

Hipertensión en el anciano. Estado actual

B. Gil Extremera / B. M. Rodríguez Gil / A. Maldonado Martín

El anciano (consideración convencional para las personas mayores de 65 años) es el grupo humano que más está creciendo en los países occidentales a un ritmo casi dos veces superior al de la población general. En España, en 1966, con el 13,2% de la población general, representaba cinco millones de personas, cifra que para el año 2000 se elevará a seis. La esperanza de vida se estima actualmente en 80 años para las mujeres y en 75 años para los varones. Por otro lado, la atención a los ancianos representa una tercera parte del presupuesto sanitario (1); cuyos principales objetivos giran sobre la prevención de las incapacidades físicas, psíquicas o neurológicas; y el mantenimiento de las funciones biológicas y la independencia personal. La hipertensión arterial (HTA) es el factor de

En este trabajo se revisan los aumentos de presión sanguínea en sujetos de la tercera edad, discutiendo sus peculiaridades en lo concerniente a epidemiología, fisiopatología, diagnóstico y manejo terapéutico.

Se hace especial hincapié en la alta frecuencia de HTA en el anciano (prevalencia del 50%) y en su carácter de preponderante factor de riesgo vascular. Se destaca la HTA sistólica aislada como una condición más propia de pacientes en la tercera edad, no desprovista de riesgos indeseables. Se señalan estudios de rango europeo a su respecto en curso, como el EWPIE y el SVST-EUR, en los que se encuentra implicada la Unidad de Hipertensión autora de este trabajo.

Puede concluirse que, aunque la selección de medicamentos antihipertensivos en el viejo es todavía empírica en buena medida, su uso en dosis por lo general no elevadas y a veces francamente reducidas puede ser muy rentable en orden a menguar la morbimortalidad cardiovascular y global.

riesgo cardiovascular más común y potencialmente evitable de patología cerebrovascular, insuficiencia cardíaca congestiva y enfermedad coronaria; principales causas, a su vez, de morbilidad y mortalidad en el anciano (2). La presión arterial suele ser inferior en las mujeres hasta los 50-60 años, para a partir de esta edad tiende a igualarse con los varones. El dato estrictamente numérico también

es importante, pues el riesgo cardíaco vascular se relaciona con las cifras tensionales y con el incremento gradual de estos valores (3). Una primera cuestión se plantea acerca de los valores tensionales que definen la HTA en este grupo poblacional. Un argumento sería averiguar cuándo los beneficios terapéuticos superan a los costes y riesgos del no tratamiento. El estudio FRAMINGHAM (4), y la OMS, establecen la HTA

Palabras clave: Vejez e hipertensión. Hipertensión sistólica aislada. Factor de riesgo hipertensivo.

Fecha de recepción: Diciembre 1994.

cuando los valores superan a 160/95 mmHg. El «Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure» (5) considera que, al menos, en dos consecutivas visitas los valores sean iguales o mayores a 140/90 mmHg. Según el «Workshop Group of Hypertension in the Elderly» (6) se estima como HTA valores de 160 mmHg y/o diastólica igual o superior a 90 mmHg en tres visitas consecutivas; mientras que los valores de 140-160 mmHg corresponderían a sistólica aislada, si la presión diastólica es inferior a 90 mmHg (6). Los pacientes con HTA límite (140-159/90 mmHg) requieren estrecha observación clínica y muchos son tratados empíricamente con medidas no farmacológicas. Los pacientes con HTA sistólica aislada presentan mayor riesgo cardiovascular a pesar de la normalidad de la presión diastólica (tabla 1).

Epidemiología

En los países industrializados se observa un incremento de la presión arterial con la edad. Este aumento oscila de 5-10 mmHg desde los 40 a los 70 años y de 5-6 mmHg para las presiones sistólica y diastólica, respectivamente (7). La primera lo hace de forma progresiva hasta los 70-80 años, mientras que la diastólica llega hasta los 50-60 años; y a partir de entonces tiende a descender ligeramente. La influencia racial también participa en este fenómeno. En la población negra los valores tensionales son más elevados respecto a la blanca. En las mujeres, durante la 3.^a a 7.^a década el incremento de la presión sistólica es 1-9 mmHg mayor respec-

to a los varones. Así mismo, con la edad, el aumento de la presión diastólica es ligeramente superior en las mujeres respecto a los hombres (7).

El incremento de la presión arterial no es algo inevitable. En poblaciones primitivas de América del Sur y del Pacífico no se ha observado aumento significativo de la presión arterial con la edad (8, 9). Esto sugiere que en las sociedades industrializadas diversos factores socioculturales (dieta, estrés, tabaquismo, sedentarismo, alcohol, obesidad, etc.) favorecen el desarrollo de hipertensión arterial. Aquellos ancianos normotensos e incluso hipotensos presentan menor incidencia de morbilidad y mortalidad cardiovascular respecto a los que tienen presión arterial elevada (2).

Prevalencia

La prevalencia de HTA en el anciano depende de: a) los criterios utilizados para definir la hipertensión; y, b) del número de determinaciones y visitas médicas previas al diagnóstico. En la búsqueda del diagnóstico de HTA pueden establecerse las categorías de: normal, hipertensión límite o «borderline» e hipertensión establecida. En el estudio NHANES («National Health and Nutrition Examination Survey») (7) (1976-1980) realizado en población ambulatoria de 65-74 años, se consideró una sola visita médica con tres registros tensionales. La prevalencia de HTA en este grupo fue del 64,3% (valores mayores de 140/90 mmHg). Con este mismo criterio la prevalencia de población negra fue de 82,9% en mu-

Tabla 1. Clasificación de hipertensión en el anciano, según los valores de presión arterial sistólica y diastólica

Hipertensión (HTA)	PA sistólica	PA diastólica
HTA combinada	> 160	> 90
HTA límite	140-159	< 90
HTA sistólica predominante	> (PAD-15) × 2	> 90
HTA sistólica aislada	> 160	< 90

PAD: Presión arterial diastólica.

Tabla 2. Principales procesos patológicos asociados a la hipertensión arterial en el anciano

Enfermedad cardiovascular	Insuficiencia renal
Diabetes mellitus	Hipotensión ortostática
Obesidad	Hipercolesterolemia
Enfermedad coronaria	Gota. Hiperuricemia
Insuficiencia cardíaca	EPOC
Miscelánea: depresión, artropatías crónicas, claudicación intermitente, infecciones urinarias, etc.	

jeros y de 67,1% en varones; mientras que en población blanca fue de 66,2% y 59,2%, respectivamente. Al considerar las cifras tensionales superiores a 165/95 mmHg la prevalencia media fue de 45,1%, con la siguiente distribución por subgrupos: mujeres y varones de raza negra, 72,8% y 42,9%, respectivamente; mujeres blancas de 47,3% y varones 37,5%. En el estudio SHEP («Systolic Hypertension in the Elderly Program») el 68% con edades entre 65-74 años eran hipertensos (10).

La *hipertensión sistólica aislada* (PAS mayor de 160 mmHg y PAD menor de 90 mmHg) en la población mayor de 60 años se estima entre 6,8-7,3%. Después de 4 visitas es del 9% en varones y 12% en mujeres; de 60-69, 7%; de

70-79 años, 11%, de 80-89 años, 18%, y para mayores de 90 años, 25% (11).

