



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

MÁSTER EN GERONTOLOGÍA

ESPECIALIDAD: CLÍNICA

Curso académico 2014-2015

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

**Hipertensión arterial sistólica aislada en
personas de edad avanzada: Revisión
sistemática sobre las recomendaciones para
su manejo terapéutico**

Susana Naveiras Villasuso

16/01/2015

Tutor: Miguel Pérez Fontán

Índice

Índice.....	5
Resumen.....	6
Abstract.....	7
1. Introducción.....	8
2. Hipótesis y objetivos.....	14
3. Metodología.....	15
4. Resultados y discusión.....	17
4.1. Intervención no farmacológica.....	20
4.2. Intervención farmacológica.....	23
4.2.1. Monoterapia.....	26
4.2.2. Combinaciones de fármacos.....	32
5. Conclusiones.....	44
6. Agradecimientos.....	45
7. Bibliografía.....	46

Resumen

Introducción: La hipertensión sistólica aislada (HSA) es la situación clínica de la hipertensión (HTA) más frecuente en la población hipertensa anciana, en la que la presión arterial sistólica (PAS) no se acompaña de un incremento de la presión arterial diastólica (PAD), la cual permanece en límites normales y óptimos. Se asocia con un incremento del riesgo y de la mortalidad cardiovascular (CV).

Objetivos: revisar los criterios actuales de definición de la HSA en el paciente anciano; analizar las recomendaciones actuales para el manejo terapéutico de esta entidad; valorar los resultados de los diferentes abordajes, farmacológicos y no farmacológicos, de tratamiento de la HSA en el anciano, tanto en cuanto a su eficacia como a su perfil de seguridad.

Material y métodos: se realizó una revisión sistemática en las bases de datos Web of Science, Pubmed y Scopus referida a todos los estudios publicados entre los años 2010 y 2014 que trataran sobre el tratamiento de la HSA y su manejo terapéutico en personas mayores.

Resultados: las intervenciones no farmacológicas pueden tener efectos significativos en la disminución de la PA y pueden ser complementos importantes de la terapia farmacológica. Todas las clases de fármacos antihipertensivos, a excepción de los betabloqueantes (BBs), tienen efectos positivos similares en la reducción de eventos CV, de mortalidad y morbilidad, así como en la reducción de la PA.

Conclusiones: las recomendaciones actuales aconsejan como ingerir bloqueantes de los canales del calcio (BCCs) o diuréticos tiazídicos como drogas de primera línea; en un segundo paso, tomar antagonistas de los receptores de angiotensina (ARAs), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) o BCCs o tiazidas, (si los IECAs o ARAs se usan como primera línea) y, en tercer lugar, la combinación de BCCs más IECAs o ARAs más un diurético tiazídico.

Palabras clave: hipertensión sistólica aislada, personas mayores, tratamiento.

Abstract

Introduction: Isolated systolic hypertension (ISH) is the most usual clinical situation of hypertension (HTN) in the elderly hypertensive population, in which the systolic blood pressure (SBP) is not accompanied by an increase in the diastolic blood pressure (DBP), which remains in normal and optimal limits. It is associated with an increase of cardiovascular (CV) risk and mortality.

Objectives: review the current criteria for defining the ISH in the elderly; analyze current recommendations for the treatment of this entity; assess the results of the different approaches, pharmacological and non pharmacological treatment of SAH in the elderly, both in terms of its effectiveness and its safety profile.

Methods: A systematic review was conducted on Web of Science, Pubmed and Scopus databases, about all studies published between 2010 and 2014 that discuss the treatment of ISH and therapeutic management in older people and its therapeutic management in older people.

Results: nonpharmacological interventions can have significant effects in BP reduction and can be important complements to drug therapy. All classes of antihypertensive drugs, with the exception of beta-blockers (BBs), have similar positive effects in cardiovascular events (CV) reduction, mortality and morbidity as well as in lowering BP.

Conclusion: current guidelines recommend consuming BCCs or thiazide diuretics as first-line drugs; in a second step, taking ARBs, or CCBs or thiazide IACES, (if IACES or ARBs are used as first line) and, as a third step, the combination of IACES BCCs or ARBs plus a thiazide diuretic.

Keywords: isolated systolic hypertension, elderly, treatment.

1. Introducción

La Enfermedad Cardiovascular (ECV) constituye la primera causa de muerte y hospitalización en los países del primer mundo. Su mortalidad aumenta con la edad concentrándose el 80% de las muertes en personas mayores de 65 años. En España, según las previsiones, más del 23% de la población se encontrará por encima de esta edad en 2025. En el grupo de mayores de 70 años, la tasa de mortalidad cardiovascular es superior a 1000 casos por 100.000 habitantes. De ahí la importancia del control de los factores de riesgo cardiovascular (CV) en la población anciana, en especial la hipertensión arterial (HTA) tanto por su prevalencia, que supera el 65% en mayores de 60 años, como por la posibilidad de ser modificado mediante intervención terapéutica. La HTA supone el 6% de consultas médicas y el 18% de consultas por afecciones crónicas, siendo el motivo de consulta más frecuente en atención primaria¹ y es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo y su importancia como problema de salud pública a nivel mundial se incrementará hacia el 2020². La prevalencia de HTA en mayores de 60 años en España es de un 68.3% siendo ligeramente superior en mujeres (70%) que en hombres (66%)¹.

Se puede observar en los datos anteriores que la HTA afecta en mayor medida a las personas de edad avanzada, por tanto, es conveniente establecer los datos demográficos, en el ámbito nacional, de este grupo de población para observar la importancia que puede llegar a alcanzar esta enfermedad; a continuación se exponen:

Según las cifras de población del Instituto Nacional de Estadística (INE) actualmente hay en España más de 8.000.000 de personas mayores de 65 años³. En las sociedades desarrolladas, y sobre todo en Europa, estamos asistiendo en los últimos años a un rápido y progresivo envejecimiento de la población. Este envejecimiento de la población, especialmente grave en España, condiciona no sólo una elevada

prevalencia de HTA, sino también el aumento en la incidencia de patologías que frecuentemente cursan con HTA⁴.

Durante mucho tiempo se pensó que la presión arterial (PA) aumentaba con la edad y que el incremento progresivo de la presión arterial sistólica (PAS) era un hecho sin trascendencia y no era un problema de salud para el individuo anciano. Históricamente, el aumento de las resistencias vasculares periféricas se consideró el paradigma hemodinámico que definía la HTA esencial y, en consecuencia, al ser la presión arterial diastólica (PAD) un mejor marcador de resistencia a nivel arterial que la PAS, era un indicador superior del riesgo cardiovascular en el sujeto hipertenso. Sin embargo, en la década de 1990, a raíz de la publicación de los resultados de dos grandes estudios epidemiológicos, se estableció que la PAD ya no era el principal determinante de las complicaciones cardiovasculares de la HTA. Así, estas enfermedades estaban más relacionadas con la PAS para todos los grupos de edad, tanto en varones como en mujeres⁵.

Debido a una serie de cambios propios del envejecimiento, algunos sistemas de regulación corporales funcionan inadecuadamente, aumentando considerablemente el riesgo para la persona mayor de sufrir HTA y las complicaciones derivadas de un incorrecto tratamiento, o simplemente por falta del mismo⁶.

El envejecimiento y los hábitos de vida no cardiosaludables favorecen el desarrollo del proceso arterioesclerótico; con la edad, aparecen modificaciones en la función y estructura del árbol vascular arterial, con hipertrofia e hiperplasia de las células musculares lisas, depósito de colágeno y pérdida de elasticidad. La pérdida de distensibilidad de la aorta con el envejecimiento hace que el volumen de eyección cardíaco se transmita casi íntegramente hacia la periferia, con el consiguiente aumento de la PAS y disminución de la PAD, lo que contribuye al incremento de la PA diferencial (PAS-PAD) o presión del pulso (PP). A parte de la pared arterial, el órgano que más sufre las consecuencias de

la HTA es el corazón con desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y disfunción diastólica⁵. Entre los 50-55 años de edad la PAS comienza a aumentar, mientras que la PAD disminuye. Con el envejecimiento las grandes arterias desarrollan cambios importantes: las paredes arteriales se endurecen debido a la disminución de elastina y el contenido de colágeno no extensible, con un incremento de la poscarga, el resultado es un aumento de la velocidad de onda de pulso, que causa un aumento de la PAS y mejora la demanda de oxígeno del miocardio. Mientras tanto, la PAD disminuye, lo que produce un aumento de la PP, fuerte factor de riesgo coronario en personas de edad avanzada⁷.

El uso del término tensión arterial (TA) expresa la presión que ejerce la sangre sobre las arterias por las que viaja. La edad es un factor importante en esta patología, ya que la tensión aumenta gradualmente al hacernos mayores. Superados los 60 años, la resistencia vascular periférica aumenta a razón de 1 por 100 anual, lo que en ancianos eleva los valores sobre los que se podría diagnosticar HTA⁶.

La PAS o fase de bombeo establece sus márgenes entre 14 mm/Hg. y 9 mm/Hg, mientras que en la PAD se comprende como normal si no desciende más de los 5 mm/Hg. ni supera los 9 mm/Hg⁶.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la HTA, también conocida como tensión alta o elevada, es un trastorno en el que los vasos sanguíneos tienen una tensión persistentemente alta⁸. Detectar la hipertensión requiere diferentes pruebas, destacándose como su principal forma de diagnóstico, la medición de la PA en las siguientes circunstancias: tres semanas distintas bajo las mismas condiciones físicas y psíquicas; por la mañana a la misma hora, con el paciente en reposo y en buen estado emocional sin sobresaltos previos a la realización de la prueba. Tras estas tomas, si los resultados obtenidos son iguales o superiores a los 90 mm/Hg en la PAD y a los 140 mm/Hg en la PAS, se podría diagnosticar HTA⁶. La definición establece que las cifras han de ser persistentes en ausencia de tratamiento antihipertensor⁹.

El 30-45% de la población general es hipertensa con un claro incremento relacionado con la edad. La mortalidad por ictus, en claro aumento en los países del Este de Europa y muy relacionada con los niveles poblacionales de PA, se ha propuesto como una de las variables a considerar en el control de la HTA. Los países de Europa occidental muestran una tendencia a la baja, en contraste con los países de Europa oriental, en los que se observa un incremento en las tasas de mortalidad por ictus¹⁰.

Actualmente, se consideran los dos componentes de la PA (PAS y PAD) a la hora de definir y clasificar las diferentes situaciones de la HTA, con una situación clínica, más frecuente en la población hipertensa anciana, en la que el aumento de la PAS no se acompaña de un incremento de la PAD, la cual permanece en límites normales y óptimos. Esta entidad se conoce como hipertensión sistólica aislada (HSA) y se define como una situación de PAS mayor o igual a 140 mmHg y PAD menor a 90 mmHg⁵.

