

Metas de tratamiento en la hipertensión arterial

La hipertensión arterial (HA) es uno de los factores de riesgo cardiovascular (CV) de mayor prevalencia poblacional. En la Argentina se estima que un tercio de la población mayor de 18 años de ambos sexos es hipertensa⁽¹⁾. Si bien el tratamiento con medidas no farmacológicas y farmacológicas tiene beneficios bien establecidos, numerosas personas hipertensas desconocen su condición o, habiendo sido diagnosticadas, no alcanzan a normalizar los valores de tensión arterial (TA)⁽²⁾.

La relación entre TA y eventos cardiovasculares es continua: comienza con valores tan bajos como 115 mmHg de tensión arterial sistólica (TAS), aumenta gradualmente y a partir de 140-160 mmHg de TAS, toma una pendiente más acentuada⁽³⁾. Como no existe un valor de corte natural que defina la TA normal, se ha adoptado un criterio pragmático, definiendo como hipertensión arterial aquellos valores por encima de los cuales las intervenciones para descenderlos producen beneficios.

No es de extrañar entonces que tanto los valores que definen la HA, como las metas propuestas para los pacientes en tratamiento hayan ido cambiando a lo largo del tiempo, en las sucesivas ediciones de las guías de práctica clínica de diferente origen. Las metas de TA sugeridas en las propuestas más recientes eran menos de 140/90 mmHg de TAS y TAD, respectivamente⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾.

Recientes investigaciones evaluaron objetivos de TA más bajos, como una TAS menor a 120 mmHg⁽⁷⁾, planteando un amplio debate. Nuestro propósito es comentar estos estudios y revisar las recomendaciones actuales sobre qué valores de TA utilizar en el tratamiento de los diferentes subgrupos de pacientes hipertensos.

Metas del tratamiento: ¿qué dicen las guías?

El establecimiento de las metas de la TA no es un procedimiento libre de controversias. Con frecuencia se fundamentan en varios ensayos controlados cuyos diseños tienen algunas diferencias en variables tan importantes como la edad de los participantes, criterios de ingreso y exclusión, presencia o ausencia de enfermedades concomitantes, la gravedad de la hipertensión, los regímenes de tratamiento y los objetivos terapéuticos. Por otro lado se han diseñado muy pocos ensayos que comparen los resultados de diferentes objetivos en los efectos de la reducción de la presión arterial. Al día de hoy no hay acuerdo sobre las metas de presión arterial que se quieren alcanzar, siendo estas uno de los objetivos terapéuticos deseados, en pacientes con hipertensión arterial⁽⁸⁾.

En la versión 2014 de la guía norteamericana para el manejo de la hipertensión arterial (JNC8) se propone una meta de TA bajo tratamiento inferior a 140/90 mmHg para la población general de 18-59 años, y menor a 150/90 mmHg para los mayores de 60 años⁽⁴⁾. Para todos los pacientes adultos con diabetes o enfermedad renal crónica la meta es una TA <140/90 mmHg⁽⁴⁾. En el Manual para el Cuidado Integral de las Personas Adultas en el Primer Nivel de Atención (MCIPA), publicado por el Ministerio de Salud de la Nación de Argentina en 2016 se adoptan recomendaciones similares⁽⁵⁾.

La guía de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) de 2016 también plantea una meta de TA <140/90 mmHg para los adultos menores de 60 años, y propone reducir la TAS a 140-150 mmHg en los mayores de 60 años con valores iniciales de TAS \geq 160 mmHg. Para aquellos pacientes de 60-80 años de edad, con buen estado general y que toleren bien el tratamiento inicial, puede considerarse una meta de TAS <140 mmHg. La meta general en pacientes diabéticos es una TA <140/85 mmHg, pero desciende a <130/80 mmHg en diabetes tipo 1 y en pacientes jóvenes con diabetes tipo 2 y alto riesgo CV⁽⁶⁾.

Tabla 1. Comparación de metas de tensión arterial en las guías de práctica clínica⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾.

