

Nuevas guías de hipertensión arterial

– Generando enfermedad –

Dr. Edgardo Sandoya

*Médico Cardiólogo. Profesor de Medicina Basada en Evidencia
Facultad de Medicina, Universidad CLAEH Punta del Este, Uruguay*



Rogelio se levantó en medio de la noche para ir al baño y perdió el conocimiento, golpeando su cabeza en el piso. Su esposa lo vio temblando por lo que al ingreso se realizaron una serie de estudios que resultaron negativos. En la camilla su presión arterial era 128/64 mmHg, pero al ponerse de pie pasó a 98/50 mmHg. Refiere haber tenido "la cabeza liviana" desde que comenzó con un tercer antihipertensivo. Al suspender ese fármaco y reducir la dosis de otro está mucho mejor.

Las nuevas guías estadounidenses de hipertensión arterial en el adulto del American College of Cardiology (ACC) y la American Heart Association (AHA) dadas a conocer en noviembre de 2017 han despertado fuerte polémica⁽¹⁾. Inmediatamente de conocidas, sociedades científicas de ese país, como la American Academy of Family Practice (AAFP) y el American College of Physicians (ACP), y de otros países, como la Sociedad Argentina de Cardiología y la Sociedad Argentina de hipertensión arterial han planteado fuertes reparos⁽²⁻⁴⁾. Y estos son justificados, pues esas guías significan un paso atrás en la definición de directrices basadas en evidencia válida y aplicable para un mejor cuidado de los pacientes⁽⁵⁾.

Las propuestas de la nueva guía

La nueva guía de ACC/AHA propone umbrales de **presión arterial (PA)** y objetivos a alcanzar más agresivos para el tratamiento en relación con las pautas anteriores. Su área de mayor controversia se encuentra en las nue-

vas categorías propuestas (ver tabla 1), particularmente en su planteo de considerar como hipertensión arterial (HTA) a partir de una PA de 130/80 mmHg.

Las recomendaciones de tratamiento se basan en el riesgo cardiovascular (RCV) del paciente estableciendo que en aquellos con enfermedad CV o diabetes se optimice el estilo de vida y se indiquen fármacos en la etapa 1. Para los demás propone el uso de antihipertensivos en la etapa 1 si el RCV a 10 años es $\geq 10\%$. En los de menos riesgo recomienda optimizar el estilo de vida y utilizar fármacos en la etapa 2 (140/90 mmHg).

Respecto a los objetivos de tratamiento, en individuos de alto riesgo con enfermedad CV conocida o RCV a 10 años $> 10\%$, se recomienda alcanzar una PA $< 130/80$ mmHg, estableciendo que es razonable el mismo objetivo para aquellos con RCV < 10 , recomendaciones que plantean para pacientes de todas las edades. El esquema de manejo propuesto se presenta en la figura 1.

Cambios en la definición de enfermedad

Esta guía propone un cambio en la definición de la enfermedad, fenómeno este que se observa cada vez con mayor frecuencia en la medicina, cambio que generalmente no es compartible. Cuando se analizaron las razones que llevaron al cambio en la definición de enfermedad en 14 entidades comunes se encontró que quienes establecieron la nueva definición lo hicieron en base a tres elementos:

- ampliar la definición de enfermedad creando pre-enfermedades,
- bajar los umbrales de diagnóstico y
- proponer métodos de diagnóstico precoz o diferente a los usuales⁽⁶⁾.

Categorías de presión arterial en adultos

Categoría de PA	Sistólica	Diastólica
Normal	< 120 mmHg	y < 80 mmHg
Elevada	120-129 mmHg	y < 80 mmHg
Hipertensión		
Etapla 1	130-139 mmHg	o 80-89 mmHg
Etapla 2	≥ 140 mmHg	o ≥ 90 mmHg

NOTA: quienes tienen PA sistólica y diastólica en dos categorías diferentes, deben ser asignados a la categoría superior