La prevalencia de la HSA aumenta con la edad, es más frecuente en el sexo femenino y las cifras varían, desde un 10-12% en los sujetos de mediana edad, hasta un 30-40 % en sujetos mayores de 60 años⁵. Es la forma de HTA más común en ancianos^{4,5} y su prevalencia puede aumentar en pacientes que toman medicación antihipertensiva, por un mejor control de la PAD que de la PAS⁵, y que además se asocia a un aumento del riesgo CV, tanto de infarto de miocardio (IM), como de accidente cerebrovascular (ACV), o de mortalidad CV^{4,9}.

La PA medida en consulta conlleva una relación continua e independiente entre la incidencia de complicaciones CV graves^{2,6} (ictus, IM, enfermedad arterial periférica, entre otras), así como con la enfermedad renal (ERC) en estadio terminal en todas las edades y grupos étnicos¹⁰.

En los últimos años se ha prestado una mayor atención a la relación existente entre PP y mortalidad, así como con el riesgo CV⁴. La PP es importante en los sujetos de mediana edad y en ancianos, donde los

componentes sistólico y diastólico de la PA adquieren un patrón divergente, con el consiguiente aumento de la PP o PA diferencial².

La PAS es un predictor de complicaciones más potente que la PAD a partir de los 50 años de edad, y se ha señalado que en ancianos la PP (diferencia entre PAS y PAD) tiene un papel pronóstico adicional. Esto parece también indicado por el riesgo CV particularmente elevado que se observan en pacientes con PAS alta y PAD normal o baja (HSA)¹⁰.

La relación entre la PA y la morbimortalidad CV se modifica con la presencia de otros factores de riesgo CV. Los factores de riesgo metabólico cuando la PA es alta, son más frecuentes que con PA baja¹⁰.

Sólo un pequeño porcentaje de la población hipertensa presenta únicamente PA elevada, mientras que la gran mayoría tiene factores de riesgo CV adicionales. Además, cuando coexisten la PA y otros factores de riesgo CV pueden potenciarse mutuamente, lo que resulta en un riesgo CV total mayor que la suma de sus componentes individuales¹⁰.

Las causas que producen HTA se dividen en dos tipos fundamentales: una se denomina esencial o de origen desconocido y la otra es denominada hipertensión secundaria a patología. En la primera, no existe una clara relación causa-efecto, pero sí unos factores de riesgo que a continuación se detallan: antecedentes familiares, niveles anormales de sodio y retención de agua, sensibilidad al sistema renina-angiotensina (regulador de la vasoconstricción y de la retención de sodio), obesidad, hipercolesterolemia y aumento de triglicéridos séricos, tabaco y alteraciones emocionales; la HTA secundaria se desencadena por la influencia directa de alguna de las siguientes enfermedades: enfermedades de origen endocrino, de riñón, estenosis, fallo renal, HTA provocada por alteraciones emocionales, consumo de tabaco y sustancias tóxicas, coartación de aorta, aumento de la presión intracraneal debido a tumores y traumas, entre otras⁶.

LA HTA se presenta junto a molestias de carácter leve como son hormigueos, cefaleas, hemorragias nasales (epistaxis), congestión facial,

visión borrosa, pitidos en los oídos (acúfenos), náuseas y vómitos, sudoración fría, síntomas de afectación cardíaca del tipo de la taquicardia, palpitaciones o extrasístoles, entre otros^{6,9}.

Clasificación:

Tabla I. Clasificación de la HTA

Categoría	Sistólica	Diastólica
Óptima	< 120	<80
Normal	120-129	80-84
Normal alta	130-139	85-89
HTA de grado I	140-159	90-99
HTA de grado II	160-179	100-109
HTA de grado III	≥ 180	≥ 110
HTA sistólica aislada	≥ 140	< 90

2. Hipótesis y objetivos

Teniendo en cuenta como hipótesis de trabajo, que la intervención farmacológica y no farmacológica podría producir efectos positivos sobre el control de la PA y sobre la reducción de eventos CV y de morbimortalidad, en la HSA en personas de edad avanzada, se plantean los siguientes objetivos:

- Revisar los criterios actuales de definición de la HSA en el paciente anciano.
- Analizar las recomendaciones actuales para el manejo terapéutico de esta entidad.
- Valorar los resultados de los diferentes abordajes, farmacológicos y no farmacológicos, de tratamiento de la HSA en el anciano, tanto en cuanto a su eficacia como a su perfil de seguridad.

3. Metodología

Se realizó una revisión sistemática acerca de la literatura científica actual que allegue información específica y relevante sobre aspectos relacionados con la HSA en personas de edad avanzada.

Se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de inclusión y exclusión para la selección de los estudios en la presente revisión:

- Estudios que tratasen sobre el tratamiento de la HSA en personas de edad avanzada (≥ 55 años).
- Se utilizó como límite temporal el período comprendido entre 2010-2014, dado que ofrece información actualizada sobre un tema en constante evolución.
- Se incluyeron artículos escritos en inglés o castellano.
- Se incluyeron metaanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos de cohortes y de casos y controles, documentos de consenso y guías clínicas.
- Se excluyeron los artículos de opinión, cartas al director y estudios de casos.
- Se excluyeron artículos en los que se realizase investigación con animales.

Con el objetivo de dar a conocer la evidencia científica actual con relación al tema en cuestión, se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos de ámbito internacional Web of Science, Pubmed y Scopus.

Las palabras clave utilizadas fueron: “isolated systolic hypertension”, “(elder* or old* age or ageing or aging)”, “treatment”. Se utilizaron los operadores booleanos “AND” y “OR”.

Búsqueda inicial

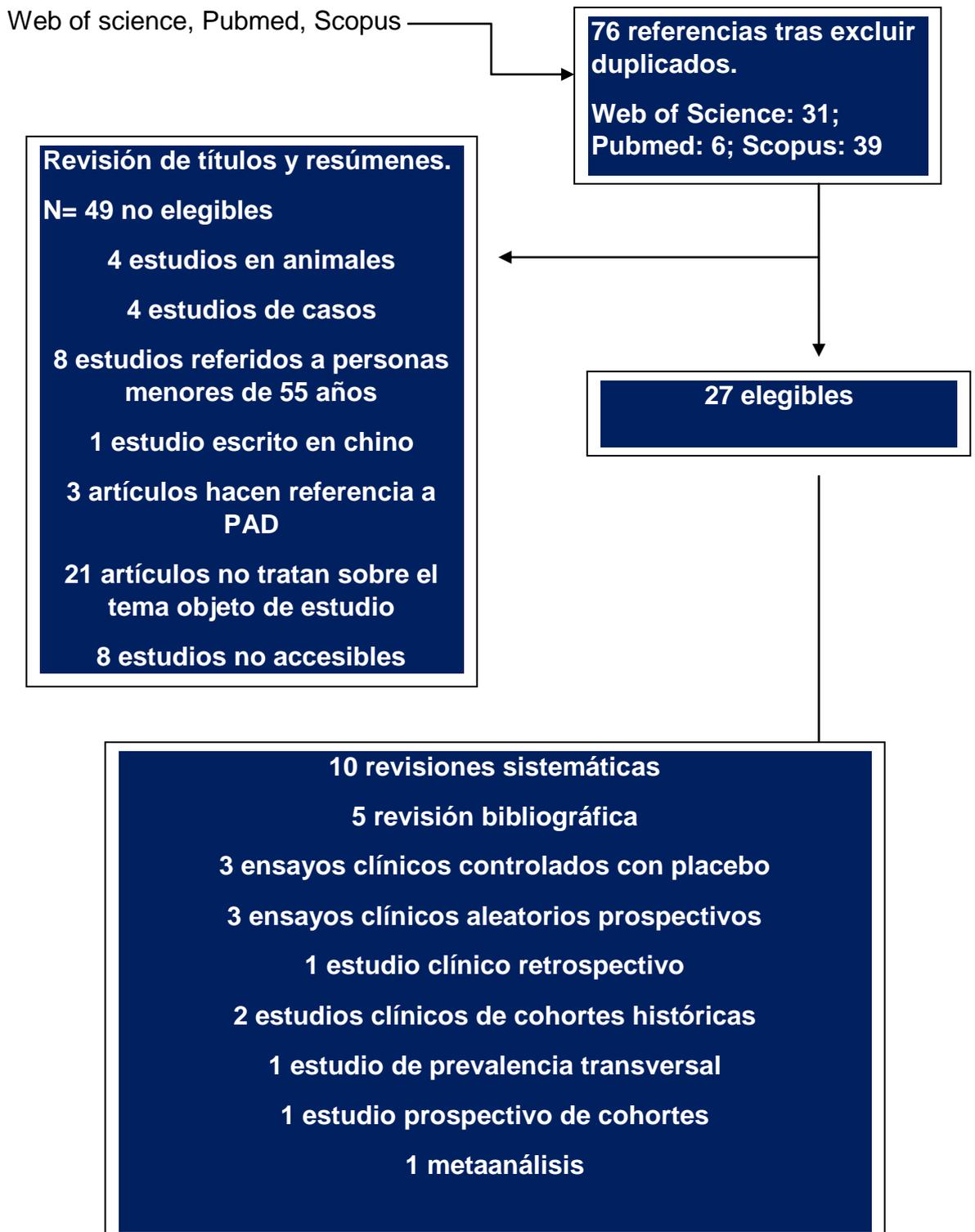


Figura 1. Proceso de selección de estudios

4. Resultados y discusión

Sobre los artículos seleccionados (27), se realiza un análisis de los aspectos más relevantes (Tabla II):