Riesgo de hipertensión

Más de la mitad de todas las muertes que ocurren en individuos mayores de 65 años son debidas a enfermedad cardíaca o cerebrovascular. Los procesos renales y cardiovasculares disminuyen la expectativa de vida en más de diez años (tabla 2).

Diversos estudios han demostrado una prevalencia del 40% de enfermedad cardíaca entre los 65-74 años, con una prevalencia superior al 50% en los mayores de 75 años. La mortalidad por infarto de miocardio es del 38% (en-

Tabla 3. Correlación entre presión arterial (PA) y riesgo cardiovascular (CV) en ancianos (63)

Estudio	Año	Riesgo		Edad
		V	M	
Beckenham (Londres)	1974	(-)	↓	> 70
Bergen (Noruega)	1976	↑	↑	> 70
Framingham (U.S.A.)	1978	↑	↑	65-74
Glostrup (Dinamarca)	1983	(-)	↑	79-80
Gotemburgo (Suecia)	1987	↑	↑	> 70
Tampere (Finlandia)	1988		↓	> 85
Copenhague	1988	(-)	(-)	75-85
Dalby (Australia)	1988	(-)	(-)	> 60
Reino Unido	1988	V	V	50-79

↑ = correlación significativa entre incrementada PA y aumento de riesgo CV; ↓ = correlación con descenso de riesgo CV; (-) = ausencia de correlación entre PA y riesgo CV; V = correlación «V-Shaped».

tre los 60-69 años); 43% (70-79 años) y 58% (80-89). Sólo el 20% de los pacientes que desarrollan ictus cerebrovascular mayores de 60 años presentan buena recuperación respecto al 30-50% para los más jóvenes (7). La HTA es el mayor factor de riesgo para enfermedad cardiovascular y mortalidad en el anciano (12) (tabla 3). Ésta aumenta ocho veces en mujeres (PA \geq 160/95 mmHg) y dos veces en varones hipertensos, respectivamente entre 65-74 años, en comparación con ancianos normotensos. El riesgo de la HTA se debe a la elevación de ambas presiones, sistólica y diastólica, pero en la edad avanzada la presión sistólica tiene una mayor influencia que la diastólica para el desarrollo de ictus, hipertrofia ventricular izquierda, e insuficiencia cardíaca congestiva, tanto en varones como en mujeres (24) (5). La probabilidad de procesos cardiovasculares aumenta especialmente a partir de los 70 años con cualquier valor de presión sistólica si se compara con sujetos de 35 años. En el estudio FRAMINGHAM, el 73% de los varones y el 81% de mujeres que fallecieron tenían unas cifras tensionales mayores de 140/90 mmHg. Estos datos revelan que la HTA incrementa el riesgo de fallo cardíaco, infarto cerebral, coronariopatía y claudicación intermitente (12). También la HTA sistólica aislada aumenta la morbilidad y mortalidad del anciano. La probabilidad de ictus vasculocerebral es cuatro veces superior

al comparar hipertensos con normotensos de igual edad (13). Se calcula que la HTA en el anciano es responsable del 33% de enfermedad cardíaca, 42% de ictus cerebrovascular en varones, y 70% en mujeres (14). Otros factores que en el anciano se asocian al mayor riesgo de coronariopatía son el descenso del HDL-colesterol, aumento de LDL, tabaquismo, diabetes e hipertrofia ventricular izquierda (2).

Fisiopatología

Pese a la alta incidencia de HTA en el anciano, ésta no debe considerarse como algo normal propio del envejecimiento, pues determinadas poblaciones y numerosos individuos no desarrollan HTA. Las mayores alteraciones de senescencia sobre el sistema cardiovascular corresponden a las paredes arteriales y a la dinámica de los vasos. Con la edad aparece engrosamiento de las paredes aórticas y disminución de la elasticidad. Ésta se vuelve elongada y tortuosa con incrementos del volumen y del diámetro hacia la segunda década y sigue un aumento lineal con los años. La hipertensión origina un aumento de la postcarga durante la sístole ventricular, oponiendo una mayor resistencia al acortamiento de las fibras miocárdicas. El sistema cardiocirculatorio responde a esta situación mediante varios mecanismos compensadores interrelacionados entre

Decálogo a seguir para una mejor colaboración del paciente anciano

1. Información adecuada al paciente sobre la enfermedad.
2. Explicar el tratamiento y la absoluta conveniencia de no suspenderlo sin consultar al médico.
3. Prevenir los posibles efectos secundarios de la medicación.
4. Facilitar al paciente los controles periódicos y las posibles visitas no previstas.
5. Informar sobre la dieta y la sal de los alimentos.
6. Comenzar con monoterapia y dosis reducidas.
7. Vigilar posibles interacciones farmacológicas.
8. Individualizar el tratamiento.
9. Considerar las circunstancias económicas del paciente.
10. La información deberá hacerse oral y por escrito.

sí: a) aumento del volumen ventricular izquierdo; b) hipertrofia celular miocárdica; c) circulación coronaria; d) aumento de la filtración glomerular; e) y reducción del tono simpático. La hipertrofia ventricular que inicialmente es un mecanismo compensador del aumento de la postcarga, puede convertirse a largo plazo en un factor patogénico, nocivo por: 1) reducir la distensibilidad (compliance) y la contractilidad intrínseca (miotropismo); 2) favorecer la insuficiencia coronaria por aumento del metabolismo miocárdico, mayor consumo de oxígeno y disminución de la densidad relativa de capilares en el miocardio hipertrofiado; 3) aumento de arritmias; 4) incremento de la morbilidad cardiovascular por insuficiencia cardiovascular, insuficiencia cardíaca, muerte súbita o infarto de miocardio (15).

Etiología de la HTA en el anciano

El origen de la HTA es desconocido. Sin embargo, diversas observaciones clínicas pueden ser consideradas como posibles factores etiológicos.

Obesidad

Con la edad existen cambios en la composición corporal, caracterizados por un descenso de la masa muscular y aumento del tejido adiposo. Existe una correlación positiva entre el aumento del índice de masa corporal y el incremento de la presión arterial en el anciano. Los mecanismos por los que la obesidad conduce a la HTA no están totalmente aclarados, aunque hay que considerar: a) el aumento en la ingesta de sodio; b) excesivo consumo de calorías; c) resistencia insulínica e hiperinsulinismo acompañado de efectos anabólico y antinatriurético.

Modificaciones vasculares

Con la edad se produce un aumento en la rigidez y descenso de la elasticidad de la aorta y otros grandes vasos con depósito de calcio y de matriz colágena en las paredes vasculares (16). Las arteriolas sufren degeneración hialina en la capa media y descenso de la relación luz/pa-

red vascular. Las arterias de grande y mediano calibre (carótidas, coronarias, renales) aparecen engrosadas y con cambios arterioscleróticos. Cambios hialinos en la arteriola glomerular aferente son frecuentes con la edad, presentándose en el 16,5% de sujetos por encima de 50 años. Los cambios surgidos en los vasos arteriales favorecen el aumento de la resistencia en respuesta a los vasoconstrictores (17).