Tabla 1

E-mail: esandoya@yahoo.com

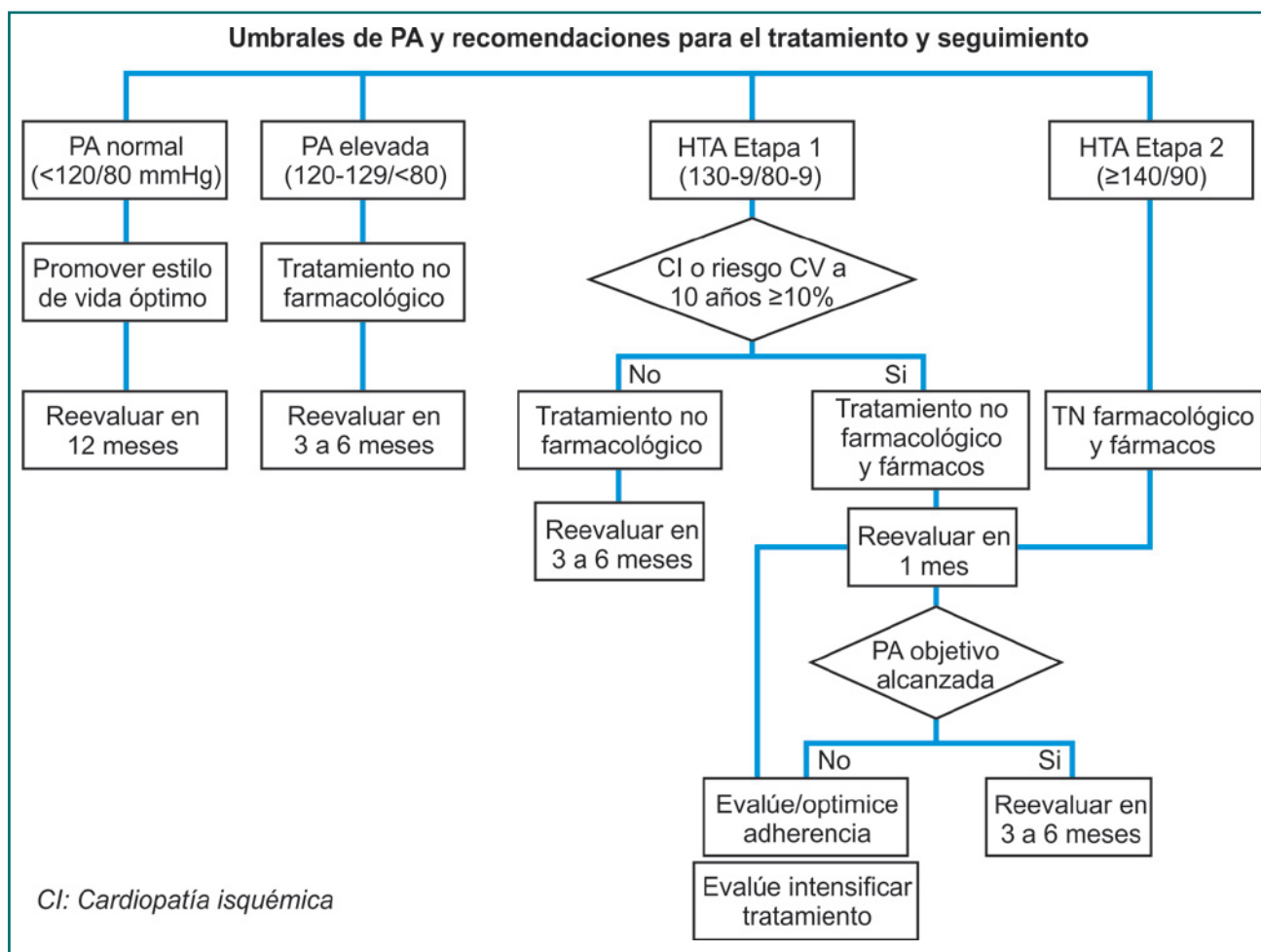


Figura 1 Esquema de manejo de la HTA

En la nueva guía de HTA de ACC/AHA están presentes esos tres elementos (ver tabla 2).

