplerenona	50-100	1-2
	Espironolactona	25-100	2
Betabloqueadores cardioselectivos	Atenolol	25-100	2
	Bisoprolol	2.5-10	1
	Metoprolol tartrato	100-200	2
	Metoprolol succinato	50-200	1
Betabloqueadores cardioselectivos y vasodilatadores	Nevibolol	5-40	1
Betabloqueadores no cardioselectivos	Nadolol	40-120	1
	Propranolol (larga acción)	80-160	1
Betabloqueadores combinados	Carvedilol	12.5-50	2
	Carvedilol fosfato	20-80	1
	Labetalol	200-800	2
Inhibidores directos de la renina	Aliskiren	150-300	1
Alfabloqueantes	Doxazosina	1-16	1
	Prazosina	2-20	2-3
	Terazosina	1-20	1-2
Agonistas alfa 2 y otros fármacos de acción central	Metildopa	250-1000	2
Vasodilatadores directos	Hidralazina	100-200	2-3
	Minoxidil	5-100	1-3

Betabloqueadores

Han demostrado disminuir la aparición de insuficiencia cardíaca y evento vascular cerebral isquémico, con mayor beneficio en personas con infarto de miocardio, además de ser adecuados para el control de la frecuencia cardíaca y la angina crónica estable. También se pueden utilizar en embarazadas o mujeres en edad

reproductiva. Dentro de los efectos adversos se encuentran el broncoespasmo y el retardo en la conducción cardíaca^{8,9}.

Otras clases farmacológicas

Los antagonistas de la aldosterona pueden ser un complemento muy útil, sobre todo en casos de difícil

Tabla 2. Comparación entre los lineamientos para el manejo de la hipertensión arterial

	AHA 2017	ESC 2018	ISH 2020	SIAC 2020
Normal	< 120 y < 80 mmHg	120-129 y/o 80-84 mmHg	< 130 y < 85 mmHg	120-129 y/o 80-84 mmHg
Prehipertensión	Elevada: 120-129 y < 80 mmHg	Normal elevada: 130-139 y/o 85-89 mmHg	Normal elevada: 130-139 y/o 85-89 mmHg	Normal elevada: 130-139 y/o 85-89 mmHg
Clasificación	Estadio 1: 130-139 o 80 - 89 mmHg Estadio 2: ≥ 140 o 90 mmHg Crisis hipertensiva: ≥ 180 o 120 mmHg	Grado 1: 140-159 y/o 90-99 mmHg Grado 2: 160-179 y/o 100-109 mmHg Grado 3: ≥ 180 y/o ≥ 110 mmHg Hipertensión sistólica aislada: ≥ 140 y < 90 mmHg	Grado 1: 140-159 y/o 90-99 mmHg Grado 2: ≥ 160 y/o ≥ 100 mmHg	Grado 1: 140-159 y/o 90-99 mmHg Grado 2: 160-179 y/o 100-109 mmHg Grado 3: ≥ 180 y/o ≥ 110 mmHg Hipertensión sistólica aislada: ≥ 140 y < 90 mmHg
Estilo de vida	Siempre	Siempre, tratamiento inicial en normal elevada y grado 1 (si no hay riesgo cardiovascular elevado o daño a órgano blanco)	Siempre, tratamiento inicial en normal elevada y grado 1 (si no hay riesgo cardiovascular elevado, enfermedad renal, diabetes <i>mellitus</i> , enfermedad cardiovascular o daño a órgano blanco)	Siempre, tratamiento inicial en normal elevada y grado 1 (si no hay riesgo cardiovascular elevado o daño a órgano blanco)
¿Cuándo iniciar tratamiento farmacológico?	Estadio 1: ASCVD $\geq 10\%$ Estadio 2: siempre	Grado 1: en alto riesgo cardiovascular, daño órgano o no llegar a meta 3-6 meses con cambio en estilo de vida Grado 2 y 3: siempre	Grado 1: en alto riesgo enfermedad renal, diabetes <i>mellitus</i> , enfermedad cardiovascular o daño a órgano blanco) cardiovascular, comorbilidades o no llegar a meta 3-6 meses con cambio en estilo de vida Grado 2: siempre	Grado 1: en alto riesgo cardiovascular, daño órgano o no llegar a meta 3-6 meses con cambio en estilo de vida Grado 2 y 3: siempre
¿Qué antihipertensivos son elección?	Elección de acuerdo con comorbilidades, combinar diferentes familias	Elección de acuerdo con comorbilidades o con iniciar IECA/ARA + calcio antagonista o diurético	Iniciar IECA/ARA + calcio antagonista, diurético el 3.º en agregar	Elección de acuerdo con comorbilidades o con iniciar IECA/ARA + calcio antagonista o diurético
Monoterapia	Estadio 1 y ASCVD < 10%	Grado 1 bajo riesgo cardiovascular, adultos frágiles y ≥ 80 años	Grado 1 de bajo riesgo cardiovascular, adultos frágiles y ≥ 80 años	Grado 1 bajo riesgo cardiovascular, adultos frágiles y ≥ 80 años
Hipertensión resistente	Maximizar diurético, agregar espironolactona u otro mecanismo de acción	Espironolactona 12.5 a 50 mg (contraindicado en TFG ≤ 45 ml/min o K ≥ 4.5 mEq)	Espironolactona 12.5 a 50 mg (contraindicado en TFG ≤ 45 ml/min o K ≥ 4.5 mEq)	Espironolactona 12.5 mg a 50 mg (contraindicado en TFG ≤ 45 ml/min o K ≥ 4.5 mEq)
Metas	Todos < 130/80 mmHg, no aclara meta diastólica en ≥ 65 años	3 meses para llegar a meta Al menos 130/80 mmHg, < 65 años: idealmente 120-129/< 80 mmHg ≥ 65 años: entre 130 - 140 y 80 mmHg	3 meses para llegar a meta < 65 años: < 120-130/70-80 mmHg ≥ 65 años: < 140/90 mmHg e individualizar	3-6 meses para llegar a meta Al menos 130/80 mmHg, < 65 años: idealmente 120-129/<80 mmHg ≥ 65 años: entre 130 - 140 y 80 mmHg
Lactancia	No hace mención	Evitar propranolol y nifedipino	Evitar atenolol, propranolol y nifedipino	No hace mención