Barorreceptores

La sensibilidad de los barorreceptores está disminuida con la edad (18). Los barorreceptores atenúan los incrementos o descensos bruscos de la presión arterial. La sensibilidad de los barorreceptores se mide comúnmente como: a) taquicardia producida por un agente depresor o, b) bradicardia debida a un agente presor. La alteración en el mecanismo reflejo de los barorreceptores puede participar en la etiología de la HTA en el anciano. La disminución de la sensibilidad de los barorreceptores induce empeoramiento de los reflejos posturales, lo que hace al anciano hipertenso esté o no tratado, más susceptible a la hipotensión ortostática (59).

Los barorreceptores situados en el corazón, grandes arterias y arteriolas aferentes del riñón, son sensibles a la distensión de la pared vascular a la que responden con un aumento de la frecuencia de descarga. El arco aferente lo forman fibras del IX par craneal y algunos nervios simpáticos espinales. Los impulsos son procesados en el tronco encefálico, alrededor de los núcleos del tracto solitario, en conexión con el sistema corticohipotalámico. Las fibras eferentes son nervios adrenérgicos simpáticos, que se dirigen hacia el miocardio, vasos sanguíneos y fibras vagales colinérgicas. Un ascenso brusco de la presión arterial ocasiona una descarga con el consiguiente enlentecimiento de la frecuencia cardíaca, por acción vagal, y vasodilatación por disminución del tono simpático; y descenso de la presión arterial. En el hipertenso hay menor sensibilidad de los barorreceptores, modificándose el dintel a partir del cual

se produce la señal de alarma para reducir las cifras tensionales. Se cree que una alteración del sistema nervioso simpático puede estar en la base de la fisiopatología de la HTA. La hiperactividad simpática provocaría un aumento sostenido de la presión arterial, por los siguientes mecanismos: a) liberación de norepinefrina que actúa sobre los receptores alfa-1 de la musculatura lisa vascular, con aumento de las resistencias periféricas y de la presión arterial; b) aumento del volumen plasmático, por retención de sodio por acción directa sobre el túbulo renal o por liberación de renina y subsiguiente producción de angiotensina y aldosterona; c) hiperactividad simpática de origen central con liberación de catecolaminas por la médula suprarrenal (17).

Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

El riñón puede intervenir en la patogénesis de la HTA mediante la producción de sustancias presoras a través del sistema RAA. La renina producida en el aparato yuxtaglomerular renal reacciona con el angiotensinógeno hepático originando el decapeptido angiotensina I, que mediante la enzima convertidora es degradado al octapeptido angiotensina II. Éste es un potente vasoconstrictor, que estimula la secreción de aldosterona, el sistema nervioso simpático, el centro de la sed, la secreción de ADH y la reabsorción tubular de sodio. Con la edad hay descenso de la actividad de renina plasmática, por degeneración hialina de las arteriolas aferentes renales y menor respuesta a la estimulación betaadrenérgica (1).

Sistema kaliceína-kinina

Las kaliceínas son enzimas que al actuar sobre las proteínas plasmáticas, kininógenos, liberan los péptidos vasodilatadores o kininas que son el elemento activo del sistema; y que se hidrolizan por las kininasas I y II a péptidos inactivos. En la hipertensión arterial se ha observado una disminución en la excreción urinaria de kaliceínas.

Los sistemas hormonales renales que intervienen en la homeostasis de la presión arterial no son independientes entre sí, sino al contrario,

hay interacciones entre los mecanismos presores (RAA) y los vasodilatadores (prostaglandinas y kaliceína-kinina).

Diagnóstico

El diagnóstico de HTA se establece cuando el promedio del registro en tres consecutivas visitas es igual o superior a 160/90 mmHg (5). Las tomas tensionales deben efectuarse en posición de sentada y erecta. La importancia del ortostatismo es significativa en el anciano; el 25% muestran una caída de 20 mmHg; en el 10% alcanza 30 mmHg; y el 5% hasta 40 mmHg (19). Hay tres causas principales de errores diagnósticos de HTA: hipertensión lábil (o de consulta), laguna auscultatoria («auscultatory gap») y seudohipertensión. El primer caso es muy común en la práctica diaria; respecto al segundo, en el anciano existe a menudo una amplia «ausencia» entre el primer ruido de KOROTKOFF y la subsiguiente auscultación del latido. Si al insuflar el manguito del esfigmomanómetro sólo se alcanza ese nivel, la presión sistólica será infravalorada. Es recomendable superar en 20 mmHg la presión de oclusión del pulso, alcanzando como mínimo a 180 mmHg. En la seudohipertensión, la arteria arteriosclerótica sólo puede ser comprimida por altas presiones. Esto puede representar una discrepancia de 10-100 mmHg entre la presión por el manguito y la presión intraarterial. La maniobra de OSLER permite detectar esta seudohipertensión de la siguiente forma: a) palpación de la arteria radial mientras se insufla el manguito para provocar el colapso del vaso; b) se aprecia cómo la arteria permanece rígida y fácilmente palpable.

Hipertrofia ventricular izquierda (HVI)

La HVI puede encontrarse hasta en el 60% de los hipertensos ancianos, cuando se evalúan mediante ecocardiografía (15). Según los criterios ecocardiográficos de la Asociación Americana de Cardiología (masa ventricular/m² de superficie corporal) hasta un 80% de los hipertensos mayores de 65 años presentan HVI. Esta

alteración ocurre especialmente en la: a) HTA sistólica aislada; b) HTA de larga evolución; y c) arritmias o fallo cardíaco congestivo. La HVI una vez establecida puede acompañarse de disfunción diastólica, disnea, dolor torácico y mayor frecuencia de arritmias.

Tratamiento

Actualmente se considera que los beneficios del tratamiento superan los riesgos y efectos secundarios en los individuos hipertensos mayores de 65 años. Esta afirmación se apoya en los resultados de diversos estudios clínicos efectuados hasta el momento. El «Veterans Administration Cooperative Study on Antihypertensive Agents» (20) realizado en hipertensos menores de 75 años, es un estudio controlado doble ciego-placebo. Se utilizaron diuréticos tiazídicos, reserpina e hidralazina. En los pacientes del grupo control aparecieron complicaciones cardiovasculares (especialmente ictus vasculocerebral y fallo cardíaco congestivo) en el 62,8%; mientras en el grupo de tratamiento fue de 28,9%. El estudio MRC (21) también revela los efectos beneficiosos del tratamiento activo, diuréticos, respecto a la disminución de procesos cardiovasculares. En el «Australian Therapeutic Trial in Mild Hypertension» (22) se estudiaron 5.682 sujetos (60-69 años) con PAS inferior a 200 mmHg y PAD 95-100 mmHg. Los pacientes fueron asignados a tratamiento con tiazida, metildopa, betabloqueantes, vasodilatadores y placebo. El descenso tensional fue de 13,4 mmHg en el grupo de tratamiento activo frente a 6,7 mmHg en el grupo de placebo y un descenso del 39% de complicaciones cardiovasculares en los tratados con medicación.