La nueva categoría introducida, **PA elevada**, implica un retroceso respecto a la guía del JNC-8, la que había eliminado la categoría similar de prehipertensión. Ello lo fundamentó en JNC-8 en la ausencia de evidencia derivada de ensayos clínicos randomizados que justificase su existencia. Dado que desde la publicación del JNC-8 no ha surgido nueva evidencia para justificar este cambio, la introducción de esta categoría implica un paso atrás en la racionalización de las decisiones en la elaboración de guías.

Modificar el umbral para el diagnóstico de HTA, al igual que lo que sucede con la reducción de los límites de glucemia para la diabetes y la prediabetes, hará que más individuos sean catalogados como enfermos sin estarlo, lo que llevará a que se traten innecesariamente (dado que no obtendrán beneficio de ello) y además a que algunos se dañen, tal como sucedió con la hipotensión postural severa con síncope que padeció Rogelio.

Con la nueva definición de HTA propuesta, en nuestro país la prevalencia de HTA en adultos (≥20 años) pasará

de aproximadamente 30% del total a alrededor de 52%, lo que haría que se incrementase el número de hipertensos en unos 430.000^(7,8). En los EE.UU., mientras tanto, existiría un aumento de 30.000.000 de hipertensos a partir de la nueva definición⁽⁹⁾.

La razón de los cambios

En la base de los cambios propuestos por la guía están los resultados del estudio SPRINT, que fue realizado en hipertensos >50 años comprobando menor mortalidad con PA sistólica objetivo <120 mmHg que con objetivo <140 mmHg⁽¹⁰⁾. El problema de haber adoptado este estudio como referencia es que sus resultados no son extrapolables a la práctica general, por lo que no es correcto concluir que llevando la PA sistólica por debajo de 120 mmHg se obtendrá beneficio de ello. Si bien el estudio SPRINT fue un estudio válido dado su diseño y ejecución adecuados, su validez externa o aplicabilidad es limitada. Sus resultados no son extrapolables a la asistencia habitual debido al método empleado para medir la PA (ver tabla 3).

Estrategias usadas por la guía ACC/AHA para modificar la definición de HTA

Se creó la categoría de PA elevada
Se redujo en 10 mmHg el límite de PA en la HTA etapa 1
Se promueve la automedida fuera del consultorio para el diagnóstico empleando el mismo punto de corte que en consultorio

Tabla 2

El método empleado para su medida lleva a que el valor de PA observado en SPRINT no sea el mismo que se hubiese obtenido de haberse realizado una medida de PA convencional. Una investigación reciente que comparó la medición de la PA sistólica tal como se realizó en el estudio SPRINT con manera habitual en el consultorio, mostró que la metodología empleada en el estudio arroja un valor inferior en 13 mmHg al obtenido en la clínica. Esto hace que tomar como guía los valores de PA de este estudio, tal como hizo la guía ACC/AHS, sea inapropiado.

Cifras de espontánea y con medicación

Otro argumento empleado para justificar los cambios propuestos deriva del empleo erróneo de información proveniente de la investigación. Evidencia observacional (*sin intervención terapéutica*) ha comprobado una relación continua entre PA y riesgo de eventos CV, al menos hasta una PA diastólica de 70 mmHg, mostrando que una PA más baja confiere menor riesgo⁽¹¹⁾. Esos datos provienen de un estudio que siguió a 420.000 individuos durante 10 años, pero debe tenerse en cuenta que se trataba de individuos cuyas cifras de PA eran espontáneas y no estaban modificadas por tratamiento farmacológico. Esto permite afirmar que si espontáneamente se tiene PA más baja se tiene menos riesgo de eventos CV, pero no que así sucedería si el valor más bajo se consiguiese mediante la administración de fármacos.

