



Hipertensión arterial y diabetes: tratamiento en el anciano

J. F. Macías* y M. Reverte**

*Servicio de Nefrología. Hospital Clínico de Salamanca. **Departamento de Fisiología y Farmacología. Universidad de Salamanca.

RESUMEN

La hipertensión arterial, junto con las hiperlipidemias, el sedentarismo, la obesidad, la ingesta excesiva de alcohol y el tabaquismo, constituye uno de los factores de riesgo que condicionan la aparición de accidentes cerebro y cardiovasculares en todas las edades. En personas mayores de 65 años es el factor independiente de mejor capacidad predictiva, si a la hipertensión arterial la acompañan intolerancia a los hidratos de carbono o diabetes, el riesgo se acrecienta considerablemente.

A lo largo de este artículo vamos a hacer un recorrido histórico por las intervenciones terapéuticas propuestas por los distintos grupos de expertos que se han ocupado del tema y las que se hacen realmente en nuestro medio. Se comentan los resultados de la intervención con la nitrendipina versus clortalidona sobre la función renal y del enalapril sobre el control de la presión arterial, factores de riesgo cardiovascular y diabetes. Los hallazgos más interesantes de estos dos trabajos son que el nitrendipino, junto a un buen control de la presión arterial y del metabolismo, mantiene una discreta natriuresis por inhibición parcial del co-transportador Cl⁻ - Na⁺ - K⁺. Por el contrario, la clortalidona, que tiene una acción comparable al nitrendipino en el control de la presión arterial, muestra una tendencia a disminuir tanto la excreción renal de sodio como la natriuresis a los seis meses de tratamiento. El enalapril, al año de tratamiento, disminuye los valores de glucemia y colesterol con un control adecuado de la presión arterial.

Palabras clave: *Hipertensión arterial. Envejecimiento. Diabetes. Factores de riesgo. Nitrendipino. Clortalidona. Enalapril.*

HYPERTENSION AND DIABETES: THE TREATMENT IN AGING PATIENTS

SUMMARY

High blood pressure together with hyperlipidemia, lack of exercise, excessive alcohol intake and smoking are important risk factors for the appearance of heart and brain accidents. Among all hypertension is the most powerful factor for cardiovascular events presentation in persons aged over 65, being even worse if it is associated with diabetes.

A historic profile of the major treatments recommended by different group of experts and the actual drugs used for treatment of high blood pressure in Spain and other European countries will also be given. Some of the negative results obtained in certain major clinical trials, particularly in protection from ischaemic heart attacks, may be explained in the base of poor blood pressure control, side effects of the drug used, such as hypolipidemia and glucose intolerance on one hand. In the other hand, organ protection and the main physiopathological event for development of high

blood pressure in the aged, i.e. increase in vascular resistances were neglected at the time of planning the pharmacological approach. Results of two clinical trials carried out in our department are also comment. One of them analyzes the action of nitrendipine versus chlortalidone on blood pressure control, glomerular filtrate rate, renal blood flow, urinary Na⁺ output and diuresis at six months of treatment. The most interesting findings of the above clinical trial is that, apart from a good blood pressure control, nitrendipine maintains a discrete increase in diuresis and natriuresis most probably due to partial inhibition of Cl⁻ - Na⁺ - K⁺ cotransport. Whereas chlortalidone exhibits a similar capacity to reduce blood pressure but a tendency to reduce urinary Na⁺ output and diuresis along the six months of the observation period. In the other clinical trial, it is observed that enalapril also exerts a good control on blood pressure with reduction of blood glucose and cholesterol in obese, smoking and diabetic patients. We conclude that any approach to the treatment of hypertension in the elderly should include reduction of peripheral resistances, protection of target organs, cholesterol, glucose and, obviously, of blood pressure.

Key words: Hypertension. Diabetes. Aging. Nitrendipine. Risk factors. Chlortalidone. Enalapril.

Durante muchos años se pensó que la presión arterial (PA) debería aumentar 10 mm Hg por década a efectos de mantener una adecuada perfusión orgánica. De este modo, la presión arterial sistólica (PAS) normal en una persona de 70 años sería de 170 mm Hg y en otra de 80, 180 mm Hg. Las reducciones de PA por debajo de estas cifras podrían sobrepasar la capacidad de autorregulación con su consecuente hipoperfusión orgánica. Lo arraigado de este falso concepto, la escasez de datos que permitieran evaluar el efecto de la PA elevada en personas mayores de 65 años, el considerar que la edad por sí constituía el mejor predictor de mortalidad, la mayor sensibilidad de los ancianos a los fármacos y la observación de que algunos de los entonces conocidos provocaban episodios de isquemia cerebral, reforzaron aún más la hipótesis de que el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) en ancianos no ofrecía beneficio alguno.