«Hypertension Detection and Followup Program» es un estudio clínico a 5 años, cooperativo, randomizado, comparando el tratamiento antihipertensivo realizado en un programa especial en centros («Stepped Care») con el modelo existente en una determinada comunidad («Referred Care»). Para los pacientes de 60-69 años el porcentaje de mortalidad fue 16,8 inferior en el «Stepped Care» respecto al «Referred Care» (23).

El «European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly Trial» (EPHE) (24) es un amplio estudio randomizado doble ciego-placebo para evaluar la eficacia del tratamiento de la HTA en sujetos mayores de 60 años. La investigación incluyó 840 pacientes (edad media, 72 años). Se utilizaron diuréticos (tiazida y triamterene) y metildopa. Después de 5 años de tratamiento las cifras tensionales descendieron de $183 \pm 17/101 \pm 7$ mmHg a $150 \pm 20/85 \pm 9$ mmHg en el grupo con tratamiento activo, frente a $182 \pm 16/101 \pm 7$ mmHg a $171 \pm 25/95 \pm 9$ en el grupo placebo.

En el STOP Hypertension Study (25) se analizaron 1.627 pacientes con cifras de PAS 180-230 mmHg y PAD 105-120 mmHg. El grupo fue seguido durante 65 meses (promedio de 25 meses). Los pacientes que recibieron tratamiento activo redujeron las cifras en 19,5/8,1 mmHg respecto al grupo placebo. El tratamiento redujo en un 40% la incidencia de ictus, el 13% de IAM y el 50% de IAM fatal. La mortalidad cardiovascular descendió (53 frente al 29%) y la mortalidad total (63 frente a 34,6%).

El objetivo del tratamiento debe incluir la normalización o reducción de las cifras tensionales, conseguir protección cardiovascular y evitar la progresión de las lesiones de los órganos diana; todo ello orientado hacia una mejor calidad de vida del paciente. El tratamiento se basa en la asociación de medidas higiénico-dietéticas y farmacológicas. En algunos casos pueden ser suficientes las primeras, sin necesidad de prescribir fármacos antihipertensivos (65).

Medidas no farmacológicas

El cumplimiento de las medidas higiénico-dietéticas es fundamental tanto para tratamiento así como coadyuvante de la medicación antihipertensiva. Entre las que han demostrado mayor efectividad se incluyen: reducción en la ingesta de sal y de alcohol, supresión del tabaquismo y control de la obesidad (66). Se recomienda una ingesta moderada de sal, 5-6 g/día (aproximadamente 100 mEq/día), eliminando alimentos ricos en sodio (salazones, congelados,

precocinados, conservas, embutidos y quesos no frescos). El control de la obesidad permite descender la presión arterial, la sobrecarga cardíaca, la diabetes, hiperlipidemia e hiperuricemia. Se debe intentar llegar al peso normal \pm 10%. Respecto al alcohol, deben evitarse ingestas superiores a 50 g/día. Eliminar el tabaco es aconsejable no tanto por un hipotético efecto hipertensor, sino más bien como factor de riesgo coronario. Debe evitarse el estrés intenso; practicar ejercicio físico isotónico moderado y constante (ciclismo, pasear, natación).

Tratamiento farmacológico

Diferentes estudios (European Working Party Hypertension in the Elderly (24), Veterans Administration Cooperative Study (20), Australian Therapeutic Trial in Mild Hypertension (22), etc.) en población mayor de 60 años revelan una disminución de las complicaciones cardiovasculares, cerebrovasculares y de la insuficiencia ventricular izquierda como beneficios derivados del tratamiento farmacológico antihipertensivo. En los ancianos pueden utilizarse los fármacos antihipertensivos actualmente disponibles dentro del arsenal terapéutico para combatir la HTA en sujetos más jóvenes (26, 27, 28).

Diuréticos

Los diuréticos producen depleción de agua y electrolitos al inhibir la reabsorción en el túbulo renal. Los de tipo tiazídico (clorotiazida, hidroclorotiazida y afines, clortalidona, metazolona) descenden ambas presiones sistólica y diastólica. Son fármacos con un largo historial de ser una alternativa muy válida tanto en monoterapia como en asociación a otros antihipertensivos (24, 29, 30, 31). Con los diuréticos puede presentarse debilidad muscular, arritmias por hipopotasemia, elevaciones de los niveles plasmáticos de glucosa, ácido úrico, triglicéridos y la fracción lipoproteica VLDL. A estas circunstancias se ha atribuido el escaso beneficio de estos fármacos en la prevención secundaria de la enfermedad coronaria. En los ancianos se recomienda usar los diuréticos a dosis reducidas (12,5 mg/día de hidroclorotiazida,

por ejemplo). Los nuevos diuréticos (indapamida, xipamida, piretamida) presentan menos inconvenientes que las tiazidas, mayor vasodilatación y menor efecto sobre el metabolismo hidrocarbonado y lipídico.

Bloqueantes betaadrenérgicos

Desde su introducción por PRICHARD, el uso de los betabloqueantes se ha extendido ampliamente y junto a los diuréticos son fármacos largamente indicados como tratamiento de primera línea en HTA. Sin embargo, en el anciano no parecen ser los más idóneos. Entre sus efectos indeseables figuran las alteraciones lipídicas, incremento de triglicéridos y descenso de la fracción HDL-colesterol; estas modificaciones son menores con los fármacos que poseen actividad simpaticomimética intrínseca. Los betabloqueantes antagonizan las acciones de las catecolaminas mediante inhibición competitiva en los receptores betaadrenérgicos; tienen en común la reducción de la frecuencia cardíaca, descenso de la presión arterial, disminución de la frecuencia de ángor y protección contra el infarto y la muerte súbita. Los betabloqueantes son fármacos antihipertensivos muy eficaces, quizás más en sujetos jóvenes y en hipertensiones con actividad de renina plasmática alta. Los betabloqueantes proporcionan un importante efecto cardioprotector, pueden revertir la hipertrofia ventricular izquierda, son antiarrítmicos y disminuyen la agregación plaquetaria ayudando a prevenir y a limitar el tamaño del infarto de miocardio. Entre sus contraindicaciones están los trastornos de la conducción aurículo-ventricular, insuficiencia cardíaca, broncoespasmo, vasculopatías periféricas, asma bronquial, diabetes mellitus tipo I y depresión grave (32, 33, 34).

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)

Los IECA reducen la presión arterial gracias a la caída de las resistencias vasculares periféricas, sin modificaciones sensibles del gasto cardíaco, frecuencia cardíaca, ni de los flujos coronario y cerebral. La actividad antihipertensiva no se correlaciona directamente con la ac-

tividad de renina plasmática. A las dosis utilizadas son fármacos, en general, bien tolerados y con indicación en la HTA renovascular, HTA esencial sola y o asociada a insuficiencia renal, o a diabetes mellitus, a insuficiencia cardíaca o bronconeumopatía crónica. La eficacia de los IECA en la HTA se incrementa al asociar diuréticos. La asociación de captopril e hidroclorotiazida ha mostrado su eficacia desde los estudios de WEIMBERGER (35) en la década pasada, y más recientemente en diversas investigaciones. En el estudio cooperativo de HTA en el anciano (30) la asociación de 50 mg de CPT y 25 mg de HCT en 4.000 hipertensos esenciales (1.698 v. y 2.234 h.) de edad media $68,7 \pm 7,6$ años, mostró a los 6 meses de tratamiento que el 88% de los pacientes tenían cifras de presión arterial inferiores a 160/95 mmHg. Así mismo, hubo mejoría de los parámetros metabólicos: descenso significativo de colesterol total ($-6,4\%$), colesterol LDL ($-9,4\%$), triglicéridos ($-7,9\%$), glucemia ($-4,69\%$) y ácido úrico ($-3,6\%$). Resultados en consonancia con éstos han sido aportados por otros autores (36,37).