Tabla II. Estudios de investigación seleccionados

AUTOR PRINCIPAL	DISEÑO	CONTRIBUCIONES
Gasowski J 2010	Revisión sistemática	Discute la evidencia disponible que apoya el tratamiento de HTA en ancianos.
Kithas PA 2010	Revisión sistemática	Recomendaciones para el tratamiento de HTA en pacientes mayores.
Ogihara T 2010	Ensayo clínico aleatorio	Establece si el control estricto de la PA es superior al control moderado de la PA en la reducción de la mortalidad y morbilidad CV en pacientes de edad avanzada con HSA.
Elliott HL 2011	Análisis retrospectivo de un ensayo clínico aleatorio	Evaluación de la eficacia de nifedipino con sistema terapéutico gastrointestinal en combinación con bloqueantes del sistema renina angiotensina (RAS) y en pacientes con HSA.
Franklin SS 2011	Estudio de prevalencia transversal, observacional y descriptivo	Determina las características de la HSA, asociada con riesgo de ECV cuando se acompaña de PAD baja.
Kostis JB 2011	Seguimiento a largo plazo de un ensayo aleatorizado, controlado con placebo	Estudio de la ganancia en esperanza de vida de participantes aleatorizados a terapia activa a los 22 años de seguimiento.
Kramoh KE 2011	Estudio clínico de cohortes históricas	Evaluación del manejo de HTA en personas mayores.
Little MO 2011	Revisión bibliográfica	Revisión genérica de las estrategias de tratamiento de la HSA.
Logan AG 2011	Revisión bibliográfica	Epidemiología, patofisiología,

		diagnóstico, tratamiento, objetivos terapéuticos de la PA en personas mayores con HTA.
Mazza A 2011	Revisión bibliográfica	La reducción de PA se asocia con un decremento en ACV y otros eventos CV. El beneficio en la disminución de PAD entre 80 y 90 mmHg está bien establecido, mientras que la reducción de PAS por debajo de 140 mmHg requiere de nuevas confirmaciones.
Petrella RJ 2011	Estudio clínico de cohortes históricas	Examina la influencia de eprosartán sobre el funcionamiento cognitivo en pacientes con HTA difícil de tratar.
Schall P 2011	Metaanálisis	Análisis de los acontecimientos cardiovasculares y cerebrovasculares en participantes mayores de 75 años.
Borghi C 2012	Revisión sistemática	Tratamiento farmacológico y no farmacológico existente.
Bulpitt CJ 2012	Ensayo clínico controlado con placebo	Analizar el efecto de indapamida como monoterapia y en combinación con distintas dosis de perindopril.
Burnier M 2012	Revisión sistemática	Olmesartán Medoxomil demuestra alta eficacia en la reducción de la PA, confirmada en personas mayores con HTA y HSA.
Franklin SS 2012	Revisión sistemática	Análisis de la diferencia de HTA en personas mayores en comparación con adultos jóvenes.
Germino FW 2012	Estudio prospectivo de cohortes	Analizar la eficacia de olmesartán medoxomilo en combinación a dosis fija con HCTZ en pacientes mayores con HTA de estadio 1 y 2 e HSA.
Mukhtar O	Revisión bibliográfica	La evidencia existente

2012		para el tratamiento de la HTA en adultos mayores sugiere que los beneficios superan a los riesgos.
Périard D 2012	Ensayo clínico aleatorizado	Evalúa si un control estricto de PA afecta a la autorregulación cerebral en pacientes con HSA crónica y se compara un régimen basado en valsartán con un régimen de no inhibición del RAS.
Pinna G 2012	Revisión sistemática	Reflexiones del documento de consenso ACCF/AHA sobre los principales tipos de HTA en el anciano y principales patologías asociadas para diversos tratamientos y órganos relacionados.
Schafer H-H 2012	Revisión sistemática	Compara seis guías internacionales, así como el documento de consenso de la ACCF/AHA en términos de sus recomendaciones farmacológicas, los valores de PA deseada y el uso de la terapia combinada.
Denker MG 2013	Revisión sistemática	Recomendaciones para el tratamiento de la HTA y establecimiento de los objetivos apropiados de PA en personas mayores.
Hackam DG 2013	Revisión sistemática	Actualización de las recomendaciones basadas en la evidencia para el diagnóstico, evaluación, prevención y tratamiento de la HTA en adultos en 2013.
Na JO 2013	Ensayo clínico aleatorio	Comparación del efecto de lacidipino y amlodipino besilato sobre la PAS y la PAD y la tolerabilidad.
Witham MD 2013	Ensayo aleatorio controlado con placebo	Comprueba si altas dosis de suplementos de colesterciferol reducen la PA en pacientes mayores

		con HSA.
Kaiser EA 2014	Revisión sistemática	Investigación de la PA óptima y de las sustancias de tratamiento de elección.
Neki NS 2013	Revisión bibliográfica	Tratamiento farmacológico y no farmacológico de la HTA.

4.1. Intervención no farmacológica

Las intervenciones no farmacológicas o del estilo de vida pueden tener efectos significativos en la disminución de la PA y pueden ser complementos importantes de la terapia farmacológica. Debido a que el perfil fisiológico típico de los individuos de edad avanzada con HTA incluye obesidad, sensibilidad a la sal y falta de ejercicio, las intervenciones dirigidas a corregir estas características, pueden tener un importante impacto. La reducción de peso, el ejercicio aeróbico, y la disminución en la ingesta de sodio y de alcohol puede dar como resultado una disminución de hasta 10 mmHg en la PAS, lo cual es equivalente a la conseguida con monoterapia. En un ensayo de intervención no farmacológica se estudió una disminución de sodio en la dieta y pérdida de peso, lo cual se asoció a un decremento del 30% en la necesidad de reiniciar terapia antihipertensiva¹¹.

La reducción de la PA es más importante que el agente utilizado para llegar a esa meta. Las modificaciones del estilo de vida, incluyendo el ejercicio, la restricción de sodio en la dieta, la limitación del consumo de alcohol y la pérdida de peso en caso necesario, reducen la PA en la HTA y se recomiendan en los pacientes de edad avanzada^{12,13}.

El ejercicio ejerce numerosos efectos beneficiosos y es considerado vasoprotector, probablemente, a través de la mejora de la función endotelial y la reducción de inflamación¹².

El JNC- 7 (Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure) recomienda la aplicación de modificaciones del estilo de vida cuando se

detecta por primera vez PA alta, con independencia de la decisión de iniciar la terapia con medicamentos¹³. Otras intervenciones no farmacológicas han demostrado ser de beneficio en la reducción de la PA, mediante el decremento de la rigidez arterial. Las medidas dietéticas que pueden aminorar este cambio arterial incluyen: ajo en polvo¹⁴, ácido alfa linoleico, aceite de pescado e isoflavonas. Se debe de tener precaución al recomendar restricciones en la dieta o pérdida de peso en los pacientes mayores, especialmente en aquellos en riesgo de fragilidad u osteoporosis¹⁵.

La modificación del estilo de vida está considerada como un buen punto de partida en el tratamiento de pacientes hipertensos. El aumento de la actividad física puede disminuir la PA en personas sedentarias, aunque su efecto es menos claro en los sujetos de mayor edad¹⁶. La calidad de la dieta, es también una importante consideración en el envejecimiento, dado que normalmente las personas mayores consumen una dieta nutricionalmente inadecuada.

En el ensayo DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), se asignaron al azar y se compararon individuos que comieron una dieta de alta calidad con otros que consumieron dieta americana, y la PA se redujo significativamente en el primer grupo¹⁷. Por otro parte, la disminución dramática de la PA fue independiente de los cambios en el peso corporal y el consumo de sal, que se mantuvieron sin cambios durante el estudio. Varios estudios han demostrado que el aumento de sensibilidad a la sal con la edad, especialmente entre pacientes hipertensos y la reducción de la ingesta de sal en la dieta, parece ser eficaz en la reducción de PA en pacientes mayores hipertensos¹⁸.

Las medidas de control rutinario de la PA son necesarias para saber cómo evoluciona la HTA, así como cuándo y cómo se deben establecer pautas de intervención¹⁹. Las medidas de control de la hipotensión postural también son importantes para el posible descarte o mejor control de HTA²⁰.

Con el objetivo de mejorar el control de la PA, la combinación de un enfoque multidisciplinario, la monitorización ambulatoria de la PA y la educación del paciente han demostrado ser muy eficaces²¹.

El hecho de que no hay cura para esta enfermedad crónica y que es esencialmente asintomática, engendra pobre adherencia a los cambios de estilo de vida recomendados y a la terapia farmacológica²¹.

Las nuevas guías de la European Society of Cardiology (ESC) realizan una gran cantidad de recomendaciones del estilo de vida para reducir la PA. Recomiendan un consumo de sal de aproximadamente 5-6 g/ día, en contraste con una ingesta típica de 9-12 g/ día. Una reducción a 5 g/día puede disminuir la PAS alrededor de 4-5 mmHg en pacientes hipertensos. Con respecto al índice de masa corporal (IMC), las directrices recomiendan obtener un IMC hasta 25 kg/m² y la reducción de la circunferencia de la cintura hasta < 102 cm en hombres y <88 cm en mujeres. La pérdida de unos 5 kg puede reducir la PAS hasta 4 mmHg, mientras que el entrenamiento de resistencia aeróbica en estos pacientes puede reducir la PAS 7 mmHg²². La ingesta de 400 g/ día de frutas y vegetales puede ser una medida protectora²³. Se aconsejan las legumbres y el pescado rico en potasio y magnesio, así como un aumento de la actividad física y la pérdida de peso para el control de la PA²².

La limitación de la ingesta de sodio en la dieta es más eficaz en el control de HTA en personas mayores que en jóvenes²⁴.

Dos ensayos mostraron que el aumento de la ingesta de potasio disminuye significativamente la PA entre las personas mayores con HTA²⁵.

Los suplementos de calcio y magnesio no modifican la PA y no existe evidencia de que las vitaminas, la fibra o los suplementos herbarios influyan en la PA de personas de edad avanzada¹⁶.

Las personas mayores con HTA se pueden beneficiar del cese de fumar y de la actividad física¹⁶.

En la tabla III se muestran las modificaciones no farmacológicas necesarias para el control de la HTA:

Tabla III. Modificación del estilo de vida para controlar la HTA²⁶

Modificación	Recomendación	Rango de reducción PAS aproximado
Reducción del peso	Mantener IMC (18.5-24.9 kg/m ²)	5-20 mmHg/ 10 kg pérdida de peso
Adoptar un plan de alimentación DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension)	Consumir dieta rica en frutas, vegetales y productos lácteos bajos en grasas con un contenido reducido de grasas saturadas y totales	8-14 mmHg
Reducción de sodio en la dieta	Reducir la ingesta de sodio en la dieta a no más de 100 mEq/L (2.4 g sodio o 6 g de cloruro de sodio)	2-8 mmHg
Actividad física	Realizar actividad física aeróbica regular, como caminar a paso ligero (al menos 30 min/d, la mayor parte de la semana)	4-9 mmHg
Moderación de alcohol	Limitar el consumo a no más de 2 bebidas/d (1 oz o 30 ml de etanol) en hombres y no más de 1 bebida/d en mujeres y personas de peso ligero	2-4 mmHg
Meditación, ejercicios de respiración y yoga	30-60 min diarios	2-3 mmHg

4.2. Intervención farmacológica

Cuando las medidas del estilo de vida no disminuyen la PA hasta la meta, debe instituirse la farmacoterapia²⁷.