En el estudio de veteranos¹ se observó que en los enfermos con PA muy elevadas, su disminución se acompañaba claramente de disminución de la morbimortalidad. En la HTA ligera-moderada no era el beneficio tan notorio y no quedaba muy claro el beneficio en pacientes mayores de 65 años, si bien este ensayo no se diseñó específicamente para analizar el efecto del tratamiento en el hipertenso anciano. Fue necesario la aparición de estudios epidemiológicos, hoy clásicos^{2,3} para probar que la HTA en mayores de 65 años es un factor de riesgo independiente para la aparición de accidentes cerebro y cardiovasculares (ACV) mortales o discapacitantes, grandes contribuyentes al problema sociosanitario. A raíz de ello, se diseñaron nuevos ensayos clínicos centrados en la HTA del anciano tanto sistólica como sistodiastólica. Los fármacos utilizados fueron alfametildopa, diuréticos tia-

zídicos, amiloride, y bloqueadores beta-adrenérgicos.

Con todo lo anterior *in mente*, siguiendo las indicaciones del tratamiento escalonado de la OMS⁴ con los hipotensores disponibles en aquella época y con el objetivo de disminuir la PA, se pusieron en marcha varios ensayos clínicos para evaluar el efecto del tratamiento de la HTA en edades avanzadas⁵⁻¹⁰. Conforme fueron apareciendo los resultados de cada ensayo individualmente, se comprobó que si bien la disminución de ACV era clara, no lo era tanto el de fenómenos coronarios adversos como vemos en el STOP⁹, e incluso MCR¹⁰, no hubo beneficios en el grupo de ancianos tratados con bloqueadores beta-adrenérgicos respecto al control. Fue necesario hacer metaanálisis de los ensayos citados para reconocer que el tratamiento con diuréticos, a dosis bajas, prevenía la aparición de ACV claramente y no tanto la isquemia coronaria^{11,12}. Entre los estudios citados hay dos: STOP⁹ y EWPHE⁴ que han analizado la relación entre la edad y el beneficio del tratamiento, concluyendo que el tratamiento antihipertensivo es beneficioso hasta los 80 años, si bien este beneficio disminuye en relación inversa con la edad.

¿Cuál puede ser la causa de esta aparente incongruencia? *En primer lugar*, el objetivo. Así, cuando se plantearon los estudios citados, el objetivo fue reducir las cifras de PA con una terapéutica preestablecida (tratamiento escalonado de la OMS⁴), cuyo primer escalón lo constituían los diuréticos y los bloqueadores beta-adrenérgicos. Si tuviéramos que hacer el planteamiento de objetivos hoy, este sería sin duda diferente, ya que su meta sería tratar la HTA. ¿En qué se diferencia este objetivo del anterior? Fundamentalmente en que junto con el descenso de los valores de PA, se utilizaría la terapéutica individua-

lizada en vez de escalonada y se perseguiría la protección metabólica y de órganos diana.

En segundo lugar y, probablemente, no menos importante, lo que hoy entendemos por control de la PA. En los estudios citados, el objetivo era alcanzar cifras de PAS iguales o inferiores a 160 mm Hg y PAD entre 95-90 mm Hg. Hoy se sugiere que el control adecuado sea 140 de PAS y 80 mm HD de PAD.

En tercer lugar porque no se tuvieron en cuenta ni las peculiaridades del envejecimiento fisiológico, ni la fisiopatología al tiempo de diseñar la estrategia terapéutica. En este sentido se sabe que el fenómeno fisiopatológico más importante para la aparición de HTA en este segmento etario es el aumento de las resistencias periféricas y de la presión diferencial o presión del pulso. La presión del pulso es la relación que existe entre el volumen sistólico, el índice de eyección ventricular y especialmente la distensibilidad arterial. Esta última está disminuida en ancianos, ya que en los grandes vasos aparece engrosamiento de la íntima, disminución de la elastina, aumento del contenido de calcio, incremento de los glucosaminoglicanos y del colágeno tipo IV y en los pequeños vasos depósitos hialinos en la media y la íntima e hipertrofia de las células musculares lisas. Un análisis más detallado de las características del envejecimiento y de la HTA en los ancianos se encuentra en las citas¹³⁻¹⁵. Por tanto, cualquier fármaco que utilizemos para tratar la HTA en los ancianos junto a una reducción de la PA, deben tender a revertir o al menos limitar la progresión de las alteraciones previamente mencionadas.

