



Protección cardiovascular y renal asociada al tratamiento antihipertensivo en el anciano

J. Luño y S. García de Vinuesa

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

La prevalencia de hipertensión arterial (HTA) aumenta con la edad de tal manera que a partir de los 60 años de edad la prevalencia de HTA está por encima del 50% tanto en hombres como en mujeres. Este incremento en la prevalencia de HTA, es un hecho especialmente relevante si tenemos en cuenta la evolución de la presión arterial (PA) en relación con la edad que condiciona un progresivo aumento de las cifras de PA sistólica (PAS) y una reducción en las cifras de PA diastólica (PAD), debido a la disminución de la distensibilidad vascular que suele ocurrir en las personas mayores por encima de los 60 años de edad y como reflejo de la enfermedad vascular asociada a arteriosclerosis y el consecuente aumento en la presión diferencial o presión del pulso. Por ello, el tipo de HTA más frecuente en la población anciana es la HTA sistólica aislada (HSA), PAS > 140 mm de Hg con una PAD < 90 mm de Hg que representa aproximadamente el 50% de los casos de HTA en el anciano y que además se asocia a un aumento del riesgo CV, tanto de infarto de miocardio, como de accidente cerebro vascular o de mortalidad CV, hasta cuatro veces superior .

En el anciano, la HTA y concretamente la HSA son factores modificables de riesgo CV mayor y en la actualidad existe suficiente evidencia en estudios controlados que demuestran un claro beneficio en la prevención del riesgo CV y renal asociado al tratamiento antihipertensivo en el anciano, al menos cuando la PA está en valores superiores a 160/90 mm de Hg. Las cifras objetivo de control de la PA en el anciano, posiblemente más bajas, están todavía por determinar.

Palabras clave: *Hipertensión arterial en el anciano. Tratamiento antihipertensivo. Hipertensión sistólica aislada. Riesgo cardiovascular en el anciano.*

SUMMARY

RENAL AND CARDIOVASCULAR PROTECTION ASSOCIATED TO ANTIHYPERTENSIVE TREATMENT IN THE ELDERLY

The incidence of arterial hypertension increases with age in such a way that by the age of 60 the incidence is greater than 50% in men and women. This increase is particularly relevant if we consider the changes in systolic blood pressure (increase) and diastolic blood pressure (decrease) in relation to age and as a consequence in the reduction of vascular compliance which is common in men and women over the age of 60. These disorders are associated to arteriosclerosis and the corresponding increase in pulse pressure. It is for these reasons that the most common form of hypertension is isolated systolic hypertension (SBP > 140 mmHg

Correspondencia: Dr. José Luño
Servicio de Nefrología
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Dr. Esquerdo, 46
28007 Madrid
E-mail: joseluno@terra.es

and SBP < 90 mmHg), which represents 50% of hypertensive patients in the elderly population. Isolated systolic hypertension is also associated to an increase in cardiovascular disease (MI, stroke), increasing the risk of mortality four times. In elderly people, hypertension and isolated systolic hypertension are risk factors that can be managed. Today there is sufficient evidence from clinical trials that show a clear benefit in the reduction of the cardiovascular and renal risk associated to the antihypertensive treatment in the elderly, at least when the blood pressure is greater than 160/90 mmHg. The target blood pressure figures to control in the elderly person, probably below 160/90 mmHg, still need to be determined.

Key words: **Hypertension in the elderly. Antihypertensive treatment. Isolated systolic hypertension. Cardiovascular risk in the elderly.**

La patología cardiovascular (CV) asociada a la hipertensión arterial (HTA) es especialmente importante en las personas mayores, si tenemos en cuenta que la prevalencia de HTA aumenta con la edad, de tal manera que a partir de los 60 años de edad la prevalencia de HTA está por encima del 50% tanto en hombres como en mujeres¹. Además en las sociedades desarrolladas como en EE.UU., Japón 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, problema 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 HTA como la diabetes tipo 2².