El tratamiento farmacológico de la HTA en pacientes de edad avanzada es un reto debido al riesgo de hipotensión ortostática, interacciones medicamentosas, reacciones adversas a los medicamentos, condiciones médicas coexistentes, o barreras a la adherencia (incluida la pérdida de memoria o costo del medicamento). Además, el riesgo de hipoperfusión

cerebral a través de la reducción de la PA se ve agravada por la capacidad de autorregulación CV afectada en pacientes hipertensos de edad avanzada²⁸.

La edad es un factor de riesgo significativo para la inercia clínica en el tratamiento de la HTA, con una mayor reticencia por parte de los médicos de intensificar el tratamiento cuando es requerido en comparación con los pacientes más jóvenes²⁹.

Un enfoque general del tratamiento farmacológico incluye la baja dosis de diuréticos en la HTA no complicada, empezar la dosis a la mitad de la usual e ir incrementándola paulatinamente, centrarse en la PAS, evitando la disminución excesiva de la PAD y teniendo en cuenta los objetivos individuales del paciente³⁰.

La mayoría de los pacientes con HTA requieren de dos o más agentes antihipertensivos para el control de la PA. La terapia de combinación que utiliza medicamentos con mecanismos de acción complementarios puede lograr mayores reducciones de la PA con dosis más bajas, mejorando así la tolerancia y la adherencia al tratamiento³¹.

La elección del agente antihipertensivo debe ajustarse individualmente según la tolerabilidad de los medicamentos correspondientes y comorbilidades subyacentes. Un tratamiento antihipertensivo exitoso sin efectos secundarios debería mantenerse principalmente cuando los pacientes se hacen mayores, pero modificarlo de acuerdo a la etapa de envejecimiento con el fin de mantener los objetivos de PAS < 140 mmHg en pacientes < 80 años y 140-145 mmHg en pacientes > 80 años¹¹ según el Documento de Consenso sobre la HTA en el anciano de la Asociación Americana del corazón. La terapia con medicamentos se debería de iniciar si la PA es $\geq 140/90$ mmHg o si la PAS es > 140 mmHg³².

La disminución del número de comprimidos puede mejorar la adherencia al tratamiento y la prescripción de combinaciones puede ser útil en la reducción de efectos secundarios y en el alcance del objetivo³³.

Las cuatro clases de fármacos básicos, a saber IECAs (inhibidores de la encima convertidora de angiotensina), ARAs (antagonistas de los receptores de angiotensina), BCCs (calcioantagonistas) y los diuréticos, son adecuados como tratamiento de primera línea en la HTA de los ancianos mayores de 65 años y en los mayores de 80 años²².

Aunque la absorción oral de fármacos no se ve significativamente afectada por el envejecimiento, la distribución de drogas puede estar influenciada por la masa magra corporal y la disminución de la proporción de agua en el cuerpo. El tiempo de vida media y la excreción de la medicación pueden verse perturbadas por el hígado y el deterioro funcional del riñón. Además, los efectos farmacodinámicos se vuelven relevantes debido a cambios en la capacidad de respuesta de los órganos diana (disminución de la sensibilidad de los barorreceptores que conducen a la hipotensión ortostática) y puede limitar el uso de vasodilatadores. Un análisis reciente mostró que el riesgo de interacciones adversas a medicamentos en pacientes hipertensos aumenta con la edad. Los betabloqueantes (BBs) pueden causar descompensación cardíaca aguda en pacientes ancianos con insuficiencia cardíaca congestiva, claudicación intermitente en pacientes con enfermedad vascular periférica y broncoconstricción en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Los agentes que aumentan el efecto antihipertensivo de los BBs y los antagonistas del calcio (BCCs), incluyendo cimetidina, antifúngicos, y el jugo de pomelo, se deben tratar con cuidado. Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), corticoides, eritropoyetina, anfetaminas, ergotamina, y esteroides anabólicos pueden aumentar aún más la PA en pacientes de edad avanzada³⁴.

Ensayos aleatorios han demostrado que todas las clases de fármacos antihipertensivos tienen efectos similares en la reducción de eventos CV y ACV para una determinada reducción de PA. Por lo tanto, ningún medicamento ha sido consistentemente superior a cualquier otro. Únicamente, los BBs (atenolol) y los alfa bloqueantes no deben de ser

fármacos de primera elección cuando no son superiores a cualquier otro tipo de droga en ninguno de sus resultados³⁵.

4.2.1. Monoterapia

Diuréticos tiazídicos (hidroclorotiazida (HCTZ), clortalidona e indapamida):

Se recomiendan para iniciar el tratamiento y son generalmente bien tolerados³⁶. Los diuréticos controlan la hipertensión mediante la inhibición de la reabsorción de iones de sodio y cloruro en los túbulos del riñón. Conducen a una temprana reducción del volumen intravascular y de la resistencia vascular periférica, produciendo una reducción de la PA¹². A bajas dosis se ha demostrado que reducen la mortalidad, ictus y eventos CV en la población mayor. Tienen buena sinergia con agentes de diferentes clases (IACE, ARA, BCC) y en las personas de edad avanzada disminuyen preferentemente la PAS con respecto a la PAD³⁷.

Betabloqueantes (BB):

Se deben de utilizar en la terapia de combinación, por lo general con diuréticos en pacientes de edad avanzada que tienen afecciones cardiovasculares adicionales, tales como enfermedad cardíaca coronaria (CHD). El mecanismo de reducción de la PA se basa en la disminución del gasto cardíaco, la inhibición de liberación de renina, disminución de la producción de angiotensina II y el bloqueo de los receptores adrenérgicos presinápticos que disminuyen la actividad central vasomotora³⁸.

Se ha cuestionado la eficacia de este tipo de fármacos en personas de edad avanzada con HTA. Parecen ser menos eficaces que dosis bajas de diuréticos tiazídicos con respecto a la mejora de la PA y en resultados CV como terapia inicial, y son propensos a ser interrumpidos debido a sus efectos adversos, por lo tanto, se establece como terapia de segunda línea²¹.

Bloqueadores de los canales del calcio (BCC):

Existen tres subclases de BCC que bloquean la afluencia de iones de calcio en las células del músculo liso vascular y el tejido miocárdico (fenilalquilaminas (verapamilo), benzotiazepinas (diltiazem), y dihidropiridinas (nifedipina, amlodipina, y nitrendipino). Los CCBs inhiben la contracción de las células del músculo liso arterial coronario y periférico que son considerablemente más dependientes del calcio externo que el corazón y el músculo esquelético. Como resultado, dilatan las arterias coronarias y periféricas sin poner en peligro el corazón o la contractilidad muscular. Son adecuados para el tratamiento de las arterias de refuerzo, la angina de pecho y arritmias supraventriculares¹¹. Una variedad de estudios han demostrado que las dihidropiridinas pueden ser beneficiosas en pacientes con HSA, edad elevada, diabetes, aterosclerosis, accidente cerebrovascular y demencia³⁹.

En un estudio se demostró la superioridad de la combinación de un IECA y un BCC sobre la combinación de un IECA y un diurético tipo tiazida con respecto al decremento de eventos CV a pesar de tener efectos comparables en la disminución de la PA⁴⁰.

Como resultado de cambios farmacocinéticos relacionados con la edad (disminución del aclaramiento y aumento de los niveles plasmáticos), se deben de utilizar dosis más bajas de BCCs en los ancianos²¹.

Los fármacos que influyen en el sistema renina-angiotensina-aldosterona son los que se exponen a continuación:

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs):

Son bien tolerados y representan una terapia de primera línea alternativa o en combinación con un diurético tipo tiazida²¹. Bloquean la conversión de angiotensina I en angiotensina II vasoconstrictora, lo que lleva a una disminución de la tensión de los vasos sanguíneos y el volumen sanguíneo, sin afectar a la frecuencia cardíaca a través de la estimulación refleja. Múltiples ensayos clínicos encontraron que los IECAs reducen la PA con la misma eficacia que otros medicamentos y producen menor

morbilidad y mortalidad en personas mayores. Estos fármacos parecen ser más eficaces en pacientes con comorbilidad, como la HVI, insuficiencia cardíaca congestiva (IC) y diabetes, al reducir la muerte cardiovascular, ACV e IM). A pesar de todo, los IECAs son inferiores que los BCCs con respecto a la reducción del riesgo de ictus³⁹.

Antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA):

No se recomienda como tratamiento de primera línea en la HTA no complicada²¹. Los ARAs bloquean la activación de los receptores de angiotensina II subtipo I. Debido a que los ARA II desencadenan menores efectos secundarios, son alternativas cuando los eventos adversos de los IECAs no son tolerables. En varios ensayos se ha demostrado una mejora o un resultado similar a otros fármacos. Muestran efectos beneficiosos en pacientes ancianos con ACV o IC³⁹, diabetes, o enfermedad renal crónica que tienen intolerancia a los IECAs²¹. Sin embargo, en personas con enfermedad crónica del riñón y con insuficiencia cardíaca, la combinación de IECAs y ARAs debería de ser evitada, puesto que, se han presentado pruebas de que existe un mayor riesgo de disfunción renal e hiperpotasemia³⁹.

Inhibidores directos de la renina:

Aliskiren parece ser tan eficaz como los ARAs y los IECAs en la disminución de la PA en personas mayores³⁹. En un ensayo se concluyó que este fármaco puede ser más eficaz y mejor tolerado que ramipril en pacientes con HSA^{7,41}. El principal efecto secundario es la diarrea leve. La guía americana para el manejo de la HTA del octavo Informe del Comité Nacional Conjunto sobre Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial (JNC 8) no recomiendan este tipo de medicamentos, dado que no hay estudios que demuestren sus beneficios sobre los resultados cardiovasculares y el riñón⁴². Aliskiren en combinación con otros agentes, como HCTZ, ramipril o amlodipino tiene

un mayor efecto en la reducción de PA que cualquiera de estos fármacos administrados como monoterapia⁷.

Alfabloqueantes:

Aunque se ha demostrado que reducen la resistencia vascular periférica y disminuyen la PA, el desarrollo de hipotensión postural sintomática ha limitado su utilidad, particularmente en personas mayores²¹.

Antagonistas de la aldosterona:

Pueden resultar útiles como agentes de primera línea en mayores con HTA no complicada. Al igual que lo diuréticos tiazídicos, disminuyen preferentemente la PAS²¹.

Otros agentes

Bloqueantes adrenérgicos (por ejemplo, doxazosina) y de acción central, fármacos antihipertensivos (por ejemplo, clonidina, metildopa y la reserpina) no se recomiendan para el tratamiento de la HTA en el anciano cuando su perfil de eficacia / efecto adverso no es beneficioso³⁹.