	JNC8 (2014) TAS/TAD (mmHg)	MCIPA (2016) TAS/TAD (mmHg)	ESC (2016) TAS/TAD (mmHg)
Adultos	<140/90	<140/90	<140/90
Adultos mayores (>60 años)	<150/90	<150/90	Si TAS>160: TAS 140-150 Si <80 años y bien tolerado: TAS<140
Diabetes Mellitus	<140/90	<140/90	<140/85 DM1 o DM2 en jóvenes con alto riesgo cardiovascular: <130/80
Enfermedad renal crónica	<140/90	<140/90	-

MCIPA: Manual de Cuidado Integral del Paciente Adulto / JNC8: Joint National Committee, 8° Informe / ESC: European Society of Cardiology / TAS: tensión arterial sistólica / TAD: tensión arterial diastólica / DM1 y DM2: diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2.

¿Qué encontraron los ensayos clínicos ACCORD, SPRINT, HOPE-3 y ONTARGET/TRANSCEND?

Estos grandes ensayos clínicos, publicados recientemente, ofrecen resultados que ponen en duda las metas de presión arterial propuestas en las citadas guías de práctica clínica para el tratamiento de la hipertensión arterial⁽⁹⁾⁽⁷⁾⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾.

Ensayo ACCORD: se compararon los efectos de disminuir la TAS a menos de 140 mmHg (tratamiento estándar) o a menos de 120 mmHg (tratamiento intensivo), en pacientes con HA y diabetes (DB) asociadas. La TAS media alcanzada fue de 119.3 mmHg en el grupo de tratamiento intensivo vs 133.5 mmHg en el grupo estándar. No se registraron diferencias en el desenlace primario compuesto, aunque se registró una disminución significativa de la incidencia de accidente cerebrovascular (ACV). El control intensivo se asoció a un aumento significativo de eventos adversos graves atribuidos a los antihipertensivos (3.3% vs 1.3% en el grupo estándar), especialmente hipotensión arterial, arritmias, hiperkalemia e hipokalemia⁽⁹⁾.

Estudio SPRINT: en este ensayo se estudiaron pacientes mayores de 50 años no diabéticos, asignados al azar a dos grupos con metas de TAS similares a las del ACCORD. Aunque la TA promedio lograda en el grupo de tratamiento intensivo fue más baja (121.5 mmHg), no se alcanzó la meta propuesta de menos de 120 mmHg. El ensayo se detuvo en forma anticipada luego de la mitad del tiempo de seguimiento inicialmente fijado (3.26 años) por demostración de eficacia. El desenlace primario (definido como infarto de miocardio [IAM], otros síndromes coronarios, ACV, insuficiencia cardíaca o muerte CV) se redujo de 6.8% a 5.2%; la mortalidad CV se redujo de 1.4% a 0.8% y la mortalidad por todas las causas de 4.5% a 3.3%⁽⁷⁾. También se observó beneficio en el subgrupo de pacientes de 75 años o más, con una reducción relativa del desenlace CV compuesto del 34% (IC95% 15%-49%) y de la mortalidad total del 33% (IC95% 9%-51%)⁽¹²⁾. A pesar del temor a una reducción excesiva de la TAD en pacientes con historia de cardiopatía isquémica, también en este subgrupo se registró un efecto beneficioso⁽⁷⁾. Dentro de los eventos adversos graves, el grupo de tratamiento intensivo tuvo un aumento significativo de la incidencia de hipotensión, síncope, falla renal aguda, hipokalemia, hiponatremia e hipernatremia⁽⁷⁾.