Por otra parte, el riesgo cardiovascular en las personas mayores se correlaciona más con la cifra de PAS o de la PP que con la PAD y así datos obtenidos del *screening* del Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) demuestran que la mortalidad coronaria a los 12 años de seguimiento, se incrementa progresivamente con la elevación de la PAD, pero la mortalidad por cardiopatía isquémica (CI) es significativamente superior cuando la HTA es fundamentalmente sistólica. En los pacientes con HTA exclusivamente sistólica aislada, la mortalidad coronaria es incluso más elevada que la mortalidad por CI en los sujetos con HTA tanto sistólica como diastólica (fig. 1)⁶. Igualmente que para la CI, el riesgo relativo de muerte por ACV también se relacionó

PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA Y RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL ANCIANO

Este incremento en la prevalencia de HTA, con un insuficiente control, es un hecho especialmente relevante si tenemos en cuenta la evolución de la presión arterial (PA) en relación con la edad que condiciona un progresivo aumento de las cifras de PA sistólica (PAS) y una reducción en las cifras de PA diastólica (PAD), debido a la disminución de la distensibilidad vascular que suele ocurrir en las personas mayores por encima de los 60 años de edad³ como reflejo de la enfermedad vascular asociada a arteriosclerosis y el consecuente aumento en la presión diferencial o presión del pulso (PP). Por ello, el tipo de HTA más frecuente en la población anciana es la HTA sistólica aislada (HSA), PAS > 140 mm de Hg con una PAD < 90 mm de Hg que representa aproximadamente el 50% de los casos de HTA en el anciano⁴ y que además se asocia a un aumento del riesgo CV, tanto de infarto de miocardio (IM), como de accidente cerebro vascular (ACV) o de mortalidad CV, hasta cuatro veces superior⁵.

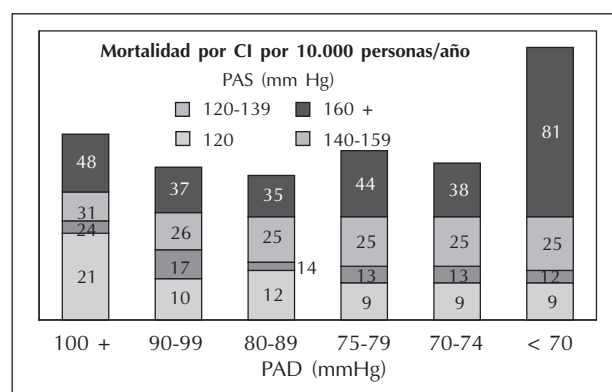


Fig. 1.—Mortalidad por cardiopatía isquémica en relación con las cifras basales de PAS y PAD. Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). Se evaluaron 347.978 varones sin historia previa de CI ni de ACV durante un período medio de seguimiento de 11,6 años. La mortalidad por CI se incrementa progresivamente al aumentar la cifra de PAD, pero el mayor riesgo de muerte por CI está en relación con el valor de la PAS. Los pacientes con HSA (PAS > y PAD < 90 mm de Hg), tienen incluso un riesgo superior a los pacientes con HTA tanto sistólica como diastólica. Abreviaturas en el texto. Referencia 5.

más con la cifra de PAS que con el valor de la PAD y así este riesgo fue en el MRFIT de 8,2 veces superior para la PAS y de 4,4 veces para la PAD en el grupo de varones con PA superior a 151/98 mm de Hg⁷.

RIESGO RENAL ASOCIADO A LA HTA EN EL ANCIANO

También el daño renal en relación con la HTA, así como la presencia de microalbuminuria, y la pérdida de función renal en las personas mayores, parecen relacionarse más con la PAS o con la presión del pulso que con la PAD⁸, y varios estudios documentan que el riesgo de desarrollar insuficiencia renal terminal (IRT) en relación con la HTA es superior en las personas mayores y además este riesgo se relaciona más con las cifras de PAS que con las cifras de PAD aunque en los datos del MRFIT, la diferencia del riesgo relativo entre la PAS y PAD, para desarrollar insuficiencia renal terminal (IRT) es menor que para la CI o para el ACV⁹.

De acuerdo con estos mismos datos del MRFIT, la HTA mal controlada es el principal factor de riesgo en el desarrollo de IRT y también existe un abundante cúmulo de evidencias que demuestran que el control de la PA sobre todo de la PAS disminuye muy significativamente el riesgo de daño renal, la disminución de las cifras de PAS entre 16 y 20 mm de Hg es capaz de reducir a la mitad el riesgo de desarrollar IRT y este riesgo se reduce en dos terceras partes cuando la PAS disminuye en más de 20 mm de Hg¹⁰.