La monoterapia normaliza la PA en sólo el 40-50% de los casos, y por lo tanto, se requiere una combinación de dos o más fármacos para lograr las metas de PA recomendada⁴³.

En la tabla IV se exponen los efectos secundarios de las principales clases de fármacos:

Tabla IV. Efectos secundarios más comunes relacionados con las principales clases de fármacos³⁹

CLASES DE FÁRMACOS	EFFECTOS ADVERSOS
Diuréticos tiazídicos y de asa	<ul style="list-style-type: none"> • Hipopotasemia, hiponatremia, hipomagnesemia • Depleción de volumen e hipotensión ortostática • Insuficiencia renal(IR), hiperuricemia, gota, alteraciones lipídicas, hiperglucemia, resistencia a la insulina • AINEs reducen la potencia de tiazidas • Disfunción eréctil y posible impotencia • Reducción de la excreción de litio y toxicidad de litio precipitada • Potencial para aumentar la fatiga y el letargo • Potencial pro- diabetogénico en combinación con BBs • Incremento de frecuencia urinaria, calambres en las piernas • Disminución del flujo renal sanguíneo, aclaramiento de creatinina y tasa de filtración glomerular
Diuréticos ahorradores de potasio	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperpotasemia, hipotensión
BBs	<ul style="list-style-type: none"> • Bradicardia sinusal, fatiga, bloqueo cardíaco, broncoespasmo, agravamiento de IC • Claudicación intermitente, confusión, hiperglucemia, DM • Mordera, letargo, alteración del sueño, alucinaciones visuales, depresión, visión borrosa, pesadillas • Efectos secundarios pulmonares y vasculares periféricos (extremidades frías), disfunción eréctil
ACEIs	<ul style="list-style-type: none"> • Tos, hiperpotasemia, edema angioneurótico, sensación del gusto alterado, IR
ARAs	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperpotasemia, IR
BCCs (no dihidropiridinas)	<ul style="list-style-type: none"> • Bradicardia sinusal, bloqueo cardíaco, IC, estreñimiento, hiperplasia gingival • Edema de tobillo, dolor de cabeza e hipotensión postural
BCCs (dihidropiridinas)	<ul style="list-style-type: none"> • Edema periférico, IC, taquicardia • Agravamiento de la angina de pecho
Vasodilatadores directos	<ul style="list-style-type: none"> • Taquicardia, retención de líquidos, angina de pecho
Antagonistas alfa I adrenérgicos	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotensión
Antagonistas alfa-beta adrenérgicos	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotensión, bloqueo cardíaco, bradicardia sinusal, broncoespasmo
Sustancias de acción central	<ul style="list-style-type: none"> • Sedación, estreñimiento, sequedad de boca

Inhibidores directos de renina

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Diarrea leve |
|--|

4.2.2. Combinaciones de fármacos

Muchas preparaciones se combinan en un solo comprimido que mejora la facilidad de administración y de cumplimiento. Recientemente, la evidencia comienza a demostrar que la reducción de la PA puede ser mayor y los efectos secundarios menores con combinaciones de dosis bajas de dos o más agentes antihipertensivos, que con un solo agente que contenga la máxima dosis. Al no existir un acuerdo universal sobre la terapia de combinación, estas decisiones deben basarse en las comorbilidades del paciente sopesando las ventajas y desventajas de un medicamento específico. Los BBs, sin indicación específica, es preferible evitarlos en el paciente mayor hipertenso³⁰.

Los hallazgos del ensayo EWPHE, que utilizó tratamiento activo con diuréticos, evidenciaron una reducción no estadísticamente significativa en la mortalidad por cualquier causa, en la mortalidad por ACV y una reducción significativa del 27% en la mortalidad CV en el grupo de tratamiento activo⁴⁴.

En otro ensayo llamado SHEP que incluyó a pacientes con HSA, el grupo de tratamiento activo con clortalidona y posible adición de atenolol y reserpina, tuvo una reducción significativa en el objetivo principal, es decir, el ACV fatal o no fatal y de eventos CV. La mortalidad total no difirió entre grupos. En un análisis post hoc, los hallazgos sugieren que la reducción de la PA en los ancianos es eficaz, y que puede haber un umbral de PA por debajo del cual no hay ningún beneficio adicional⁴⁵. En un estudio posterior del presente ensayo, se concluyó que el grupo de tratamiento se asoció con mayor esperanza de vida a los 22 años de seguimiento⁴⁶.

En el ensayo Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) se incluyeron pacientes con HSA. El grupo de tratamiento recibió nitrendipino con la adición de enalapril e HCTZ, que en comparación con el grupo placebo, redujo la incidencia de ACV en un 42%, de eventos CV en un 31% y una reducción de la mortalidad CV del 27%. El efecto del tratamiento se

pronunció en pacientes con diabetes mellitus y redujo en un 50% la incidencia de demencia⁴⁷.

En el ensayo STOP- Hypertension, el grupo de tratamiento activo recibió uno de los siguientes fármacos: atenolol, pindolol, metoprolol o hidroclorotiazida y amilorida. En los resultados se obtuvo una reducción del 40% en el ACV y los eventos CV, así como una disminución en la mortalidad del 43%¹². En una continuación de este estudio, los pacientes fueron aleatorizados en tres grupos de tratamiento para recibir tratamiento convencional (BBs y/o diuréticos), BCCs o IECAs. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de ACV fatal, IM, y otras ECV fatales⁴⁸.

En otro estudio llamado Medical Research Council los sujetos fueron asignados a uno de tres grupos que recibían BBs (atenolol), o diurético (HCTZ y amilorida) o placebo. Cuando los dos grupos de tratamiento activo fueron combinados y comparados con el grupo placebo, el tratamiento se asoció a una reducción significativa del 25% en la tasa de ACV fatal y no fatal. El número de eventos CV descendió de forma significativa entre los grupos de tratamiento. Cuando se compararon los diuréticos con el placebo, los primeros se asociaron a una reducción significativa del riesgo de ACV, eventos y muerte CV y disminución en la mortalidad por cualquier causa. Atenolol no redujo el riesgo de los eventos anteriores. Este ensayo favorece el uso de diuréticos en comparación con BBs⁴⁹.

Otros estudios han demostrado también que los BBs utilizados como terapia antihipertensiva son inferiores a otros medicamentos y, por lo tanto, no deben ser utilizados como agentes de primera línea, especialmente en personas de edad avanzada²⁸.

En un estudio que comparó IECAs y diuréticos, hubo una reducción similar de la PA en ambos grupos y hubo una tendencia a la disminución del riesgo de eventos CV y en la mortalidad por cualquier causa en el grupo que recibió IECAs, que estuvo cerca de alcanzar significación

estadística. El tratamiento con diuréticos en combinación con IECAs parece ser inferior a la combinación de BCC (dihidropiridina) e IECAs⁵⁰.

En un estudio se analizó la eficacia de olmesartán medoxomil (OM) en combinación con HCTZ. Se demostró que el tratamiento basado en OM fue efectivo en el descenso y el control de la PA en personas mayores, independientemente del estado de HTA inicial o de la presencia de HSA. Asimismo, se confirmó que la combinación de OM con HCTZ produjo una reducción significativa en la PA. Se concluyó que el tratamiento con un ARA e HCTZ es efectivo y bien tolerado en pacientes mayores con HTA e HSA. Los efectos secundarios tuvieron una incidencia muy baja, entre ellos se incluyen mareos, hipotensión, dolor de cabeza y náuseas. Olmesartán demuestra alta eficacia en la disminución de la PA, su eficacia se confirma en pacientes de cualquier edad y sexo en pacientes con HTA y HSA. Numerosos ensayos han confirmado sus beneficiosos efectos clínicos debido a su efecto hipotensor, así como su impacto beneficioso sobre la microalbuminuria, parámetros inflamatorios y aterosclerosis. Hay estudios que confirman que la terapia triple con olmesartán, amlodipino e HCTZ es eficaz en la disminución de PA en pacientes donde la terapia dual no logró alcanzar el control de HTA saludable. Por lo tanto, los tratamientos basados en olmesartán tienen un excelente perfil de seguridad y tolerabilidad^{51,52}.

Para el tratamiento de la HSA, la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH) y la Sociedad Europea de Cardiología (ESC 2007) recomiendan el uso de BCC y de diuréticos. Mientras que las directrices para el tratamiento de la HTA (DHL 2008) sugiere el inicio del tratamiento con un BCC. Las recomendaciones del programa de educación canadiense para el manejo de la HTA (CHEP 2010) recomiendan iniciar el tratamiento con diuréticos y BCC, situando a los ARA como una alternativa⁵³. La guía CHEP 2013 realizó las siguientes recomendaciones para las personas con HSA: en personas mayores de 80 años el objetivo de PAS debe de ser inferior a 150 mmHg; el tratamiento inicial debe de ser monoterapia con un diurético tiazídico, un BCC dihidropiridínico de acción prolongada o

un ARA. Si existen efectos adversos, los fármacos de este grupo deben ser sustituidos; se deben de utilizar dosis adicionales de medicamentos antihipertensivos, si los niveles de PA no se logran con la dosis estándar de monoterapia. Para añadir fármacos deben ser aquellos que pertenezcan a los de primera línea; si la PA no se controla con la combinación de dos o más agentes de primera línea, o hay efectos adversos, pueden añadirse otra clase de medicamentos tales como alfa-bloqueantes, IECAs, agentes centrales o BCCs dihidropiridínicos; los alfabloqueantes no se recomiendan como agentes de primera línea para la HSA no complicada, y lo BBs no se recomiendan en pacientes con HSA mayores de 60 años como drogas de primera línea⁵⁴.

En el estudio HYVET, se incluyeron pacientes de más de 80 años y se analizó el efecto de indapamida como monoterapia y en combinación con distintas dosis de perindopril, y al grupo control se le administró placebo. Se observó una reducción mayor en la PAS que en la PAD en pacientes con HSA, un descenso del 30 % en el ACV próximo a alcanzar significación estadística, del 21 % en la mortalidad total, del 64% en IC y del 34% en la tasa de eventos CV en el grupo de tratamiento activo⁵⁵. Estos resultados proporcionan evidencia definitiva de que la terapia antihipertensiva en aquellos con HTA sostenida mayores de 80 años, está asociada con beneficio y la prolongación de la vida en lugar del incremento de la muerte⁵⁶.