Método empleado para medir la PA en el estudio SPRINT

Se midió sin presencia de personal sanitario
Fue una automedida realizada por el paciente con un equipo semiautomático, la que brinda valores inferiores a los que se obtienen cuando es realizada por médico o enfermera
Se realizó luego de 5 minutos de reposo del paciente, algo que raramente ocurre en la práctica
Se consideró el promedio de tres medidas, algo excepcional en la asistencia habitual

Tabla 3

Pero para poder definir una enfermedad a partir de determinado punto de corte en una variable continua (*en este caso la PA*), además de que un valor más bajo se asocie a menos riesgo, es necesario demostrar que el descenso de esos valores mediante intervenciones terapéuticas se asocia a menor riesgo de eventos. Y esto último no ha sido demostrado por la evidencia existente hasta la fecha en el caso de la HTA.

La evidencia actual es consistente y no avala los cambios

La limitación en la evidencia derivada de SPRINT es consistente con los hallazgos de dos publicaciones recientes. Un metaanálisis que incluyó 300.000 individuos participantes en 74 ensayos clínicos randomizados, mostró que objetivos de PA más bajos no reducen la mortalidad ni previenen los eventos CV en pacientes sin patología CV⁽¹²⁾. El beneficio observado dependió del valor inicial de PA sistólica; si esta era >160 mmHg hubo reducción de eventos CV (*riesgo relativo [RR] 0,78; IC 95% 0,70 a 0,87*); mientras que en aquellos con PA inicial <140 mmHg no hubo beneficio (*RR 0,97; IC 95% 0,90 a 1,04*).

Si se consideran estos hallazgos en el contexto de toda la evidencia existente al respecto, queda claro que el beneficio de reducir la PA se observa en aquellos con PA sistólica ≥ 140 mmHg, aunque la situación podría ser diferente en pacientes con cardiopatía isquémica, en los cuales la mayor reducción de PA prevendría eventos CV⁽¹¹⁾.

En la otra investigación, una revisión sistemática reciente de la Colaboración Cochrane que evaluó el beneficio del tratamiento de la HTA en individuos mayores de 65 años de edad, se comprobó que no existía beneficio en reducir la PA sistólica por debajo de 150 mmHg cuando se lo comparó con llevarla por debajo de 140 mmHg⁽¹³⁾. El metaanálisis no mostró diferencia respecto a mortalidad (*IC 95% 0,99 a 1,54*), ACV (*IC 95% 0,94 a 1,67*) ni eventos CV mayores (*IC 95% 0,98 a 1,45*).

Finalmente, el objetivo fijado para la PA sistólica en diabéticos por la guía ACC/AHA no tuvo en cuenta los resultados del estudio ACCORD, el que no mostró beneficio con la disminución intensiva de la PA en diabéticos, los autores de la guía ampliaron la meta a <130/80 mmHg a todos los adultos de alto riesgo, independientemente del estado de diabetes y la edad⁽¹⁴⁾.

Un paso atrás en la elaboración de guías

La AAFP, organización que nuclea a los médicos de familia de los EE.UU., optó por no participar en el desarrollo de la guía esas debido a la metodología a emplear, incluyendo lo relativo al manejo de los conflictos de

interés⁽²⁾. La ausencia de criterios claros para controlar los conflictos de interés representa un paso atrás, pues en el reporte del JNC-8 del año 2014, se habían tomado en cuenta las recomendaciones al respecto del Institute of Medicine (IOM) de ese país⁽¹⁵⁾. La guía del JNC-8 fue desarrollada atendiendo a las recomendaciones de ese documento (*Guías de Práctica Clínica en las que podemos confiar*), el que establece una serie de criterios explícitos para la elaboración de guías de práctica clínica, de manera de controlar los conflictos de interés y otros aspectos controversiales⁽¹⁶⁾. La aplicación de esos criterios llevó a que en el JNC-8, entre otras cosas, eliminase el concepto de prehipertensión, el que ahora se retoma con otro nombre.

Un aspecto destacable de la nueva guía: el énfasis en la medida adecuada de la PA

En mayor medida que sus predecesoras, esta guía enfatiza que las decisiones acerca de tratar la PA no deberían basarse en un solo valor, sino que idealmente deberían incluir muchas lecturas.