Además la PAS es más difícil de controlar que la PAD. Los datos del estudio Hypertension Optimal Treatment (HOT) demuestran un aceptable porcentaje de control de la PAD, pero sin embargo únicamente se obtuvo un regular control de la PAS en los pacientes con mejor control de la PAD por debajo de 85 mm de Hg¹¹. Esta dificultad en el control de la PAS es todavía más relevante en los enfermos renales. En un estudio transversal en 1.150 pacientes hipertensos con diversas nefropatías, realizado en nuestra clínica, observamos que el 50% de los pacientes tenía controlada la PAD, según el objetivo de control actualmente recomendado (PAD < 85 mm de Hg). Sin embargo, un adecuado control de la PAS (PAS < 130 mm de Hg) se observó únicamente en el 25% de los enfermos con algún tipo de nefropatía¹².

Varios estudios han documentado un peor pronóstico renal en las personas mayores, independientemente del tipo de HTA (benigna, maligna o secundaria)¹³ y es bastante sugerente asumir que los cambios hemodinámicos y morfológicos renales in-

ducidos por la edad, interaccionan con la lesión renal producida por la HTA y condicionan una mayor progresión del daño renal en el paciente añoso hipertenso¹⁴. Además la HTA puede producir un daño renal indirecto favoreciendo la arteriosclerosis, nefropatía isquémica, ateroembolismo renal, o la combinación de todas estas situaciones clínicas¹⁵.

Los datos obtenidos por un clásico trabajo, publicado en 1984, el Baltimore Longitudinal Study of Aging, en los que se obtiene una correlación significativa entre el declive de la función renal en relación al tiempo y la media de PA en todos los sujetos del estudio e incluso en los 254 considerados como normales, ya que no eran hipertensos ni tenían una posible enfermedad renal o de la vía urinaria, sugieren que la pérdida progresiva de la función renal en relación con la edad está primariamente relacionada con el impacto de la PA en el progresivo daño renal asociado al envejecimiento¹⁴.

BENEFICIO EN EL RIESGO CV DEL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO EN EL ANCIANO

Los beneficios del tratamiento de la HTA en las personas mayores, fueron cuestionados en el pasado cuando la HTA de los ancianos se trataba menos agresivamente debido a la preocupación por el riesgo de un brusco descenso de la PA en las personas con enfermedad vascular previa, que podía aumentar el riesgo de hipotensión ortostática y condicionar un déficit de perfusión tisular en unos ya isquémicos tejidos por arterioesclerosis. Sin embargo, ahora sabemos que la reducción de la PA, mediante tratamiento antihipertensivo, produce un significativo beneficio en la reducción del riesgo CV. Prácticamente todos los estudios controlados realizados con una evidencia grado A, han conseguido demostrar este beneficio¹⁶.

Este efecto beneficioso se ha observado incluso en algún estudio como en el STOP-Hypertension (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension) en hipertensos muy mayores por encima de los 80 años de edad¹⁷. Aunque en hipertensos todavía más mayores (por encima de los 85 años) algún estudio observacional no controlado no ha conseguido demostrar una relación, entre el control terapéutico de la PA y una menor mortalidad e incluso se ha observado una mayor mortalidad asociada a menores cifras de PA. Posiblemente lo único que expresan estos estudios, es la dificultad de obtener datos en relación con la supervivencia en poblaciones tan envejecidas y con una ya mínima expectativa de vida. En este estudio publicado por un grupo holandés, de los 1.236 pacientes seleccionados aproximada-

mente el 18% no acudió a la primera visita por fallecimiento y además los enfermos más graves, previamente por afectación cardíaca suelen presentar bajas cifras tensionales por bajo gasto y posiblemente una mayor mortalidad¹⁸.