Antagonistas del calcio

Estos fármacos producen vasodilatación arteriolar por bloqueo de los canales del calcio voltaje dependientes. Los ACa son un grupo heterogéneo de fármacos por la estructura química, mecanismo de acción, especificidad tisular y lugar de fijación en la membrana celular. Se distinguen tres grupos principales: en el I se incluyen las fenil-alquilaminas (análogos de la papaverina) entre las que figuran verapamil, galopamil, etc.; en el II se comprenden las dihidropiridinas (nifedipino, nimodipino, nitrendipino, nicardipino, felodipino, etc.); el grupo III es el de las benzotiazepinas, con diltiazén a la cabeza. Tanto verapamil como diltiazén poseen acciones ino- y cronotrópicas negativas (39). Los ACa son eficaces en el tratamiento de la HTA, bien en monoterapia o asociados a diuréticos, betabloqueantes o inhibidores de la ECA. Adquieren especial relevancia en ancianos con ARP-baja. Entre los efectos secundarios están las náuseas, vómitos, estreñimiento

con verapamil, y diarrea, depresión, parestias y mareos con nifedipino. Con éste, dada su potente acción vasodilatadora, es más frecuente observar enrojecimiento cutáneo, mareos, cefaleas, sofocación, congestión nasal y edema pretibial. No se ha observado empeoramiento de trastornos frecuentes en el anciano, tales diabetes tipo II, vasculopatía periférica o EPOC (40). El reciente estudio INTACT (38) ha revelado que en pacientes con coronariopatía leve la administración de nifedipino reduce la progresión y la aparición de nuevas lesiones arterioscleróticas.

La administración de ACa a hipertensos con insuficiencia hepática debe hacerse con cautela por la metabolización inicial en el órgano. Verapamil y diltiazén están contraindicados en pacientes con bradicardia, bloqueo A-V, enfermedad del seno, hipotensión, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular y en el síndrome de Wolf-Parkinson-White.

Bloqueadores alfaadrenérgicos

Prazosín, primer fármaco de este grupo utilizado en el tratamiento de la HTA, es un bloqueante periférico de los receptores α_1 postsinápticos, que por su efecto simpaticolítico periférico (arteriolar y venoso) disminuye las RVP sin taquicardia refleja. La frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco, en general, no se modifican. Es útil en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (reduce la pre y la postcarga) y en la HTA en asmáticos (41). Ejerce, al igual que doxazosín, efectos favorables sobre el metabolismo hidrocarbonado, y perfil lipídico (descenso de la fracción LDL y aumento de colesterol HDL) (42).

Hipertensión sistólica aislada en el anciano

Hay un riesgo cardiovascular aumentado en la hipertensión aislada (PAS < 90 mmHg). El tratamiento de la HTA sistólica aislada origina una reducción de 3-4 mmHg de PAS por cada 1 mmHg de presión diastólica. El estudio SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) (43, 44) multicéntrico, randomizado, doble ciego con placebo incluyó una muestra de 4.736 pacientes mayores de 60 años (edad me-

dia 71,6 años) con PAS 160-219 mmHg y PAD < 90 mmHg, con una duración de 5 años de seguimiento (1984-1990). El objetivo era determinar si el tratamiento farmacológico reduce el riesgo de: a) ictus cerebral mortal o no; y, b) la mortalidad por enfermedad cardiovascular. Se utilizó clortalidona 25-50 mg; reserpina 0,05 mg × 2/día; metoprolol 50 mg/kg/día e hidralazina 25 mg/kg/día. La presión arterial se redujo de 172/75 mmHg a 141/88 mmHg en el grupo de tratamiento activo, frente a 174/77 mmHg a 158/74 mmHg en el grupo placebo. Respecto a los efectos secundarios, en el grupo tratado con clortalidona un 6% presentaron disfunción sexual, y en ningún caso del grupo placebo. Siete pacientes suspendieron el tratamiento con clortalidona, y dos del grupo placebo (17).

El tratamiento farmacológico redujo los valores elevados de PAS. Este descenso se tradujo en una significativa reducción (—36%) de la incidencia de ictus y de accidentes cardiovasculares (—27%) mortales o no, respecto al grupo placebo.

El «Syst-Eur Trial» (45) es una acción concertada de la Comunidad Médica («European Community's Medical and Health Research Programme»), con el asesoramiento de la OMS, Sociedad Internacional de Hipertensión, Sociedad Europea de Hipertensión y Liga Mundial de Hipertensión. Se trata de un estudio multicéntrico diseñado por la «European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly» (EWPHE) (24) para comprobar si el tratamiento del anciano con hipertensión sistólica aislada repercute un cambio significativo en la morbilidad y mortalidad del ictus vasculocerebral. Los pacientes con criterios de inclusión se randomizan para tratamiento activo con nítredipino (10-40 mg/día) combinado con enalapril (5-20 mg/día) e hidroclorotiazida (12,5-25 mg/día) en caso necesario, o un placebo. El estudio, actualmente en realización, comprende un seguimiento de los pacientes durante 5 años. El reclutamiento de nuevos casos finaliza en 1993. Hasta el 2 de noviembre de 1992 hay 1.214 pacientes randomizados y muchos otros están en la fase de placebo «run-in-period».

Nuestra participación en el estudio comprende también tres proyectos colaterales: a) calidad de vida, b) incidencia de demencia multiinfarto y c) registro de presión arterial de 24 h. en esta población anciana.

En el estudio de PEATY (49) se examinó una muestra representativa de 5.201 personas mayores de 65 años. De esta serie se excluyen 3.012 participantes que recibían medicación antihipertensiva, tenían enfermedad cardiovascular o tenían presión diastólica de al menos 90 mmHg. Objetivo: Evaluar la asociación de hipertensión sistólica aislada (HSA) y enfermedad subclínica en mayores de 65 años. Entre los 2.189 sujetos estudiados, 195 (9%) tenían HSA (PAS > 160 mmHg) y 595 (23%) HSA borderline (PAS entre 140-159 mmHg). Estos hallazgos se correlacionan con enfermedad subclínica (hipertrofia ventricular izquierda, angor, disfunción diastólica, etc.). Desde el estudio Framingham (46) y otros más recientes (47, 48), la hipertensión sistólica del anciano (50, 51) continúa siendo un problema habitual en la práctica clínica diaria. A la vista de los resultados disponibles, parecen beneficiarse del mismo régimen terapéutico que la HTA de sistólica y diastólica.