Además, se estimula el uso de la medición domiciliar de PA para el seguimiento de los hipertensos, lo que se ha visto que contribuye al mejor control. En tal sentido es necesario tener presente que los valores de normalidad en esa situación son diferentes a los de la clínica y no pueden ser empleados como equivalentes. La equivalencia de los valores de PA establecidos en la guía ACC/AHA se presenta en la *tabla 4*.

Debido a la hipertensión de túnica blanca, se recomienda que después de múltiples lecturas en consultorio los hallazgos anormales se confirmen con una medición ambulatoria de 24 horas (MAPA), lo que es poco frecuente. Por el contrario, es común que se mida rápidamente la PA en la consulta, se etiquete como hipertenso y se someta a tratamiento. Desafortunadamente, el primer instinto de un médico puede ser tratar en base a esa lectura inicial de PA, sin dar tiempo al paciente para que se relaje y medirla una segunda vez. En muchos casos la PA se controla inmediatamente que el paciente llega a la consulta, y como en ese momento puede estar estresado o haberse apresurado para llegar a tiempo, estas lecturas a menudo son más altas que su PA habitual⁽¹⁷⁾. Depender solo de esos valores puede ocasionar que la persona sea tratada en exceso y que se produzcan síntomas derivados de la hipotensión ortostática. Una medida correcta de la PA requiere que la persona no debería haber hecho ejercicio, consumido café ni fumado media hora antes de someterse a su control y debería reposar en una silla durante al menos cinco minutos antes de la medición, pero ello pocas veces es tenido en cuenta. Desafortunadamente en nuestro medio, pero también en otras latitudes, la medida de la PA habitualmente se realiza de manera incorrecta^(18,19).

Equivalencia de los valores de PA (mmHg)

Clínica	Automedida	MAPA diurno	MAPA nocturno	MAPA 24 h
140/90	135/85	135/85	120/70	130/80
160/100	145/90	145/90	140/85	145/90

Tabla 4

Eventos adversos asociados a la reducción de PA propuesta

El tratamiento alcanzando valores menores de PA en SPRINT se asoció a mayor incidencia de eventos adversos⁽¹⁰⁾. Cuando se lleva esto a números se observa que la reducción de riesgo absoluto de eventos en el estudio fue de 1,6% (*pasó de 6,8% a 5,2%*), lo que expresado de otra manera significa que de 1.000 pacientes tratados, 16 obtendrán beneficio si se emplean los mismos criterios de medida de la PA de SPRINT.

Pero el precio a pagar por ello será elevado: 22 de los 1.000 tendrán efectos secundarios importantes: 16 presentarán falla renal aguda, 10 síncope, 10 hipotensión severa y 8 tendrán trastornos hidroelectrolíticos (*con algunos pacientes teniendo más de uno de esos eventos*).

Es decir, que el precio a pagar por el eventual beneficio de una mayor reducción de la PA sería elevado, mayor aún entre los sujetos más añosos.

Debe tenerse presente que el riesgo de lesiones graves por caídas parece ser mayor en los primeros 15 días después de iniciar o intensificar el tratamiento de reducción de la presión arterial en pacientes mayores, siendo el estado de fragilidad un fuerte predictor de riesgo de efectos adversos graves relacionados con la medicación⁽¹²⁾.

Sociedades científicas plantean sus discrepancias

La comunidad de médicos de familia nucleada en la AAFP fundamenta su **no aceptación** de la guía en que los autores realizaron una revisión sistemática destinada a responder solo cuatro preguntas clave, y luego, en base a ello, formularon más de 100 recomendaciones. Asimismo critican que en la revisión sistemática no se incluyó la evaluación de los daños asociados al tratar de alcanzar una PA más baja, un elemento clave en el momento de decidir la conducta a adoptar con el paciente⁽²⁾.

Esa misma sociedad científica realizó una revisión crítica tanto de las guías ACC/AHA y JNC-8, concluyendo que en base en la metodología utilizada, la aplicabilidad y la coherencia interna, el rigor científico de esta última brinda recomendaciones adecuadas a médicos de familia y pacientes sobre el manejo adecuado de la HTA.