Sin embargo, en los grandes estudios controlados realizados la mayor parte en enfermos ancianos con HSA, han demostrado un indudable beneficio en la prevención del riesgo CV, utilizando diversos fármacos frente a placebo, la mayor parte diuréticos o calcio antagonistas de acción retardada (CA) como primera opción terapéutica¹⁹⁻²². En ellos se observa una reducción media del riesgo relativo: cualquier acontecimiento CV en un 25%, ACV en un 30%, infarto de miocardio en un 23%, muerte de causa CV en un 18% y de muerte por todas las causas en un 13%¹⁶ (fig. 2).

En un meta-análisis de 10 estudios controlados que incluyen 10.000 pacientes hipertensos, se observa una reducción del riesgo CV de un 37% para el ACV, 21% para la CI y de un 25% para el riesgo de muerte CV, cuando la PAS disminuye entre 12 y 13 mm de Hg mediante tratamiento antihipertensivo durante un período de 14 años (fig. 3)²⁹.

Un hecho importante en relación con la calidad de vida de los hipertensos ancianos, obtenido de los datos del estudio europeo Syst-Eur es la reducción en un 50% del riesgo relativo de desarrollar una demencia vascular en los ancianos hipertensos que estaban en tratamiento antihipertensivo comparativamente con los no tratados²³ (fig. 4).

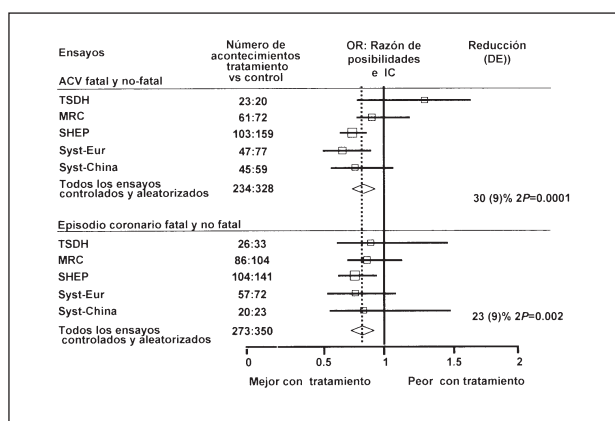


Fig. 2.—Riesgo Relativo de desarrollar un accidente cardiovascular (IM o ACV) en los principales estudios controlados para evaluar el tratamiento antihipertensivo frente a placebo en pacientes mayores con HSA. Tanto en el SHEP, como en el Syst-Eur, Syst-China y en el Medical Research Council (MRC). Se observa un indudable beneficio del tratamiento antihipertensivo en la reducción del riesgo de desarrollar un ACV (30%) o un episodio coronario (23%) frente a placebo. Abreviaturas en el texto. Referencia 16.

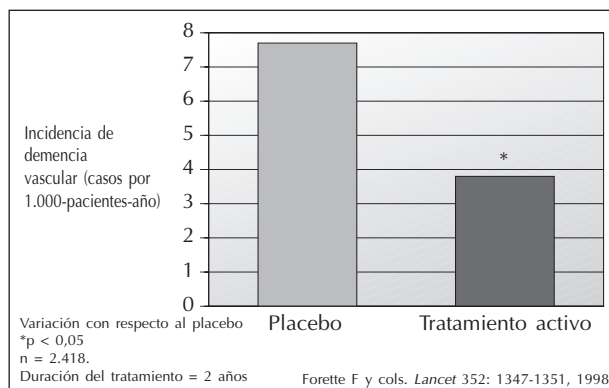


Fig. 3.—Disminución del riesgo cardiovascular obtenido según un meta-análisis de 10 estudios controlados que incluyen 10.000 pacientes hipertensos, cuando se reduce con tratamiento antihipertensivo la PAS entre 12 y 13 mm de Hg durante un período de 14 años. Referencia 29.

Por otra parte, también la presencia de diabetes tipo 2 frecuentemente asociada a la HTA en las personas mayores, incrementa el riesgo CV. En los tres estudios controlados más importantes de tratamiento de HSA: el americano SHEP, el europeo Syst-Eur y el chino Syst-China, la incidencia de complicaciones CV fue siempre superior en los diabéticos que en los que no lo eran¹⁹⁻²¹.