Ensayo HOPE-3: es un estudio doble ciego y controlado con placebo, con diseño factorial, que incluyó hombres de 55 años o más y mujeres de 65 años o más, que tuvieran al menos un factor de riesgo cardiovascular (FRCV), así como a mujeres de 60 años o más con 2 FRCV. Se excluyeron los pacientes con antecedente de IAM o ACV. Se evaluaron al mismo tiempo el tratamiento con rosuvastatina comparada con placebo, y una combinación de candesartán + hidroclorotiacida comparada con placebo. En los pacientes tratados con antihipertensivos el valor medio de TAS/TAD se redujo en comparación con el grupo placebo, pero la morbimortalidad cardiovascular no se modificó en forma significativa⁽¹⁰⁾. Sólo en el tercio de TAS basal más elevada (>143.5 mmHg) se observaron beneficios del tratamiento antihipertensivo⁽¹⁰⁾. Si bien estos resultados no sirven para hacer recomendaciones prácticas sobre las metas de presión a alcanzar en el tratamiento de la hipertensión arterial, sugieren que el tratamiento antihipertensivo para pacientes con riesgo CV intermedio y TAS <140 mmHg no aporta beneficios.

Estudios ONTARGET y TRANSCEND: en ellos se evaluó el uso de ramipril, telmisartán o su combinación en pacientes de 55 años o más con enfermedad CV previa. Aunque estos estudios no fueron diseñados para comparar diferentes metas del tratamiento antihipertensivo, un análisis secundario de los más de 30.000 pacientes enrolados permite evaluar la relación entre la TAS y la TAD alcanzadas bajo tratamiento y los resultados CV. La tasa más baja de eventos se obtuvo con un TAS bajo tratamiento de alrededor de 130 mmHg, observándose un aumento del desenlace primario combinado (definido como IAM, ACV, internación por insuficiencia cardíaca o muerte CV), de la mortalidad CV y de la muerte por todas las causas cuando la TAS era inferior a 120 mmHg o la TAD inferior a 70 mmHg. Los autores concluyen que para la mayor parte de los pacientes de alto riesgo, alcanzar una TAS menor a 130 mmHg pero no inferior a 120 mmHg debería ser seguro y resultar en los mejores resultados. Destacan, sin embargo, que la TAS óptima podría ser menor a 130 mmHg para el caso puntual del ACV, lo que podría justificar una meta de TAS menor en pacientes cuyo riesgo de ACV fuera

especialmente elevado en comparación con el riesgo de IAM o de muerte CV, aunque identificar estos pacientes es un desafío todavía no resuelto⁽¹¹⁾.

En resumen, si bien los hallazgos de los ensayos ACCORD y HOPE-3 no modifican los umbrales y las metas de tratamiento antihipertensivo propuestas por las guías de práctica clínica en uso, los resultados del SPRINT sugieren que, al menos para algunos pacientes hipertensos, una meta más estricta de TAS podría ser la mejor elección. Los estudios ONTARGET y TRANSCEND, por su parte, alertan sobre el riesgo de reducir la TAS por debajo de 120 mmHg.

Un reciente meta-análisis en red reúne los resultados de 42 ensayos clínicos (con más de 140.000 pacientes) que compararon diferentes tratamientos antihipertensivos, y relacionan los valores de TA alcanzados, agrupados en intervalos de 5 mmHg, con los resultados cardiovasculares y la mortalidad total. Se halló una relación lineal entre la TAS media bajo tratamiento y el riesgo CV y la mortalidad, con un valor mínimo para el intervalo de 120-124 mmHg⁽¹³⁾. El editorial acompañante acuerda con los resultados, haciendo notar que los valores de TAS de 120-124 mmHg en los ensayos clínicos corresponderían aproximadamente a TAS <130 mmHg en la práctica médica habitual⁽¹⁴⁾.

Estos estudios han generado múltiples comentarios de los expertos y algunas modificaciones en las recomendaciones de las sociedades científicas, que revisaremos a continuación.

¿Cuál debería ser la meta de tensión arterial después del SPRINT?

La aplicación de los resultados de un ensayo clínico a la práctica asistencial requiere algunas **precauciones**, que revisaremos para el caso del SPRINT.