Por su parte, el Comité de Pautas Clínicas del ACP planteó que los cambios van muy lejos con muy poca evidencia, preguntándose:

“¿Están justificados los daños, costos y complejidad de la atención asociados con este nuevo objetivo por los supuestos beneficios de etiquetar a casi la mitad de la población de EE.UU. como enfermos y someterlos a tratamiento?”

Creemos que no y creo que muchos médicos de atención primaria y pacientes estarían de acuerdo⁽²⁰⁾.

Por su parte, estas dos entidades en enero pasado han publicado una guía de manejo de la HTA en mayores de 60 años, en la cual recomiendan comenzar el tratamiento farmacológico con una PA sistólica sostenida >150 mmHg, con el objetivo de alcanzar valores <150 mmHg, el que podría llevarse a 140 mmHg en individuos con AIT previo o riesgo CV elevado⁽²¹⁾.

“Los médicos de familia abordan el tratamiento de la hipertensión de forma individualizada, teniendo en cuenta los antecedentes patológicos, los factores de riesgo, las preferencias y los recursos de los pacientes”, dijo el presidente de AAFP, Michael Munger, a AAFP News. “Mantendremos decisiones informadas con los pacientes mientras consideramos posibles beneficios y daños⁽²²⁾.

Desafíos presentes en el manejo de la HTA

Datos recientes de la Organización Mundial de la Salud y del Banco Mundial establecen que más de mil millones de personas viven con HTA no controlada, dándose así la ley de cuidado inverso: la disponibilidad de buena atención médica tiende a variar inversamente a su necesidad en la población atendida⁽²³⁾. Esto ha sido comprobado por nuestro grupo comprobando que la

prevalencia de HTA a nivel público del Sistema Nacional Integrado de Salud (SNIS) es más elevada y que el cuidado que reciben los pacientes de ese subsector es de peor calidad que el que reciben los del subsector privado⁽²⁴⁾. Seguramente en ello influye la existencia de metas prestaciones en este último, las que están alineadas con una mejor detección y control de la HTA.

El desafío consiste en desarrollar evidencia sólida sobre lo que funciona y lo que no funciona para los que están en riesgo en nuestro medio, y encontrar formas de cuidar a todos aquellos en riesgo, con especial énfasis en aquellos más enfermos y menos favorecidos.

Conclusiones

En la era de los registros de salud electrónicos y la medicina de precisión, las decisiones sobre el inicio y la intensificación del tratamiento para disminuir la PA no deben basarse solamente en la PA previa al tratamiento. La reducción del riesgo esperada puede variar según diversos factores no relacionados con la PA, los que habitualmente están disponibles en la base de datos de pacientes; el desafío es integralos para estimar su riesgo y monitorizar su evolución en base a la mayor cantidad de parámetros posibles.

La medición adecuada de la presión sanguínea es crítica y requiere tiempo. La consecuencia de la mala medida puede llevar a que muchas personas sean etiquetadas como hipertensas, y reciban terapia farmacológica que no le brinde beneficios, por lo tanto, pueden experimentar eventos adversos innecesarios.

En las decisiones sobre la intensidad del tratamiento para disminuir la PA, los beneficios deben equilibrarse con los riesgos de tratamiento concomitantes, particularmente en adultos mayores.