El conocimiento fisiopatológico, clínico y terapéutico de la HTA se ha incrementado de forma significativa en los últimos años; aunque, obviamente, es mucho lo que queda por saberse. Respecto a la medicación antihipertensiva todavía existe un número, en progresión decreciente, en el que no consiguen normalizarse las cifras tensionales de manera prolongada y sin efectos secundarios, clínicos o metabólicos (27, 52, 54, 55, 56, 57, 58). Particularmente, en el anciano el problema adquiere especial importancia dada la frecuencia de patología asociada a la HTA, diabetes, patología vasculocerebral (12, 53, 59, 60), insuficiencia renal o EPOC; además de la hipertensión sistólica aislada con especial incidencia en este grupo de población.

El hipertenso, tanto el joven como el anciano, debe ser atendido de forma sistémica u holística y no basarse sólo en el criterio de los fríos valores numéricos de la presión arterial. Como

siempre debe ocurrir en la clínica, hay que «tratar al paciente en conjunto y no a sus cifras tensionales» (61, 62).

La creciente longevidad de las poblaciones occidentales, donde España ocupa un lugar de privilegio en Europa, ha hecho modificar los planteamientos terapéuticos. Esta circunstancia permite hablar ya de una «cuarta edad», a partir de los ochenta años. Con esta nueva filosofía «vital» de considerar al anciano como una persona con capacidad creativa, física y fisiológica ha sido la puesta en marcha en este año, 1994, de un nuevo estudio (HYVET) («Hypertension in the very Elderly Trial») («Tratamiento de la Hipertensión en el individuo muy anciano») (69, 70). Este estudio, en el que nuestro grupo está participando junto a otros investigadores europeos, está proyectado para cinco años, hasta 1999. En cierto modo es un complemento al «SYST-EUR» («Hipertensión sistólica aislada en el anciano») que lleva más de dos mil pacientes incluidos. La aportación española está representada por tres centros, entre los que se encuentra el nuestro.

En resumen, la hipertensión es un problema común en el anciano, con una prevalencia del 50%. El riesgo de enfermedad cardiovascular y muerte aumenta en los pacientes con edad

entre 60-79 años. También la hipertensión sistólica aumenta el riesgo cardiovascular.

Conclusiones

La HTA tiene una alta prevalencia en el anciano con incremento de complicaciones cardiovasculares. La hipertensión sistólica aislada ofrece una prevalencia en la población geriátrica entre el 5% y el 23% en los grupos de edad 60 y 80 años, respectivamente. La mayor incidencia de complicaciones cardiovasculares en el anciano hipertenso avalan la importancia del tratamiento en la hipertensión aislada y en la combinada. La selección de los fármacos es todavía empírico y la individualización del tratamiento se hace por criterios clínicos. Las dosis iniciales deben ser reducidas y progresivamente ir incrementándose evitando la hipotensión ortostática. El tratamiento que ha mostrado su eficacia en la población anciana, no debe afectar negativamente a la capacidad funcional y la calidad de vida del anciano. ◀

B. Gil Extremera, B. M. Rodríguez Gil, A. Maldonado Martín, Servicio de Medicina Interna. Unidad de Hipertensión. Hospital Universitario de Granada.



Tabla 5. Principales contraindicaciones a los fármacos antihipertensivos de empleo en el anciano

Fármaco	Patología
Diuréticos tiazídicos	Hipopotasemia, hiperuricemia, intolerancia a la glucosa, diabetes, gota.
Captopril	Estenosis bilateral de la arteria renal o unilateral con riñón único.
Bloqueantes betaadrenérgicos	Obstrucción crónica al flujo aéreo (OCFA), bloqueo A-V de 2.º y 3.º grado, enf. Raynaud, vasculopatía periférica, depresión.
Bloqueantes alfaadrenérgicos	Hipotensión ortostática.
Antagonistas del calcio	Cefalea, estreñimiento.
Metildopa	Lupus eritematoso sistémico, enfermedad hepática.

Tabla 6. Fracasos terapéuticos en diversos ensayos clínicos en hipertensión

Estudio (objetivo de la PA)	Objetivo no alcanzado con tratamiento activo (%)
HDFP (< 90 mmHg diastólica)	22.7-37.3
Australian Trial (< 90 mmHg diastólica)	36.1
IPPSH (< 90 mmHg diastólica)	34.6
IIAPPHY (< 95 mmHg diastólica)	23
SHEP (< 160 mmHg sistólica)	28-35

HDFP, Hypertension Detection Following Program; IPPSH, International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension; HAPPHY, Heart Attack Primary Prevention in Hypertension; SHEP, Systolic Hypertension in the Elderly Program (MENARD, J. Am. J. Hypertens. 1992; 5:2525-2535).

Tabla 7. Tratamiento de la hipertensión y beneficios en el anciano

Estudio	Año	Resultado	Edad
VA (20)	1972	+	60-74
HDFP (23)	1979	+	60-69
Australiano (22)	1981	+	60-69
EWPHE (24)	1985	+	60-74
HEP (64)	1986	+	60-79
SHEP (43)	1991	+	> 60
STOP (25)	1991	+	70-84
MRC (21)	1992	+	60-74
SYST-EUR (68)	1993	+	> 60

Tabla 8. Resultado de tres estudios clínicos con fármacos antihipertensivos en ancianos

	SHEP (43)		MRC (21)		STOP (25)	
	Placebo	Tto. activo	Placebo	Tto. activo	Placebo	Tto. activo
N.º de pacientes	2.371	2.365	2.213	2.183	815	812
Fallecimientos	242	213	315	301	63	36
Ictus cerebral	159	1.013	134	101	53	59
Complicaciones coronarias	184	140	159	128	28	25
Complicaciones cardiovasculares	414	289	309	258	94	58

SHEP, Systolic Hypertension in the Elderly Program; MRC, Medical Research Council; STOP, Swedish in Old Patients. (MENARD, J.: *Am. J. Hypertens.*, 1992; 5:S525-S585).