- a) Los resultados del estudio NO son aplicables a:
- pacientes con diabetes o antecedentes de ACV
 - ancianos frágiles o internados en instituciones de cuidados crónicos,
- ya que todos estos fueron criterios de exclusión en el ensayo⁽⁷⁾.

b) La interpretación de los valores de TAS en el ensayo SPRINT es otro aspecto clave a reconocer, porque, a diferencia de la práctica habitual:

- la medición fue efectuada con un dispositivo automático, luego de unos minutos de reposo y sin la presencia del investigador. Se estima que esta técnica resulta en valores inferiores en al menos 5-10 mmHg a los obtenidos en las condiciones habituales de atención (sin los minutos de reposo previo y con la toma directa por el médico).
- Así por ejemplo, una TAS de menos de 120 mmHg en el ensayo SPRINT podría ser equivalente a 125 o 130 mmHg en la práctica habitual⁽⁸⁾. Teniendo en cuenta esta corrección, la TAS alcanzada en el grupo de tratamiento intensivo en el estudio SPRINT (121.5 mmHg) no sería sustancialmente diferente de la TAS óptima en el ONTARGET/TRANSCEND (130 mmHg).

c) En la evaluación del SPRINT debe tenerse en cuenta el posible sesgo introducido por la interrupción prematura del ensayo por obtención de beneficio, medida que tiende a exagerar los resultados de una intervención cuando se los comparan con los obtenidos en estudios que completaron el tiempo planeado de seguimiento. La magnitud de este sesgo se ha estimado en alrededor del 30% (es decir, del mismo orden que la diferencia encontrada en el SPRINT), si bien su cuantificación en el caso concreto no resulta posible⁽¹⁵⁾.

Teniendo en cuenta todas estas precauciones, ¿qué metas de tratamiento se podrían recomendar? La guía australiana de hipertensión arterial actualizada en 2016 clasifica a los pacientes por su riesgo cardiovascular, y plantea las metas de este modo:

Tabla 2. Metas de tensión arterial en la guía de práctica clínica de Australia⁽¹⁶⁾.

Pacientes	Umbral para iniciar tratamiento (mmHg)	Meta bajo tratamiento (mmHg)
Riesgo CV < 10% a 5 años	≥ 140/90	< 140/90
Riesgo CV 10-15% a 5 años	≥ 140/90	< 140/90
Pacientes de alto riesgo (*)	-	< 120

(*) En los pacientes con riesgo CV >15% a 5 años "es razonable" buscar una meta de TAS <120 mmHg si se la considera segura en base a los datos clínicos, y siempre que se tolere bien la medicación antihipertensiva. En estos casos se recomienda un seguimiento cercano a fin de identificar los posibles efectos adversos que incluyen hipotensión, síncope, anomalías electrolíticas y daño renal agudo⁽¹⁶⁾. Cabe señalar que la recomendación se extiende a personas de todas las edades, con diabetes mellitus o con daño renal crónico, siempre que se cumplan los requisitos y se tomen las precauciones indicadas.

La versión más reciente de la guía de práctica clínica canadiense también recoge las novedades del SPRINT:

Tabla 3. Metas de tensión arterial en la guía de práctica clínica de Canadá⁽¹⁷⁾.

Pacientes	Umbral para iniciar tratamiento (mmHg)	Meta bajo tratamiento (mmHg)
Sin DOB ni otros FRCV	≥ 160/100	< 140/90
Con DOB u otros FRCV	≥ 140/90	< 140/90
≥ 80 años, sin DOB ni DM	≥ 160	< 150
≥ 50 años de alto riesgo (*)	≥ 130	< 120
Diabetes mellitus	≥ 130/180	< 130/80

DOB: daño de órganos blanco / FRCV: factores de riesgo cardiovascular / DM: diabetes mellitus

(*) Alto riesgo: pacientes ≥ 50 años, con enfermedad cardiovascular clínica o subclínica, o enfermedad renal crónica, o riesgo cardiovascular estimado a 10 años ≥ 15%, o con edad ≥ 75 años.