Bibliografía

- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C 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
- AAFP. Guidelines Developed by External Organizations Not Endorsed by the AAFP. Disponible en: <https://www.aafp.org/patient-care/clinical-recommendations/non-endorsed.html>
- ACP Criticizes New Blood Pressure Guideline. Disponible en: <https://www.medpagetoday.com/cardiology/hypertension/70677>
- SAC. Congreso AHA: Controversia por cambios en guía de hipertensión arterial disponible en: <https://www.medpagetoday.com/cardiology/hypertension/70677>
- Sandoya E. Guías de práctica clínica: en busca de la evidencia. *Rev Med Urug* 2009;25: 239-48
- Moynihan RN, Cooke GP, Doust JA, Bero L, Hill S, Glasziou PP. Expanding Disease Definitions in Guidelines and Expert Panel Ties to Industry: A Cross-sectional Study of Common Conditions in the United States. *PLoS Med*. 2013 Aug;10(8):e1001500.
- Bordaberry S, Torres F, Núñez E, Machado F, Sandoya E. Impacto de la nueva definición de hipertensión en la cantidad de hipertensos en Uruguay. Presentado en el 1er Congreso Internacional de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad CLAEH. Punta del Este 2018.
- Sandoya E, Puppo T, Vázquez H, Portos A, Castro M, Fort Z. Evolución de la hipertensión arterial en Uruguay: 1948-2011. *Rev Urug Cardiol* 2012; 27: 377-86
- Dyer O. New guideline will put 30 million more Americans in high BP group. *BMJ* 2017;359: j5357
- SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373: 2103-16.
- MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. 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 Mar 31;335(8692):765-74.
- Association of Blood Pressure Lowering With Mortality and Cardiovascular Disease Across Blood Pressure Levels. *JAMA Intern Med* 2018;178:28-36

Es razonable considerar objetivos de tratamiento más agresivos en los pacientes de mayor riesgo; mientras que un objetivo de PA < 130/80 mmHg podría tener sentido en pacientes de alto riesgo, para todos los demás parece más razonable continuar definiendo la HTA como una PA \geq 140/90 mmHg, y tratarlos para alcanzar un objetivo de PA sistólica <140 mmHg o de PA sistólica <150 mmHg en mayores de 60 años.

El mayor desafío en la práctica clínica a la hora de decidir sobre el tratamiento de la PA es sopesar la importancia relativa de los beneficios y riesgos de sus componentes, y los valores y las preferencias de los pacientes deben desempeñar un papel central.

Recibido: 02/04/18
Aprobado: 10/05/2018

Bibliografía

13. Garrison SR, Kolber MR, Korownyk CS, McCracken RK, Heran BS, Allan GM. Blood pressure targets for hypertension in older adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Aug 8;8:CD011575
14. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, Simons-Morton DG, Basile JN, Corson MA, Probstfield JL, Katz L, Peterson KA, Friedewald WT, Buse JB, Bigger JT, Gerstein HC, Ismail-Beigi F. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-85
15. IOM (Institute of Medicine). 2011. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. Washington, DC: The National Academies Press.
16. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J 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.* 2014;311:507-20
17. Sandoya E, Nogueira AP, Correa N, Dos Santos S, Olivera L, Nadruz L et al. Calidad de la medida de la presión arterial en la práctica habitual. *Rev Urug Cardiol* 2017;32:44-52
18. Sandoya E, Ferreria A, Machado F. Calidad de la medida de la presión arterial en centros de salud comunitarios. *Rnfer Clin* 2017;27:294-302
19. Abbasi J. Medical Students Fall Short on Blood Pressure Check Challenge. *JAMA.* 2017 Sep 19;318(11):991-992.
20. Bakris G, Sorrentino M. Redefining Hypertension — Assessing the New Blood-Pressure Guidelines. *N Engl J Med* 2018;378:497-499
21. Qaseem A, Wilt TJ, Rich R, Humphrey LL, Frost J, Forciea MA; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians and the Commission on Health of the Public and Science of the American Academy of Family Physicians. Pharmacologic Treatment of Hypertension in Adults Aged 60 Years or Older to Higher Versus Lower Blood Pressure Targets. *Ann Intern Med.* 2017 Mar 21;166(6):430-437
22. Wilt TJ, Kansagara D, Qaseem A; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Balancing Benefits, Harms, and Patient Preferences for Hypertension - *Annals of Internal Medicine - American College of Physicians.* *Ann Intern Med.* 2018;168:369-70.
23. William Cayley: Hypertension and inverse care. Disponible en: <https://blogs.bmj.com/bmj/2018/01/02/william-cayley-hypertension-and-inverse-care/>
24. Sandoya E, Torres F, Rivedieu F, Machado F, Núñez E. Situación de la hipertensión arterial a nivel público y privado. *Rev Urug Cardiol* 2016;31: 219-2