Bibliografía

- PARDELL, H.; GUILLÉN, F.: *Hipertensión arterial en el anciano: conceptos actuales*. Edit. I.M.C., Madrid, 1991.
- KANNEL, W. B.; GORDON, T.: «Evaluation of cardiovascular risk in the elderly: The Framingham Study». *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 1978; 54:573-591.
- «Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: Multiple Risk Factor Intervention Trial». *JAMA*, 1982; 245:1.465-1.472.
- KANNEL, W. B.: «Some lessons in cardiovascular epidemiology from Framingham». *Am. J. Cardiol.*, 1976; 37:269-274.
- «Joint National Committee. The 1984 Report of Joint National Committee on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Pressure». *Arch. Intern. Med.*, 1984; 144:1.045-1.057.
- «Working Group on Hypertension in the Elderly. Statement on hypertension in the elderly». *JAMA*, 1986; 256:70-74.
- BYNN, R. L.: «Hypertension in the elderly, in Laragh/Brenner». *Hypertension, Pathophysiology, Diagnosis and Management*. Vol. 2. Raven Press, New York, 1990; págs. 1.869-1.897.
- LOWENSTEIN, F. W.: «Blood pressure in relation to age and sex in the tropics and subtropics: a review of the literature and an investigation in two tribes of Brazil Indians». *Lancet*, 1961; 1:389-392.
- MADDOCKS, I.: «Possible absence of essential hypertension in two complete Pacific Island populations». *Lancet*, 1961; 2:396-399.
- HALLEY, S. B.; FURBERG, C.D.; GURLAND, B.; McDONALD, R.; PERRY, H. M.; SCHNAPER, H. W.; SCHOENBERGER, J. A.; SMITH, W. M.; VOGT, T. M.: «The systolic hypertension in the elderly program (SHEP): Antihypertensive efficacy of Chlortalidon». *Am. J. Cardiol.*, 1985; 56:913-920.
- HALLEY, S. B.; FURBERG, C. D.; GURLAND, B.; McDONALD, R.; PENY, H. M.; SCHNAPER, H. W.; SCHONBLEGER, J. A.; SMITH, N. M.; VOGT, T. M.: «The systolic hypertension in the elderly program (SHEP): Antihypertensive efficacy of chortalidon». *Am. J. Cardiol.*, 1985; 56:913-920.
- DOGLE, A. E.: «Treating hypertension in older patients». *Blood Pressure*, 1992; 1:72-74.
- GÓMEZ LEYVA, A.; GIL EXTREMERA, B.; CANTERO HINOJOSA, J.; GUZMÁN REGUEIRO, C.: «Enfermedad cerebrovascular. Estudio de 433 casos en la provincia

- de Granada». *An. Med. Intern. (Madrid)*, 1988; 5:327-332.
14. KANNEL, W. B.; WOLF, P. A.; MCFEE, D. L.: «Systolic blood pressure, arterial rigidity an risk of stroke». *JAMA*, 1981; 245:1.225-1.229.
 15. SFREKELLE, R. B.; OSTFELD, A. M.; KLAWANS, H. L.: «Hypertension and risk of stroke in elderly population». *Stroke*, 1974; 5:71-75.
 16. MESERLY, F. H.; VENTURA, H. O.; GLADE, L. B.; SUNDGARD, K.; DUNN, F. G.; FROHLICH, E. D.: «Essential hypertension in the elderly: Hemodynamics, intravascular volume, plasma renin activity, and circulating catecholamine levels». *Lancet*, 1983; 2:983-986.
 17. KOCH-WESER, J.: «Correlation of pathophysiology and pharmacology in primary hypertension». *Am. J. Cardiol.*, 1973; 32:499-508.
 18. SWALES, J. D.: «Pathophysiology of blood pressure in the elderly». *Age Ageing*, 1979; 8:104-109.
 19. SHIMADA, K.; KITAMIZU, T.; SADAOKUNE, N.; OGUNA, H.; ORAWA, T.: «Age-related changes of baroreflex function, plasma norepinephrine, and blood pressure». *Hypertension*, 1985; 7:113-117.
 20. CAIRDE, F. I.; ANDREWS, G. R.; KENNEDY, R. D.: «Effect of posture on blood pressure in the elderly». *Br. Health. J.*, 1973; 35:527-530.
 21. «Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Effects of treatment on morbidity in hypertension results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mmHg». *JAMA*, 1970; 213:1.143-1.152.
 22. «M.R.C. Working Party Medical Research Council Trial of treatment of mild hypertension in older persons principal results». *Br. Med. J.*, 1992; 304:405-412.
 23. «Australian National Blood Pressure Management Committee. Treatment of mild hypertension in the elderly». *Med. J. Australia*, 1981; 2:398-402.
 24. «Five years findings of the Hypertension Detection and Follow-up Program. Mortality by race, sex and age». *JAMA*, 1979; 141:2.577.
 25. AMERY, A.; BIRKENHAGER, W.; BRINCO, P., et al.: «Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly Trial». *Lancet*, 1985; 1:1.349-1.354.
 26. DAHLOF, B.; LINDHOLM, L. H.; HANSSON, L., et al.: «Morbidity and mortality in the Swedish Trial in old patients with hypertension (STOP-hypertension)». *Lancet*, 1991; 338:1.281-1.285.
 27. «Editorials. New trials in older hypertension». *Lancet*, 1991; 338:1.299-1.230.
 28. MENARD, J.: «Improving Hypertension Treatment. Where should we put our efforts: New drugs, new concepts, or new managements». *Am. J. Hypertens.*, 1992; 5:S528-S585.
 29. HART, W.: «Lisinopril-hydrochlorotiazide combination compared with the monocomponents in elderly hypertensive patients». *J. Human Hypertens.*, 1991; 5 (suppl. 2), 85-89.
 30. MARTEL CLAROS, N.: «Grupo cooperativo de hipertensión del anciano. Tratamiento en hipertensos ancianos con una combinación fija de captopril e hidroclorotiazida». *Hipertensión*, 1993; 10:13-18.
 31. MALACCO, E.; CASINI, A.; CONTI, C.: «Antihypertensive treatment in adults and the elderly with a combination of captopril plus hydrochlorotiazide». *Current Therap. Res.*, 1991; 50:570-578.
 32. PRITCHARD BORG, BOAKES, A. J.: «Labetalol in long term treatment of hypertension». *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1976; 93:743-750.
 33. ROBERTSON, J. I. S.: «State-of-the-Art Review: Beta-blockade and the treatment of hypertension». *Drugs*, 1983;925 (suppl. 2):5-11.
 34. GARCÍA MORILLAS, M.: «Papel de los fármacos bloqueadores de los adrenoreceptores beta en la terapéutica antihipertensiva». En Gil EXTREMERA, B.: *Hipertensión arterial*. Servicio de Publicaciones. Universidad de Granada, 1991; 271-275.
 35. WEIMBERGER, M.H.: «Comparison of captopril and hydrochlorothiazide in essential hypertension». *Br. J. Clin Pharmacol.*, 1982; 14:1.275-1.315.
 36. JENKINS, A. C.; KNILL, J. R.; DRESHINKI, G. R.: «Captopril in the treatment of the elderly hypertensive patient». *Arch. Intern. Med.*, 1985; 145:2.029-2.031.
 37. LAHER, M. S.; NATIN, D.; RAO, S. K.; JONES, R. W.; CARR, P.: «Lisinopril in elderly patients with hypertension». *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1987; 9 (suppl. 3): S69-271.
 38. LICHTLEN, P.; HUGENHOLTZ, P. G.; RAFFLENSBEUL, W.; KECKER, H.; JOST, S.; DECKERS, J. W.: «Retardation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedipine». *Lancet*, 1990; 335:1.109-1.113.
 39. NAGLER, W. G.: «Identificación, mecanismo de acción y nomenclatura de los antagonistas del calcio», en *Antagonistas del calcio*. Barcelona: Springer Verlag, 1990, págs. 69-85.
 40. HOSIE, J.; MULDER, A. W.; WESTBERG, B.: «Felodipine once daily in elderly hypertensives». *J. Hum Hypertens.*, 1991; 5:49-53.
 41. McNEIL, J. J.; DRUMMER, O. H.; CONWAY, E. L.; WORKMAN, B. S.; LOVIS, W. J.: «Effect of age on pharmacokinetics of and blood pressure responses to prazosin and terazosin J. Cardiovasc.»., *Pharmacol.*, 1987; 10:168-175.
 42. YOUNG, R. A.; BRODGEN, R. N.: «Doxazosin: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetics properties and therapeutic efficacy in mild to moderate hypertension». *Drugs*, 1988; 35:325-341.