Périard D et al, realizaron un estudio cuyo objetivo era evaluar la eficacia de Valsartán y de fármacos no inhibitorios del sistema renina-angiotensina-aldosterona para modificar y restaurar la autorregulación cerebral (AC) en pacientes mayores con HSA crónica. Se muestra una importante reducción en la PA, y que la AC no se ve afectada por la HSA crónica, y que no está influenciada significativamente por terapia antihipertensiva. Se afirmó que el riesgo de ACV asociado a la HSA es una consecuencia de cambio estructural de la pared arterial (ateromatosis), y no debido a un deterioro de la AC del flujo sanguíneo. El efecto protector de los medicamentos no se debe a una restauración de

AC, sino a la protección contra cambios estructurales de la pared a través de la reducción en el estrés de la pared y la ateromatosis. Valsartán se asoció con un beneficio potencial a través de sus efectos metabólicos favorables y de la restauración de un mejor ciclo circadiano de PA⁵⁷.

El ensayo ACTION concluyó que la inclusión de nifedipino al tratamiento de pacientes con enfermedad arterial coronaria que recibían IECA o ARA resultó en una reducción significativa de la morbilidad CV y la IC. Las tasas de eventos CV más bajos tuvieron lugar en aquellos que recibieron la combinación de IECA/ARA y nifedipino en personas que padecían HSA⁵⁸.

Witham et al realizaron un estudio en el que investigaron si la alta dosis e intermitente de suplementos de colecalciferol o vitamina D, disminuye la PA en pacientes mayores con HSA. Sus conclusiones muestran que no mejora la PA ni los marcadores de salud vascular en estos pacientes de manera significativa⁵⁹.

Staessen et al han llevado a cabo una descripción cuantitativa de una serie de ensayos aleatorios importantes y comprobó que el grupo de tratamiento activo en pacientes mayores con HSA comparado con el grupo placebo, redujo la mortalidad total en un 13%, la mortalidad CV en un 18%, el ACV en un 30% y eventos coronarios en un 25%. Estos ensayos clínicos proporcionan apoyo convincente para el tratamiento rutinario de HSA en pacientes de edad avanzada⁶⁰.

El estudio LIFE examinó los efectos de losartán (ARA) y atenolol. En los resultados se halló un descenso del 25% en la mortalidad CV, ACV e IM en los pacientes que recibieron el primer fármaco⁶¹.

Schall et al llegaron a la conclusión de que el tratamiento en sujetos sanos ≥ 75 años con HTA de moderada a severa reduce el ACV no fatal, la morbilidad y mortalidad CV y la incidencia de IC, pero no cambia la mortalidad total⁶².

Ogihara et al concluyeron que la reducción del riesgo CV mediante tratamiento antihipertensivo se relaciona con la magnitud de la

disminución de PA. En el estudio, el grupo de tratamiento recibió valsartán y no hubo diferencias entre grupos en la reducción de mortalidad y morbilidad CV, aunque hubo una diferencia en la PAS entre grupos de 5.6 mmHg. Afirmaron que un control moderado de PA puede ser suficiente para reducir eventos CV en pacientes hipertensos de edad avanzada, siendo innecesario recurrir al control estricto de la PA⁶³.

En el estudio INVEST, los individuos tenían HTA y enfermedad arterial coronaria (EAC) y fueron divididos aleatoriamente en un grupo que recibió verapamil (BCC) y en otro que recibió atenolol (BB), con la opción de añadir trandolapril o HCTZ. El tratamiento se asoció con una reducción en la PAS, en la PAD y la PP; y los mayores de 80 años experimentaron de forma más frecuente muerte por cualquier causa, IM o ACV no fatal⁶⁴.

Logan realizó un revisión sobre los ensayos realizados sobre la HTA y HSA y encontró que, en la mayoría de los casos, el tratamiento antihipertensivo de primera línea fue un diurético tiazídico, BCC o BB. El tratamiento activo reduce la mortalidad total en un 13%, la mortalidad CV en un 26%, los ACVs en un 30% y los eventos coronarios en un 23%. Sobre la base de estos hallazgos, las guías recomiendan el tratamiento de pacientes hipertensos con medicamentos antihipertensivos de casi todas las clases, aunque algunas no recomiendan BBs ni alfabloqueantes como agentes de primera línea en la ausencia de indicaciones específicas para su uso. El tratamiento activo de pacientes mayores, en la mayoría de estudios de HTA, no lograron reducir la incidencia de eventos CV por debajo del valor umbral utilizado para definir alto riesgo CV⁶⁵.

El ensayo JATOS demostró que un control estricto de PA no proporciona mayor beneficio en la reducción de ACV, enfermedad del corazón, vascular e insuficiencia renal, e incluso mostró un resultado negativo en los eventos CV sugiriendo un posible efecto deletéreo de un control intensivo de PA en pacientes mayores hipertensos. A este estudio le apoya el ensayo HOT en el que se concluyó que el objetivo de PA óptimo

para la incidencia más baja de eventos CV es de 138 mmHg para la PAS y 83 mmHg para la PAD³⁹.

Oh Na et al realizaron un estudio prospectivo que compara el efecto antihipertensivo de lacidipino y amlodipino en pacientes coreanos de edad avanzada con HTA o HSA, la reducción de la PAS en el subgrupo de pacientes con HSA fue consistente con la de la población total, es decir, ambos redujeron la PA de forma similar, pero la reducción de la PAD en el subgrupo fue relativamente más baja. Por lo tanto, se concluyó que en pacientes con HSA que tienen PAD normal, lacidipino es tan eficaz y seguro como amlodipino⁶⁶.

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo en pacientes mayores con HTA en el Instituto de cardiología de Abidjan, de ellos un 93.5% recibió fármacos antihipertensivos. En aquellos que recibieron tratamiento para la HTA, los agentes más utilizados fueron los diuréticos (63.5%), seguidos por IECAs y ARAs (61.3%), BCCs (31.6%) y BBs (19%). Como monoterapia, el medicamento más utilizado fueron los BCCs, seguidos de IECAs y ARAs. En la terapia de combinación (más de dos drogas antihipertensivas incluyendo medicamentos de combinación de dosis fija), la combinación más común fueron los IECAs /ARAs con un diurético. La HTA se controló mejor con múltiples fármacos. Los principales beneficios del tratamiento antihipertensivo es la reducción de PA, independientemente de las drogas empleadas. Los fármacos anteriormente citados pueden disminuir adecuadamente la PA, mejorando significativamente los resultados CV⁶⁷.

En el estudio retrospectivo OSCAR, el uso de eprosartán en un grupo de pacientes con HTA difícil de tratar, se asoció con una reducción sustancial de la PA y con un aumento en la puntuación media del Mini Mental State Examination (MMSE). Estas observaciones son consistentes con la premisa de que eprosartán puede retrasar o prevenir el deterioro cognitivo en personas con HTA⁶⁸.

En un reciente metaanálisis de pacientes de 75 años o más tratados durante al menos 12 meses, se informó que el tratamiento de sujetos sanos de edad avanzada con HTA de moderada a severa, disminuyó el riesgo de ACV no fatal, morbilidad y mortalidad CV e IC. Sin embargo, el tratamiento de PA no afectó a la mortalidad total, y la media de PA lograda al final de los estudios fue de 164/83 mmHg en el grupo placebo y de 150/ 83 mmHg en el grupo de tratamiento. Ningún estudio logró una PAS < 140 mmHg, es importante recalcar que el tratamiento de HSA fue beneficioso si la PAS era > 160 mmHg⁷.

Se llevó a cabo un análisis de la revista National Health Nutrition Examination (NHANES) y sus resultados muestran lo siguiente: un 58.6% de todos los hipertensos no tratados en EE.UU. tenían HSA (PA media 154.3/73.8 mmHg). Las personas tratadas y no tratadas con HSA y PAD inferior a 70 mmHg representaron un 30 y 35%, respectivamente, de la población con HSA y tenía casi el doble de prevalencia de DM y ECV, pero una menor prevalencia de síndrome metabólico. Hubo una prevalencia, tres veces mayor, de ECV desde el estrato más alto de PAD hasta el más bajo en pacientes no tratados con HSA. En personas con tratamiento, una PAD baja estuvo relacionada con el sexo femenino y la DM, pero fue independiente de la terapia antihipertensiva. Las personas de edad con HSA no tratada y PAD inferior a 70 mmHg, tuvo mayor prevalencia de DM y ECV que las personas con HSA en asociación con PAD 70-89 mmHg⁶⁹.

Existen dudas sobre el límite de edad a partir del cual no hay ningún beneficio, o incluso existe un mayor riesgo para el tratamiento de HSA en pacientes de edad avanzada. Varios aspectos relacionados con los métodos de tratamiento pueden explicar la falta de control de la HSA, incluida la inercia clínica y la falta de adherencia del paciente, además existe un número considerable de pacientes con HSA que son muy resistentes a los medicamentos actualmente disponibles, incluso cuando se utilizan correctamente. El objetivo de PAS es más difícil de lograr con el envejecimiento, esto se podría explicar por la presencia de rigidez de

las grandes arterias. Esta resistencia al control de la PAS puede ser el resultado de usar medicamentos tradicionales que producen, en gran medida, la vasodilatación en lugar de disminuir la rigidez arterial⁷⁰.

Es importante destacar que, hasta la fecha, no se han realizado ensayos de intervención de personas mayores que utilizaran un objetivo de PAS inferior a 140 o 150 mmHg, en su lugar se utilizan objetivos de PAS inferiores a 160 mmHg. Sorprendentemente, directrices nacionales e internacionales utilizan objetivos inferiores a 140 mmHg para todas las edades, basándose en la opinión de expertos más que en el resultado de ensayos controlados. Un nuevo consenso, confirma que el tratamiento antihipertensivo debe iniciarse en HTA sin complicaciones en personas de edades comprendidas entre 65-79 años con una PAS \geq 140 mmHg o una PAD \geq 90 mmHg con un objetivo inferior a 140/90 mmHg; sin embargo, en personas de 80 años y mayores, el umbral para iniciar la terapia y alcanzar el objetivo se ha elevado a una PAS \geq 150 mmHg⁷⁰.

En general, los estudios muestran que el tratamiento antihipertensivo farmacológico y no farmacológico es eficaz y tiene un buen perfil de seguridad para tratar la HSA, dado que reduce los eventos CV, así como la mortalidad y morbilidad CV. Asimismo, tienen efectos positivos sobre el control de la PA. Los BBs son los únicos fármacos que no deben ser usados como agentes de primera línea.