El tratamiento intensivo requiere consentimiento del paciente, adecuadamente informado de los beneficios y riesgos esperados, incluyendo la necesidad de visitas más frecuentes y el uso de más medicamentos. La evaluación debe ser guiada por mediciones de la tensión arterial similares a las utilizadas en el estudio SPRINT, es decir, obtenidas en el consultorio con un dispositivo automático, luego de al menos 5 minutos de reposo y sin la presencia del personal de salud⁽¹⁷⁾. Se deben observar las precauciones y contraindicaciones señaladas en el Cuadro 1.

Cuadro 1. Precauciones y contraindicaciones para el tratamiento hipotensor intensivo, según la guía de práctica clínica canadiense⁽¹⁷⁾.

▷ **La evidencia es limitada o inexistente**

- Insuficiencia cardíaca (fracción de eyección <35%) o infarto de miocardio reciente (en los últimos 3 meses).
- Paciente con indicación para bloqueador beta, pero que no lo recibe actualmente.
- Personas mayores frágiles⁽¹⁸⁾ o institucionalizadas.

▷ **La evidencia no es concluyente**

- Diabetes mellitus
- Accidente cerebrovascular previo
- Filtrado glomerular estimado < 20 mL / min / 1,73 m²

▷ **Contraindicaciones**

- Paciente poco dispuesto o incapaz de adherir a múltiples medicamentos
- TAS de pie <110 mm Hg
- Incapacidad para medir la TAS con precisión
- Causas secundarias conocidas de hipertensión

Es importante notar que la guía canadiense denomina “riesgo cardiovascular elevado” al mayor a 15% a 10 años, mientras que la guía australiana se refiere a un riesgo mayor a 15% a 5 años (que equivale aproximadamente a riesgo mayor a 30% a 10 años). Esta es una diferencia muy importante que no queda debidamente justificada. El riesgo de eventos CV mayores en los pacientes del grupo control del estudio SPRINT fue de alrededor de 2% anual, un valor intermedio entre estos dos puntos de corte.

En la actualización 2016 de la guía conjunta de las sociedades europeas de cardiología se evalúan los resultados del SPRINT y se concluye: “Basados en los datos actuales, puede ser prudente recomendar valores de TAS/TAD dentro del intervalo de 130-139/80-85 mmHg, y posiblemente cerca del extremo inferior de este rango, en todos los pacientes hipertensos”⁽⁶⁾.

Finalizamos esta revisión de la actualización de las metas de hipertensión arterial en las guías de práctica clínica a partir del estudio SPRINT con la versión 2017 de la guía conjunta del Colegio Americano de Médicos y la Academia Americana de Médicos de Familia, enfocada en adultos de 60 años de edad o mayores. La meta recomendada es:

- TAS <150 mmHg para los adultos mayores en general.
- TAS <140 mmHg para los que tiene antecedentes de ACV o ataque isquémico transitorio.
- Proponen “considerar el inicio o intensificación del tratamiento farmacológico en algunos adultos de 60 años o más con alto riesgo CV, basado en una evaluación individualizada, para alcanzar una meta de TAS inferior a 140 mmHg, para reducir el riesgo de ACV o de eventos cardíacos”⁽¹⁹⁾.

Conclusión

No es habitual que un solo ensayo clínico conteste en forma definitiva una pregunta de investigación y alcance para modificar la práctica clínica, sino que debe integrarse con el resto de los conocimientos sobre el tema. El estudio SPRINT sorprendió con el hallazgo de beneficios con una meta más baja de TA, pero su interpretación debe tener en cuenta las limitaciones señaladas en la selección de pacientes, el modo de medir la TA y los posibles sesgos. Estas consideraciones se han reflejado en la actualización de las guías de práctica clínica, que proponen buscar metas más bajas de tensión arterial en pacientes seleccionados de alto riesgo⁽⁶⁾⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾⁽¹⁹⁾.

Para su aplicación se recomienda:

- comenzar revisando las precauciones y contraindicaciones del Cuadro 1;
- optimizar las técnicas de medición de la TA de acuerdo a las recomendaciones;
- asegurar las posibilidades del paciente para adherir al tratamiento y a las visitas de control; y
- explicar las ventajas y problemas asociados a un control más estricto.