TRATAMIENTO DE LA HTA EN EL ANCIANO

No existe ya ninguna duda de que la HTA debe de ser igualmente tratada en las personas mayores, ya que se asocia a una elevada morbi-mortalidad

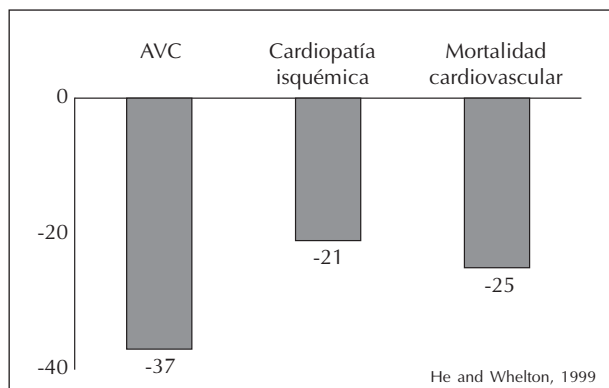


Fig. 4.—Reducción del riesgo de desarrollar una demencia vascular obtenida en el estudio Syst-Eur en los pacientes que recibieron tratamiento antihipertensivo frente al grupo placebo. Referencia 23.

CV, pero todavía no tenemos muchos datos que aporten evidencias claras sobre cual es la cifra adecuada de control de la PA en los enfermos ancianos hipertensos. Sin embargo, algunos trabajos sugieren que la hipertensión sistólica limítrofe o borderline entre 140-160 mm de Hg que algunas clasificaciones consideran dentro del rango normal, puede también incrementar el riesgo CV²⁴. Por ello, las recomendaciones actuales sobre los objetivos de control terapéutico tanto del 6.º Informe del JNC²⁵, como de la OMS-SIH²⁶ sugieren cifras de control inferiores a 140/90 mm de Hg, aunque en los pacientes con HTA sistólica importante a veces es preciso un objetivo intermedio provisional de PAS < 160 mm de Hg, sobre todo si la presión del pulso o diferencial es muy elevada. En los enfermos diabéticos o con enfermedad renal, las cifras de control de la PA deben de ajustarse más, con un objetivo inferior a 130/85 mm de Hg²⁵.

Al igual que a otras edades el tratamiento antihipertensivo debe iniciarse con las medidas higiénico dietéticas y cambios en el estilo de vida que han demostrado ser muy eficaces en la reducción de la PA en hipertensos de todas las edades, como la corrección del sobrepeso, reducción de la ingesta de sal y del consumo de bebidas alcohólicas, dejar el tabaco y favorecer el ejercicio físico continuado, aunque desgraciadamente sólo estas medidas no suelen ser totalmente eficaces en la mayor parte de los pacientes, en los que suele ser necesario el empleo además de algún fármaco antihipertensivo y aunque prácticamente todos los grupos farmacológicos antihipertensivos, han demostrado su efectividad en el tratamiento de la HTA. En las personas mayores, las mejores evidencias sobre el beneficio del tratamiento antihipertensivo han sido obtenidas con diuréticos y CA como primera opción terapéutica, solos o asociados¹⁶.

Un reciente estudio escandinavo el STOP-2 analiza el efecto antihipertensivo y sobre el riesgo CV, en pacientes ancianos hipertensos (entre 70 y 89 años) tanto con HTA sistólica y diastólica como con HSA, comparando el tratamiento convencional con diuréticos y/o betabloqueantes (BB) frente a IECA o CA de acción prolongada y observa una similar protección en relación con el riesgo de muerte de causa cardiovascular para los tres grupos. Sin embargo, se observó en este estudio, que la incidencia de infarto de miocardio (IM) y de insuficiencia cardíaca (IC) fue significativamente más baja en el grupo tratado con IECA comparativamente con el grupo tratado con CA. Este hecho fue más significativo cuando se analizaron únicamente los pacientes diabéticos²⁷ (fig. 5). Esta menor eficacia en la prevención del IM de los CA frente a los IECA sobre todo en los en-