En las tablas V y VI se comparan los objetivos de PA y las clases de sustancias recomendadas en las guías y consensos internacionales de HTA:

Tabla V. Comparación de objetivos de PA recomendados y clases de sustancias en personas mayores³⁹

	ACCF/AHA 2011	ESH/ESC 2013	CHEP 2013	NICE 2011
Sustancias recomendadas	<ul style="list-style-type: none"> • Tiazidas • Clortalidona • Bendrofluazida 	<ul style="list-style-type: none"> • Diuréticos • BBs • BCCs • IECAs • ARAs 	HSA <ul style="list-style-type: none"> • Diuréticos tiazídicos • ARAs • BCC, no dihidropiridinas 	<ul style="list-style-type: none"> • Diuréticos • BCCs HSA <ul style="list-style-type: none"> • Combinación de diuréticos/ BCCs o diuréticos /IECAs (ARAs)
Objetivos de PA recomendados	<ul style="list-style-type: none"> • Objetivo general: PAS < 140 mmHg. • No está claro si se debe de aplicar el mismo objetivo de PA para pacientes mayores con menos de 80 años. 	<ul style="list-style-type: none"> • Objetivo para pacientes ≥ 80 años: Si inicialmente la PA > 160 mmHg: objetivo PAS 140-150 mmHg • Objetivo para pacientes < 80 años: Si inicialmente la PA > 140 mmHg: objetivo PA < 140 mmHg 	<ul style="list-style-type: none"> • Objetivo para pacientes ≥ 80 años: objetivo PAS < 150 mmHg. • Objetivo para pacientes < 80 años: PAS < 140 mmHg • HSA: PAS < 140 mmHg 	<ul style="list-style-type: none"> • Objetivo general: PA < 150/90 mmHg • HSA: < 140/90 mmHg
Recomendaciones para su consumo	<ul style="list-style-type: none"> • Empezar a dosis bajas y titularla. • Añadir una segunda clase si se alcanza la dosis completa de la primera droga • Establecer terapia inicial de doble droga si la PA se excede > 20/10 mmHg por encima de su objetivo. 	Empezar a dosis bajas y titrate	<ul style="list-style-type: none"> • Empezar a dosis bajas y titrate • Añadir fármacos adicionales si los niveles de PA establecidos no son logrados con monoterapia • Añadir una segunda clase si se alcanza la dosis completa de la primera droga • Establecer terapia inicial de doble droga si la PA se excede > 20/10 mmHg por encima de su objetivo. 	BCCs es preferible utilizarlos como sustancias adicionales

<p>Comentarios adicionales</p>	<ul style="list-style-type: none"> • BBs no muestran beneficio convincente, sin embargo, tienen un buen ajuste para pacientes con HTA y enfermedad arterial coronaria, IC, arritmias. • Los BCCs deben ser considerados si hay evidencia de rigidez arterial, disminución de distensibilidad vascular, angina y disfunción diastólica. 	<p>Los diuréticos y BCCs deben ser considerados en pacientes con HSA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Se debe de evitar la hipopotasemia en pacientes tratados con diuréticos tiazídicos en monoterapia. • Los alfa bloqueantes no están recomendados como agentes de primera línea en la HTA no complicada. • BBs no están recomendados como terapia de primera línea para la HTA no complicada y pacientes ≥ 60 años. <ul style="list-style-type: none"> • Precaución en la combinación de un BCC no hidropiridínico y un BB, así como un IACE y un ARA. 	<ul style="list-style-type: none"> • Utilizar los mismos fármacos antihipertensivos para pacientes ≥ 80 años que para pacientes entre 55-80 años. • Tener en cuenta las comorbilidades.
--------------------------------	--	---	--	---

1

¹ ACCF/AHA 2011 Expert Consensus Document on Hypertension in the elderly; 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC); CHEP 2013. The 2012-2013 Canadian Hypertension Education Program (CHEP) guidelines for pharmacists: an update; NICE (National Institutes for Health and Clinical Excellence) 2011. Clinical management of primary hypertension in adultst. **Abreviaciones:** ACCF/AHA, American College of Cardiology Foundation/American Heart Association; IECAs, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARAs, bloqueantes receptores de angiotensina; BBs, betabloqueantes; BCCs, bloqueantes de los canales del calcio.

Tabla VI. Comparación de las últimas recomendaciones de las guías ASH/ISH 2013 y JNC8 2014³⁹

	ASH/ISH 2013	JNC8 2014
Sustancias recomendadas	<ul style="list-style-type: none"> • Tiazidas • ARAs/IECAs • BCCs 	<ul style="list-style-type: none"> • Tiazidas • ARAs/IECAs • BCCs
Objetivos de PA recomendados	<p>Objetivo para pacientes ≥ 80 años:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PAS < 140/90 mmHg para pacientes > 80 años • <150/80 mmHg para algunos de los pacientes que son aún más mayores • Si los pacientes >80 años tienen enfermedad renal crónica (ERC) o diabetes mellitus (DM), PA debería de descender por debajo de 140/90 mmHg 	<p>Objetivo para pacientes ≥ 60 años:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <150/90 mmHg • Ningún beneficio para bajar PAS <140 mmHg • Si el tratamiento es bien tolerado y la PAS está por debajo de 140 mmHg, no es necesario ningún ajuste al alza
Recomendación para su consumo	<ul style="list-style-type: none"> • Primer paso: BCCs o diuréticos tiazídicos como drogas de primera línea • Segundo paso: ARAs, IECAs o (BCCs o tiazida si los IECAs o ARAs se usan como primera línea) como segunda línea • Tercer paso: combinación de BCCs + IECAs o ARAs + diurético tiazídico 	<ul style="list-style-type: none"> • Iniciar con diurético tiazídico o BCCs, solo o en combinación en pacientes negros • Iniciar con diurético tiazídico o IECAs o ARAs o BCCs, solos o en combinación en pacientes no negros
Comentarios adicionales	<ul style="list-style-type: none"> • Consideración de etnicidad y raza • Fármacos de larga duración preferentemente • Disponibilidad y asequibilidad influyen la elección del fármaco 	<p>Diferentes estrategias de drogas posibles incluyen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • a) maximizar la primera medicación antes de añadir la segunda • b) añadir segunda medicación antes de alcanzar la máxima dosis del tratamiento de primera línea • c) empezar con dos clases de medicación de forma separada o como combinación en una misma dosis

Abreviaciones: ASH/ISH, American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension.

5. Conclusiones

Un nuevo consenso internacional sobre la HTA y HSA confirma que, en personas de 80 años y mayores, el umbral para iniciar la terapia y alcanzar el objetivo de PA adecuado se ha elevado a una PAS \leq 150 mmHg. Para menores de 80 años sigue siendo una PAS $<$ 140 mmHg.

Las recomendaciones actuales para el manejo terapéutico de esta entidad aconsejan ingerir BCCs o diuréticos tiazídicos como drogas de primera línea. En el segundo paso, se incluirían ARAs, IECAs o BCCs o tiazidas, (si los IECAs o ARAs se usan como primera línea) y, en tercer lugar, la combinación de BCCs más IECAs o ARAs más un diurético tiazídico.

Las intervenciones no farmacológicas pueden tener efectos significativos sobre el control de la PA, pueden ser complementos importantes de la terapia farmacológica y se recomiendan, específicamente, en pacientes de edad avanzada. Cuando estas intervenciones, por sí solas, no disminuyen la PA hasta el objetivo, debe instituirse la farmacoterapia.

Todas las clases de fármacos antihipertensivos tienen efectos similares en la reducción de eventos CV y ACV para una determinada reducción de PA, así como en la disminución de la mortalidad y la morbilidad. Por lo tanto, ningún medicamento se ha establecido como consistentemente superior a cualquier otro. Únicamente, los BBs son inferiores a otros fármacos, por lo que no deben ser utilizados como agentes de primera línea, especialmente en personas de edad avanzada.

La evidencia actual comienza a demostrar que la reducción de la PA puede ser mayor, y los efectos secundarios y la adherencia del paciente menores, con combinaciones de dosis bajas de dos o más agentes antihipertensivos, que con un solo agente que contenga la máxima dosis.

6. Agradecimientos

Muestro mi agradecimiento al Dr. Pérez Fontán, por su ayuda en la elaboración de la presente revisión sistemática.

7. Bibliografía

1. Sánchez Isla JR, Pérez Ovejero LM. Prevalencia de hipertensión arterial en población mayor de 60 años participante de un programa de actividad física. *Enferm Cardiol*. 2009; (47-48): 64-66.
2. Elliott WJ, Bakris GL, Black HR. Hipertensión: epidemiología, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. En: Fuster V. *El corazón. Cardiopatía coronaria e hipertensión arterial*. 11ª ed. Madrid: Mc Graw Hill; 2007. p. 441-84.
3. Ine Base. Instituto Nacional de Estadística [www.ine.es]. Madrid: INE; 2011 [10 de agosto de 2014]. Disponible en: <http://www.ine.es>.
4. Luño J, García de Vinuesa S. Protección cardiovascular y renal asociada al tratamiento antihipertensivo en el anciano. *Nefrología*. 2002; 22 Supl 1: 30-35.
5. Calvo Gómez C. Conducta ante la hipertensión sistólica aislada. En: Coca Payeras A. *Manejo del paciente hipertenso en la práctica clínica*. 1ª ed. Madrid: Médica panamericana; 2009. p. 131-40.
6. Cobo Domingo JC. Hipertensión arterial. En: Cobo Domingo JC. *Geriatría y gerontología. Atención integral al anciano*. 1ª ed. Logos; 2000. p. 523-538.
7. Pinna G, Pascale C, La Regina M, Orlandini F. Hypertension in the elderly. *Ital J Med*. 2012; 6: 285-94.
8. Organización mundial de la salud; 2013 [acceso 09 de agosto de 2014] .preguntas y respuestas sobre la hipertensión. Disponible en: <http://www.who.int/features/qa/82/es/> OMS
9. Millán Calenti JC. Trastornos cardiovasculares. En: Millán Calenti JC. *Principios de geriatría y gerontología*. 1ª ed. Mc Graw Hill; 2006. p. 547-55.
10. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M et al. Guía de práctica clínica de la ESH/ESC para el manejo de la hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol [revista en Internet]** 2013. [acceso 17 de agosto de 2014]; 66 (10): [880. e1- 880. e64]. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org>.

11. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WH, Kostis JB et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: A randomized controlled trial of non-pharmacologic interventions in the elderly (TONE). *J Am Med Assoc.* 1998; 279: 839–46.
12. Appel LJ, Espeland MA, Easter L, Wilson AC, Folmar S, Lacy CR. Effects of reduced sodium intake on hypertension control in older individuals: results from the trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). *Arch Intern Med.* 2001; 161 (5): 685-93.
13. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *J Am Med Assoc.* 2003; 289 (19): 2560-72.
14. Ungvari Z, Kaley G, de Cabo R, Sonntag WE, Csiszar A. Mechanisms of vascular aging: new perspectives. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2010; 65 (10): 1028–41.
15. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WH, Kostis JB, et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE collaborative research group. *J Am Med Assoc.* 1998; 279 (11): 839-46.
16. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intern Med.* 2002; 136: 493-503.
17. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med.* 1997; 336: 1117-24.
18. Cappuccio FP, Markandu ND, Carney C, Sagnella GA, MacGregor GA. Double-blind randomized trial of modest salt restriction in older people. *Lancet.* 1997; 350: 850-54.

19. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European society of hypertension task force document. *J Hypertens*. 2009; 27 (11): 2121-58.
20. Quinn RR, Hemmelgarn BR, Padwal RS, Myers MG, Cloutier L, Bolli P, et al. The 2010 canadian hypertension education program recommendations for the management of hypertension: part- I blood pressure measurement, diagnosis and assessment of risk. *Can J Cardiol*. 2010; 26 (5): 241-8.
21. Kithas PA, Supiano MA. Practical recommendations for treatment of hypertension in older patients. *Vasc Health Risk Manag*. 2010; 6: 561-69.
22. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the european society of hypertension (ESH) and of the european society of cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013; 31 (7): 1281-1357.
23. Singh RB, Kumar A, Neki NS, Pella D, Rastogi SS, Basu TK, et al. Diet and Lifestyle Guidelines and Desirable Levels of Risk Factors for Prevention of Cardiovascular Disease and Diabetes among Elderly Subjects. A Revised Scientific Statement of the International College of Cardiology and International College of Nutrition-WHJ. 2011; 3: 305-20.
24. De Wardener, H. and MacGregor, G. (2002) Sodium and blood pressure. *Curr Opin Cardiol* 17: 360–367.
25. Smith S, Klotman P, Svetkey L. Potassium chloride lowers blood pressure and causes natriuresis in older patients with hypertension. *J Am Soc Nephrol*. 1992; 2: 1302–09.
26. Neki NS, Tokunaga M, Toru T, Fedacko J, Gerasimova E. Hypertension in the elderly. *World Health J*. 2013; 5 (2): 101-8.

27. Cooney D, Pascuzzi K. Polypharmacy in the elderly: focus on drug interactions and adherence in hypertension. *Clin Geriatr Med.* 2009; 25 (2): 221–33.
28. Denker MG, Cohen DL. What is an appropriate blood pressure goal for the elderly: review of recent studies and practical recommendations. *Clin Interv Aging.* 2013; 8: 1505-17.
29. Okonofua EC, Simpson KN, Jesri A, Rehman SU, Durkalski VL, Egan BM. Therapeutic inertia is an impediment to achieving the healthy people 2010 blood pressure control goals. *Hypertension.* 2006; 47 (3): 345-51.
30. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, De Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med.* 2003; 348: 2407-15.
31. Gradman AH. Rationale for triple-combination therapy for management of high blood pressure. *J Clin Hypertens.* 2010; 12 (11): 869-78.
32. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, Artinian NT, Bakris G, Brown AS, et al. ACCF/AHA 2011 Expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the american college of cardiology foundation task force on clinical expert consensus documents developed in collaboration with the american academy of neurology, american geriatrics society, american society for preventive cardiology, american society of hypertension, american society of nephrology, association of black cardiologists, and european society of hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57 (20): 2037-114.
33. Hilleman DE, Ryschon KL, Mohiuddin SM, Wurdeman RL. Fixed-dose combination vs monotherapy in hypertension: a meta-analysis evaluation. *J Hum Hypertens.* 1999; 13 (7): 477-83.

34. Sato I, Akazawa M. Polipharmacy and adverse drug reactions in Japanese elderly taking antihypertensives: a retrospective database study. *Drug Health Patient Saf.* 2013; 5: 143-50.
35. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *Brit Med J.* 2009; 338: b1665.
36. Duarte JD, Cooper- DeHoff RM. Mechanisms for blood pressure lowering and metabolic effects of thiazide and thiazide-like diuretics. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010; 8 (6): 793-802.
37. Siscovick DS, Raghunathan TE, Psaty BM, Koepsell TD, Wicklund KG, Lin X, et al. Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. *N Engl J Med.* 1994; 330: 1852-57.
38. De Caterina AR, Leone AM. Why beta-blockers should not be used as first choice in uncomplicated hypertension. *Am J Cardiol.* 2010; 105 (10): 1433-38.
39. Kaiser EA, Lotze U, Schafer HH. Increasing complexity: which drug class to choose for treatment of hypertension in the elderly? *Clin Interv Aging.* 2014; 9: 459-75.
40. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008; 359: 2417-28.
41. Duprez DA, Munger MA, Botha J, Keefe DL, Charney AN. Aliskiren for geriatric lowering of systolic hypertension: a randomized controlled trial. *J Hum Hypertens.* 2010; 24 (9): 600-8.
42. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community. *J Clin Hypertens.* 2014; 16 (1): 14-26.
43. Mazza A, Ramazzina E, Cuppini S, Armigliato M, Schiavon L, Rossetti C. Antihypertensive treatment in the elderly and very

- elderly: Always “the lower, the better?” *Int J Hypertens*. 2011; 2012: 1-4.
44. Amery A, Birkenhager W, Brixko P. Mortality and morbidity results from the European working party on high blood pressure in the elderly trial. *Lancet*. 1985; 1 (8442): 1349-54.
 45. 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). *J Am Med Assoc*. 1991; 265 (24): 3255-64.
 46. Kostis JB, Cabrera J, Cheng JQ, Cosgrove NM, Deng Y, Pressel SL, et al. Association between chlorthalidone treatment of systolic hypertension and long-term survival. *J Am Med Assoc*. 2011; 306 (23): 2588-93.
 47. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) trial investigators. *Lancet*. 1997; 350 (9080): 757-64.
 48. Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, Scherstén B, Ekblom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish trial in old patients with hypertension (STOP- Hypertension). *Lancet*. 1991; 338 (8778): 1281-85.
 49. MRC working party. Medical research council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *Brit Med J*. 1992; 204 (6824): 405- 12.
 50. Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GL. Second Australian national blood pressure study group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med*. 2003; 348 (7): 583-92.

51. Germino FW, Neutel JM, Dubiel R, Maa J-F, Chavanu KJ. Efficacy of olmesartan medoxomil and hydrochlorothiazide fixed-dose combination therapy in patients aged 65 years and older with stage 1 and 2 hypertension or isolated systolic hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2012; 12 (5): 325-33.
52. Burnier M, Wuerzner G. Evolving trends in hypertension therapy: focus on olmesartan- based therapies. 2012; 15: 7-15.
53. Schafer H-H, De Villiers JD, Sudano I, Dischinger S, Theus G-R, Zilla P, et al. Recommendations for the treatment of hypertension in the elderly and very elderly- a scotoma within international guidelines. *Swiss Med Wkly*. 2012; 142: 1-7.
54. Hackam DG, Quinn RR, Ravani P, Rabi DM, Dasgupta K, Daskalopoulou SS, et al. The 2013 canadian hypertension education program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention and treatment of hypertension. *Can J Cardiol*. 2013; 29: 528-42.
55. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008; 358: 1887-98.
56. Bulpitt, CJ, Beckett NS, Peters R, Leonetti G, Gergova V, Fagard R, et al. Blood pressure control in the hypertension in the very elderly trial (HYVET). *J Hum Hypertens*. 2012; 26: 157-63.
57. Périard D, Rey M-A, Casagrande D, Vesin J-M, Carrera E, Hayoz D. The effect of valsartan versus non-RAAS treatment on autoregulation of cerebral blood flow. *Cerebrovasc Dis*. 2012; 34: 78-85.
58. Elliott HL, Meredith PA. Preferential benefits of nifedipine GITS in systolic hypertension and in combination with RAS blockade: further analysis of the "ACTION" database in patients with angina. *J Hum Hypertens*. 2011; 25: 63-70.
59. Witham MD, Price RJ, Struthers AD, Donnan PT, Messow C-M, Ford I. Cholecalciferol treatment to reduce blood pressure in older

- patients with isolated systolic hypertension. The Vitdish randomized controlled trial. *J Am Med Assoc.* 2013; 173 (18): 1672-79.
60. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet.* 2000; 355: 865-72.
61. Kjeldsen SE, Dahlof B, Devereux RB. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension: a losartan intervention for endpoint reduction (LIFE) substudy. *J Am Med Assoc.* 2002; 288: 1491-8.
62. Schall P, Wehling M. Treatment of arterial hypertension in the very elderly: a meta-analysis of clinical trials. *Arzneimittel- Forsch.* 2011; 61 (4): 221-28.
63. Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, Matsuoka H, Shimamoto K, Shimada K, et al. Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly. Valsartan in elderly isolated systolic hypertension study. *Am Heart Assoc.* 2010; 56 (2): 196-202.
64. Denardo SJ, Gong Y, Nichols WW, Messerli FH, Bavry AA, Cooper-DeHoff RM, et al. Blood Pressure and Outcomes in Very Old Hypertensive Coronary Artery Disease Patients: an INVEST Substudy. *Am J Med* 2010; 123: 719–26.
65. Logan AG. Hypertension in aging patients. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2011; 9 (1): 113-20.
66. Na JO, Seo HS, Choi CU, Lim HE, Kim JW, Kim EJ, et al. Results of a 14-week, multicenter, prospective, randomized, open-label, noninferiority clinical trial comparing the antihypertensive effect and edema incidence of lacidipine and amlodipine in older Korean patients with mild- to-moderate hypertension. *Cur Ther Res.* 2013; 74: 54-61.
67. Kramoh KE, Aké- Traboulsi E, KoninC, N'goran Y, Coulibaly I, Adoubi A, et al. Management of hypertension in the elderly patient

- at Abidjan cardiology institute (Ivory Coast). *Int J Hypertens*. 2011; 2012: 1-6.
68. Petrella RJ, Shlyakhto E, Konradi AO, Berrou J-P, Sedefdjian A, Pathak A. Blood pressure responses to hypertension treatment and trends in cognitive function in patients with initially difficult-to-treat hypertension: a retrospective subgroup analysis of the observational study on cognitive function and SBP reduction (OSCAR) study. *J Clin Hypertens*. 2012; 14: 78-84.
69. Franklin SS, Chow VH, Mori AD, Wong ND. The significance of low DBP in US adults with isolated systolic hypertension. *J Hypertens*. 2011; 29: 1101-8.
70. Franklin SS. Elderly hypertensives: how are they different? *J Clin Hypertens*. 2012; 14 (11): 779-86.