43. SHEP Cooperative Research Group: «Prevention of Stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly program (SHEP)», *JAMA*, 1991; 255:3:255-3:264.
44. MENARD, J.; DAY, M.; CHATELIER, C.; LARAGH, J. H.: «Some lessons from Systolic Hypertension in the elderly Program (SHEP)», *Am. J. Hypertens.*, 1992; 5:325-330.
45. AMERY, A.; STAESSEN, J.; FAFARD, R., et al.: «A multicenter Trial on the treatment of isolated systolic hypertension in the elderly Syst-Eur Trial» (en realización).
46. KANNEL, W. B.; DAWBER, T. R.; McFEE, D. L.: «Perspectives on systolic hypertension. The Framingham Study», *Circulation*, 1980; 61:1179-1182.
47. PERRY, H. M.; McDONALD, R. H.; HULLEY, S. B.; McFALE SMITH, W.: «Systolic hypertension in the elderly program. pilot study: morbidity and mortality experience», *J. Hypertens.*, 1986; 4 (suppl. 6): 521-523.
48. SUMIMOTO, T.; MURAKAMI, E.; IWATA, T.; DAZAI, Y.; HIWADA, K.: «Left ventricular cardiac structure and diastolic function in isolated systolic hypertension in the elderly», *J. Hum Hypertens*, 1993; 6:3-6.
49. PSATI, B. M.; FURBERG, C. D.; KULLER, L. H., et al.: «Isolated systolic hypertension and subclinical cardiovascular disease in the elderly. Initial findings from the cardiovascular Health Study», *JAMA*, 1992; 268:1:287-1.291.
50. CULLÉN, F.; LUQUE, M.: *Hipertensión sistólica aislada*. Gráficas Marte, S. A., Madrid, 1992.
51. STAESSEN, J.; FAGARD, R.; AMERY, A.: «Isolated Systolic Hypertension in the elderly: implications of SHEP for clinical practice and for the ongoing trials», *J. Hum Hypertens*, 1991; 5:469-474.
52. GIL EXTREMERA, B.: «Tratamiento de la hipertensión leve», *Actualidad Méd.*, 1988; 74:109-116.
53. MARÍN GÁMEZ, N.; SOTO MÁZ, J. A.; AGUILAR MARTÍNEZ, J. L.; BERMÚDEZ GARCÍA, J. M.; SALIM, A.; RAMOS JIMÉNEZ, A.; GIL EXTREMERA: «Ensayo clínico controlado a doble ciego: nifedipina frente a placebo en la isquemia cerebral focal aguda», *Med. Clin. (Br.)*, 1988; 90:690-692.
54. GIL EXTREMERA, B.; ARJONA GARCÍA, M. L.; SAUCEDO SÁNCHEZ, R.; MALDONADO MARTÍN, A.; FORONDA BENGOA, J.: «Efectos del tratamiento a medio plazo en la hipertensión arterial esencial leve-moderada», *Hipertensión*, 1990; 7:155-160.
55. MALDONADO MARTÍN, A.; QUESADA LIMÓN, M. A.; GIL EXTREMERA, B.; ARJONA GARCÍA, M. L.; RUIZ MARTÍNEZ, M.; RUBIO LUENGO, M. A.: «Metabolic and antihypertensive effects of nifedipine in hypertensive patients», *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1992; 19 (suppl. 2):557-559.
56. GIL EXTREMERA, B.; MALDONADO MARTÍN, A.; ARGONA GARCÍA, M. L.; GARCÍA TORRES ENTRALA, M.ª; VILCHEZ MEDINA, J.; RODRÍGUEZ GIL, B. M.: «Efectos antihipertensivos y metabólicos de bisoprolol en la hipertensión leve-moderada», *Hipertensión*, 1991; 8:361-363.
57. GIL EXTREMERA, B.: «Nuevas perspectivas en el tratamiento de la hipertensión arterial: Prevención primaria de las complicaciones ateroscleróticas», *Salud Rural*, 1991; 14:55-56.
58. MALDONADO MARTÍN, A.; OLIVA VIZEDO, J. A.; AZNAR ACOSTA, J.; GIL EXTREMERA, B.: «Quality of life in hypertensive patients treated with captopril versus hydrochlorothiazide. A study of 1.281 ambulatory patients», *J. Hum Hypertens* (aceptado).
59. GIL EXTREMERA, B.; MIRALLES, GARCÍA, M. C.; LUNA DEL CASTILLO, J. D.: «Hipertensión arterial y diabetes. Incidencia de enfermedad macroangiopática en 532 pacientes», *An. Med. Intern. (Madrid)*, 1989; 6:614-618.
60. MACÍAS NÚÑEZ, J. F.; MALDONADO, M. M.: *Hipertensión en geriatría*. Ediciones Gea, S. A., 1989. Madrid.
61. GIL EXTREMERA, B.: *Actualización en hipertensión arterial*. Ed. Gráficas del Sur, S. A., 1989. Granada.
62. GIL EXTREMERA, B.: *Hipertensión arterial*. Edita Servicio de Publicaciones. Universidad de Granada, 1991. Granada.
63. LINDHOLM, L.; MANCÍA, G.: «Treating Hypertension in the elderly», *J. Hum. Hypertens.*, 1993; 7 (suppl. 1): S55-S61.
64. COOPE, J.; WARRENDER, T.: «Randomized trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary health care», *Br. Med. J.*, 1986; 293:1:145-1.151.
65. ZANCHEFFI, A.; CHALMERS, J. P.; GYAFRAS, J.; HASSON, L.; MANCÍA, G.; STRASSER, T.: «Prevention of hypertension, 1989: a statement», *Clin. Exp. Hypertens (A)*, 1990; 12:953-956.
66. Original. Líneas a seguir en 1991 para la prevención de la hipertensión y la enfermedad cardiovascular asociadas. *Hipertensión*, 1993; 10:92-95.
67. BULPITT, C. J.; FLETCHER, A. E.: «Aging, blood pressure and mortality», *J. Hypertens.* 10 (suppl. 7): S45-S49; 1992.
68. SLOVICK, D. I.; AMERY, A.; BIRKENHAGER, W.; BULPITT, C. J.; COX, J.; DE LEENW, P., et al.: «Syst-Eur multicentre trial on the treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: first interim report», *J. Hum. Hypertens.*, 7:201-203, 1993.
69. BULPITT, C. J.; FLETCHER, A. E.; AMERY, A.; COOPE, J.; EVANS, J. G.; LIGHTFOWLERS, S.; O'MALLEY, K.; PALMER, A.; POTTIER, J.; SEVER, P.; STAESSEN, J.; SWIFT, C.: «The Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET)», *J. Hum. Hypertens.*, 8:631-632, 1994.