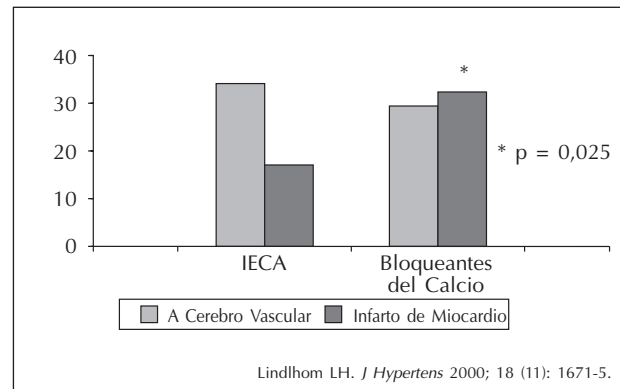


Fig. 5.—Estudio STOP-Hypertension 2. Grupo de pacientes diabéticos (n = 719) entre 70 y 89 años de edad. Comparación entre el número de pacientes diabéticos hipertensos que desarrollan un accidente CV (IM o ACV), en el grupo de enfermos tratados con IECA frente al grupo de pacientes tratados con CA de acción prolongada. * p = 0,025. Referencia 27.

fermos diabéticos, ya ha sido recogida en otros estudios como en el ABCD²⁸.

De los datos obtenidos de los estudios clínicos controlados, se pueden sugerir las siguientes recomendaciones con respecto al fármaco de primera elección para el tratamiento de la HTA en el anciano:

1) Como fármacos de primera opción, siempre que no exista alguna indicación que obligue al empleo de otro fármaco, se pueden emplear diuréticos tiazídicos en dosis bajas 12,5 mg o 25 mg/día, que han demostrado mayor efectividad que los BB en la reducción de la PAS en los pacientes ancianos, o calcio antagonistas de acción prolongada que también han demostrado su eficacia en la reducción del riesgo CV en los estudios clínicos controlados y posiblemente una mayor reducción del riesgo de desarrollar un ACV y/o prevenir el desarrollo de demencia vascular.

2) En los pacientes con enfermedades coexistentes, se debe elegir un tratamiento individualizado: y así el fármaco de primera elección debe ser un IECA en pacientes diabéticos o en situación de IC con disfunción sistólica o en los enfermos renales con proteinuria. En los pacientes con enfermedad coronaria es aconsejable el empleo de IECA o BB.

3) Los estudios preliminares realizados con los antagonistas de los receptores de la angiotensina, sugieren resultados terapéuticos similares a los obtenidos con los IECA, con una ventaja añadida de su mejor tolerancia y que no producen tos al no interferir en el metabolismo de las kininas. En este momento hay en marcha varios estudios comparativos sobre la eficacia de esta nueva clase de bloqueantes

del SRA que proporcionarán evidencias sobre su efecto en el tratamiento de la HTA en el anciano.