AHA: American Heart Association; ESC: European Society of Cardiology; ISH: International Society of Hypertension; SIAC: Sociedad Interamericana de Cardiología; ASCVD: atherosclerotic cardiovascular disease; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA: inhibidores del receptor de angiotensina; TFG: tasa de filtración glomerular.

control. Se ha demostrado que añadir espironolactona, en casos de hipertensión resistente, es superior a doxazosina y bisoprolol²⁰. Hay que mencionar que la

eplerenona tiene menos efectos sexuales (tales como ginecomastia, disfunción eréctil o sangrado uterino) que la espironolactona. En cuanto a otra clase farmacológica,

los bloqueadores alfa pueden requerirse en la hiperplasia prostática y enfermedad renal crónica. Por último, los vasodilatadores directos, principalmente la hidralazina, pueden utilizarse en hipertensión severa durante el embarazo o en preeclampsia^{8,9}.

Comparación entre las recomendaciones

Los valores para el diagnóstico, tratamiento y control de presión arterial han tenido cambios y controversias en los últimos tres años de acuerdo con lo publicado con la guía 2017 de la *American Heart Association* (AHA)⁹, la guía 2018 de la ESC⁸, la ISH que publicó sus lineamientos en mayo del 2020²¹, y la Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC) en julio de 2020²².

Se ha comentado que existen grandes diferencias entre ellas, pero la realidad es que tienen bastantes similitudes. Todas dan más peso a la confirmación o diagnóstico ambulatorio, medición con técnica correcta y estimación del riesgo cardiovascular, a pesar de utilizar diferentes escalas para su medición: ASCVD (*atherosclerotic cardiovascular disease*) para las guías americanas y SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*) para las europeas y el consenso de la SIAC^{8,9,22}. Asimismo, concuerdan en que todos deben tener cambios en estilo de vida, además de que se debe preferir la combinación de medicamentos en una sola pastilla, utilizar monoterapia solo para ciertos casos y se reservan los betabloqueadores para condiciones específicas como la cardiopatía isquémica, arritmias y los síndromes aórticos²³. En cuanto a los medicamentos prohibidos en la lactancia, concuerdan en no prescribir propranolol y nifedipino^{8,21}.

En donde existen ciertas diferencias es en la definición de la tensión arterial normal, ya que la guía 2017 la define con < 120/80 mmHg, mientras que la 2018 con < 120-129/80-84 mmHg y la de 2020 con < 130/85 mmHg^{8,9}. Por otro lado, las cuatro guías mencionan que se puede dar monoterapia en el estadio 1 de acuerdo con el riesgo cardiovascular; sin embargo, hay diferencias entre guías para definir dicho estadio: para la 2017 el corte es 130-139/80-89 mmHg, mientras que la 2018 y 2020 concuerdan con 140-159/90-99 mmHg^{8,9,21,22}.