Acordada una meta más intensiva,

- se buscará primero alcanzar una TAS <140 mmHg, y luego,
- si la tolerancia es buena, progresar a metas más estrictas.

Teniendo en cuenta la diferente técnica de medición de la TA en el SPRINT, **se propone que el tratamiento intensivo apunte a una TAS<130 mmHg en la medición habitual de consultorio**⁽⁸⁾⁽¹⁴⁾.

Debe realizarse un cuidadoso seguimiento de los efectos adversos como hipotensión, trastornos electrolíticos o de la función renal, en particular en los pacientes añosos o con comorbilidades, y ajustar el tratamiento a los mismos.

Referencias

1. Ministerio de Salud de la Nación, Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. Tercera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo para Enfermedades No Transmisibles. 1a ed. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación; 2015.
2. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation*. 2016;134(6):441-50.
3. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *The Lancet*. 2002;360(9349):1903-13.
4. 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(5):507-20.
5. Ministerio de Salud de la Nación. Manual para el cuidado integral de personas adultas en el primer nivel de atención. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación; 2016.
6. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Capapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81.
7. SPRINT Research Group, Wright JT, 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(22):2103-16.
8. Chobanian AV. Hypertension in 2017—What is the right target? *JAMA*. 2017;317(6):579-80.
9. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Grimm RH, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1575-85.
10. Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P, Zhu J, Liu L, Pais P, et al. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2016;374(21):2009-20.
11. Böhm M, Schumacher H, Teo KK, Lonn EM, Mahfoud F, Mann JFE, et al. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *The Lancet*. 2017;389(10085):2226-2237.
12. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM, et al. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥ 75 Years: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315(24):2673-82.
13. Bundy JD, Li C, Stuchlik P, Bu X, Kelly TN, Mills KT, et al. Systolic blood pressure reduction and risk of cardiovascular disease and mortality: A systematic review and network meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2017. Published online May 31, 2017. doi:10.1001/jamacardio.2017.1421
14. Yancy CW, Bonow RO. New blood pressure-lowering targets—finding clarity. *JAMA Cardiol* [Internet]. Published online May 31, 2017. doi:10.1001/jamacardio.2017.1422.
15. Bassler D, Briel M, Montori VM, Lane M, Glasziou P, Zhou Q, et al. Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis. *JAMA*. 2010;303(12):1180-7.
16. National Heart Foundation of Australia. Guideline for the diagnosis and management of hypertension in adults - 2016 [Internet]. Melbourne: National Heart Foundation of Australia; 2016 [citado 9 de marzo de 2017]. Disponible en: https://www.heartfoundation.org.au/images/uploads/publications/PRO-167_Hypertension-guideline-2016_WEB.pdf
17. Leung AA, Nerenberg K, Daskalopoulou SS, McBrien K, Zarnke KB, Dasgupta K, et al. Hypertension Canada's 2016 Canadian Hypertension Education Program guidelines for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. *Can J Cardiol*. 2016; 32(5):569-88.
18. Xue Q-L. The frailty syndrome: definition and natural history. *Clin Geriatr Med*. 2011;27(1):1-15.
19. Qaseem A, Wilt TJ, Rich R, Humphrey LL, Frost J, Forciea MA, et al. Pharmacologic treatment of hypertension in adults aged 60 years or older to higher versus lower blood pressure targets: A clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166:430-437.



Fundación FEMEBA

Personería Jurídica Res n° 2841/97
GAPURMED Región Provincia de Buenos Aires

Números anteriores:

<http://www.fundacionfemeba.org.ar/farmacologia/folia-doc>

Contacto:

farmacol@femeba.org.ar

FoliaDOC

Editores Responsables

- Dr. Guillermo Cobián (Fundación FEMEBA)
- Prof. Dr. Héctor O. Buschiazco (Fundación FEMEBA)

Directora

- Prof. Dra. Perla M. de Buschiazco

Redacción y Coordinación

- Dr. Martín Cañas
- Dr. Martín Urtasun