BIBLIOGRAFÍA

- Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M: Prevalence of Hypertension in the US Adult Population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension* 25: 305-313, 1995.
- Sundquist J, Winkleby MA, Pudarc S: Cardiovascular disease risk factors among older black, Mexican-American, and white women and men: an analysis of NHANES III, 1988-1994. *Third National Health and Nutrition Examination Survey. J Am Geriatr Soc* 49: 109-116, 2001.
- Kannel WB, Cupples LA, D'Agostino RB, Stokes J: Hypertension, antihypertensive treatment and sudden coronary death. The Framingham study. *Hypertension* 11 (Supl. II): 1145-1150, 1988.
- Gabriel R, Alonso M, Bermejo F, Muñoz J, López I, Suárez C, Vega A: Proyecto EPICARDIAN: estudio epidemiológico sobre enfermedades y factores de riesgo cardiovasculares en ancianos españoles. Diseño, Metodo y resultados preliminares. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 31: 327-334, 1996.
- The MRFIT Research Group: Multiple Risk Factor Intervention Trial: Risk factors changes and mortality results. *JAMA* 248: 1: 1465-1477, 1982.
- Rutan GH, Kuller LH, Neaton JD, Wentworth DN, McDonald RH, Smith WM. Mortality associated with diastolic hypertension and isolated systolic hypertension among men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Circulation* Mar 77: 504-514, 1988.
- Neaton JD, Wentworth DN, Cutler J, Stamler J, Kuller L: Risk factors for death from different types of stroke. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Ann Epidemiol* 3: 493-499, 1993.
- Cirillo M, Stellato D, Laurenzi M, Panarelli W, Zanchetti A, De Santo NG: Pulse pressure and isolated systolic hypertension: association with microalbuminuria. The GUBBIO Study Collaborative Research Group. *Kidney Int* 58: 1211-1218, 2000.
- Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, Shulman NB, Stamler J: Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 4 334: 13-18, 1996.
- Perry HM Jr, Miller JP, Fornoff JR, Baty JD, Sambhi MP, Rutan G, Moskowitz DW; Carmody SE: Early predictors of 15-year end-stage renal disease in hypertensive patients. *Hypertension* 25: 4 Pt 1, 587-594, 1995.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 13; 351: 1755-1762, 1998.
- Ridao N, Luño J, García de Vinuesa S, Gómez F, Tejedor A, Valderrábano F: Prevalence of hypertension in renal disease. *Nephrol Dial Transpl* 2001 En prensa.
- Lopes AA, Hornbuckle K, James SA, Port FK: The joint effects of race and age on the risk of end-stage renal disease attributed to hypertension. *Am J Kidney Dis* 24: 554-560, 1994.
- Lindeman RD, Tobin JD, Shock NW: Association between blood pressure and the rate of decline in renal function with age. *Kidney Int* 26: 861-868, 1984.
- Gómez Campderá FJ, Luño J, García de Vinuesa S, Valderrábano F: Renal vascular disease in the elderly. *Kidney Int* 54 (Supl. 68): 73-77, 1998.
- Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, Coope J, Ekblom T, Gueyffier F, Liu L, Kerlikowske K, Pocock S, Fagard RH: Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 11, 355: 865-872, 2000.
- Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekblom T, Wester PO: Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension) *Lancet* 338: 1281-1285, 1991.
- Boshuizen HC, Izaks GJ, van Buuren S, Ligthart GJ: Blood pressure and mortality in elderly people aged 85 and older: Community based study. *BMJ* 316: 1780-1784, 1998.
- 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). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 26; 265: 3255-3264, 1991.
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollery CT, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuomilehto J, Zanchetti A: 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* 13; 350: 757-764, 1997.
- Wang JG, Staessen JA, Gong L, Liu L: Chinese trial on isolated systolic hypertension in the elderly. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *Arch Intern Med* 24; 160: 211-220, 2000.
- Hansson L: Future goals for the treatment of hypertension in the elderly with reference to STOP-Hypertension, SHEP, and the MRC trial in older adults. *Am J Hypertens* 6 (3 Pt 2): 40S-43S, 1993.
- Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Gil-Extremera B, Girerd X, Laks T, Lilov E, Moiseyev V, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Fagard R: Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 24; 352: 1347-1351, 1998.
- O'Donnell CJ, Ridker PM, Glynn RJ, Berger K, Ajani U, Manson JE, Hennekens CH: Hypertension and borderline isolated systolic hypertension increase risks of cardiovascular disease and mortality in male physicians. *Circulation* 4; 95: 1132-1137, 1997.
- The Sixth Report of the Joint National Committee on prevention-detection evaluation and treatment of high blood pressure (JNC VI) *Arch Intern Med* 157: 2413-2446, 1997.
- Chalmers J, MacMahon S, Mancia G, Whitworth J, Beilin L, Hansson L, Neal B, Rodgers A, Ni Mhurchu C, Clark T: 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. Guidelines sub-committee of the World Health Organization. *Clin Exp Hypertens* 21: 1009-1060, 1999.
- Lindholm LH, Hansson L, Ekblom T, Dahlof B, Lanke J, Linjer E, Schersten B, Wester PO, Hedner T, de Faire U: Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: results from the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2. STOP Hypertension-2 Study Group. *J Hypertens* 18: 1671-1675, 2000.
- Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR y cols.: The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non insulin diabetes mellitus and hypertension. *N Engl J Med* 338: 645, 1998.
- He J, Whelton PK: Elevated systolic blood pressure and risk of cardiovascular and renal disease: overview of evidence from observational epidemiologic studies and randomised controlled trials. *Am Heart J* 138(3 Pt 2): 211-219, 1999.