Otra disparidad es la meta de tensión arterial. En la guía 2017 se menciona que todos deben tener menos de 130/80 mmHg y solo los mayores de 65 años no tienen meta diastólica^{8,9}. Los europeos proponen al menos 130/80 mmHg y en menores de 65 años idealmente 120-129/< 80 mmHg. Las guías 2018 y 2020 proponen en mayores de 65 años entre 130-140/80 mmHg y < 140/90 mmHg, respectivamente^{8,9,21}.

Independientemente de cómo definamos hipertensión o qué guía se utilice, no olvidemos que tratamos pacientes y no solo valores de presión arterial, por lo cual siempre debemos individualizar el tratamiento. Para comparar y contrastar las recomendaciones recomendamos revisar la [tabla 2](#).

Conclusiones

La hipertensión arterial es altamente prevalente, por lo que se necesita un conocimiento a fondo de sus mecanismos fisiopatológicos para poder establecer una adecuada estrategia de control. Es importante que el paciente comprenda que el tratamiento de hipertensión arterial actualmente se basa en recomendaciones con cambio en el estilo de vida y estrategias farmacológicas y no solo se basa en medicinas. Un buen apego a los hábitos en la vida diaria nos permitirá reducir la dosis de medicamentos y así evitar efectos secundarios. A pesar de existir muchos lineamientos disponibles, tenemos que hacer énfasis en que debemos guiarnos por metas para poder lograr un adecuado control y evitar complicaciones.

Financiación

Ninguno.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Singh M, Mensah GA, Bakris G. Pathogenesis and clinical physiology of hypertension. *Cardiol Clin*. 2010;28:545-59.
2. Carey RM, Munter P, Bosworth HB, Whelton P. Prevention and Control of Hypertension: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:1278-93.

3. Taddei S, Bruno RS, Masi S, Solini A. Epidemiology and pathophysiology of hypertension. En: Camm AJ, Lüscher TF, Maurer G, Serruys PW. ESC CardioMed, 3th ed. Oxford University Press; 2020. pp. 14.
4. Tarun S, Azeema OA, Manjari S. Pathophysiology of essential hypertension: an update. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2018;16(12):879-87.
5. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases with a mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med.* 2018;378:e34.
6. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med.* 1997;336:1117-24.
7. Grillo A, Salvi L, Coruzzi P, Salvi P, Parati G. Sodium intake and hypertension. *Nutrients.* 2019;11:1970.
8. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-310.
9. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Himmelfarb CD, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2017;71:e13-e115.
10. Puddey IB, Mori TA, Barden AE, Beilin LJ. Alcohol and hypertension—new insights and lingering controversies. *Curr Hypertens Rep.* 2019;21:79.
11. Liu Q, Ayoub-Charette S, Ahmad Khan T, Au-Yeng F, Blanco Mejia S, De Souza RJ, et al. Important food sources of fructose-containing sugars and incident hypertension: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e010977.
12. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension.* 2003;42:878-84.
13. Rossi A, Dikareva A, Bacon SL, Daskalopoulou SS. The impact of physical activity on mortality in patients with high blood pressure: a systematic review. *J Hypertens.* 2012;30:1277-88.
14. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;5:CD009329.
15. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008;358:1547-59.
16. Wright JT, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA.* 2002;288:2421-31.
17. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2012;367:2204-13.
18. ALLHAT officers and coordinators. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2002;288:2981-97.
19. Wright TJ, Dunn JK, Cutler JA, Davis BR, Cushman WC, Ford CE, et al. Outcomes in hypertensive black and nonblack patients treated with chlorthalidone, amlodipine, and Lisinopril. *JAMA* 2005;293:1595-608.
20. 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.
21. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *J Hypertens.* 2020;38:982-1004.
22. Wyss F, Coca A, López-Jaramillo P, Ponte-Negretti C. Position statement of the Interamerican Society of Cardiology (IASC) on the current guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of arterial hypertension 2017-2020. *International Journal of Cardiology: Hypertension.* 2020;7:1000061.
23. Whelton PK, Williams B. The 2018 European Society of Cardiology/European Society of Hypertension and 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Blood Pressure Guidelines. More Similar Than Different. *JAMA.* 2018;320(17):1749-50.