En cuarto lugar se han utilizado fármacos cuya administración produce hipercolesterolemia, hiperglucemia y/o resistencia a la insulina¹⁶ e incluso aumento de la creatinina sérica, como en el EWPHE por ejemplo⁶. Entre las disfunciones metabólicas que se observan frecuentemente en ancianos se encuentran las dislipidemias y la mala utilización periférica de la glucosa. Es conocido de antiguo que la hipercolesterolemia, como tal, es un factor de riesgo para la presentación de accidentes coronarios. Esto, junto a los efectos secundarios de los fármacos citados, hace que el posible beneficio que se derive del control de la PA, quede solapado. A su vez, puede explicar en parte la menor protección frente a episodios coronarios que ACV observados en los ensayos clínicos citados y hace difícilmente aceptable las recomendaciones recogidas en el VI National Joint Committee¹⁷, donde después de recalcar la utilización de fármacos que exageren cambios posturales (como diuréticos a dosis elevadas, bloqueadores beta-adrenérgicos y bloqueadores alfa-adrenérgicos) finaliza con la recomendación de utilizar diuréticos y bloqueadores beta-adrenérgicos o combinaciones de ambos, son pretexto de que se han demostrado efectivos y que so con los que existe mayor experiencia. Si

bien es cierto que los diuréticos a dosis bajas previenen claramente la aparición de ACV, no es tan claro que tengan el mismo efecto sobre la prevención primaria en la cardiopatía isquémica. Por el contrario, los bloqueadores beta-adrenérgicos no muestran protección clara en la prevención ni de ACV, ni de accidentes coronarios. Otra cosa es el beneficio probado que tienen en personas con isquemia coronaria establecida.

Con la aparición hace ahora 20 años de los fármacos inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y los antagonistas de canales L de calcio y, más recientemente de los fármacos bloqueantes de receptores AT₁ de la angiotensina II (ARA), se han hecho multitud de ensayos clínicos en protección orgánica y metabólica, algunos de ellos en ancianos. Entre ellos, el SYSTEUR¹⁸. Es el que específicamente se ha preocupado de evaluar la acción del nitrendipino, con la posibilidad de añadir enalapril y clortiazida en pacientes mayores de 60 años con PAS entre 160-219 y PAD igual o menor a 95 mm Hg. Los resultados indican que el nitrendipino en mayores de 60 años con hipertensión arterial sistólica aislada reduce la tasa de complicaciones cardiovascular. La tasa de ictus se redujo desde 13,7 a 7,9 por 1.000 pacientes/año (reducción del 42%). La totalidad de accidentes cardíacos mortales y no mortales incluyendo muerte súbita, se redujo en el 23%. La mortalidad cardiovascular experimentó una ligera reducción sin significación estadística en el grupo tratado.

Probablemente esta sea la causa de porqué los geriatras, en nuestro medio, utilizan como tratamiento de la HTA diuréticos en el 28% de los casos, antagonistas de los canales de calcio en el 28%, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina en el 24,4%, asociaciones en el 13,4% y otros en el 5,9%¹⁹. En otros países el 24% de ancianos está tratado con antagonistas de canales de calcio, el 24% con diuréticos, el 17,5% con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y el 10% con bloqueadores beta-adrenérgicos²⁰. Como vemos a pesar de la recomendación de utilizar bloqueadores beta-adrenérgicos recomendados por grupos de expertos, los geriatras no encuentran el bloqueador beta-adrenérgico adecuado como fármaco de primera elección para el tratamiento de la HTA en ancianos.

Nosotros hemos hecho dos estudios en personas mayores de 65 años, uno con enalapril para evaluar su acción sobre el control de PA y factores de riesgo cardiovasculares y, otro con nitrendipino frente a clortalidone con el objeto de evaluar el efecto sobre la función renal y control de PA. En este último se evaluó junto con el control de HTA la acción sobre filtrado glomerular, flujo sanguíneo renal, excreción de Na⁺ de clortalidona (25-50 mg/día) frente a nitrendipino (10-20 mg) en 18 pacientes mayores de 65 años, de ambos

sexos, al comienzo y a los seis meses de tratamiento. En la tabla I se recogen los datos de bioquímica de los pacientes tratados con nitrendipino. Tanto uno como otro fármaco fueron efectivos en el control de la PA. Lo que llamó la atención de este estudio fue que mientras nitrendipino aumentaba discretamente tanto la diuresis como la natriuresis, la clortalidona disminuía, también moderadamente, ambos parámetros (tabla II). Ello nos indica que el control de la PA efectuado por los diuréticos tiazídicos no se debe a una acción diurética, entendiéndose como tal al incremento del volumen urinario, sino por otros mecanismos distintos. En un estudio en células MDCK, y por tanto en ausencia de interacciones hemodinámicas, se ha probado que el bloqueo de la entrada de calcio en la célula utilizando nitrendipino inhibe el cotransporte $Cl^- - Na^+ - K^{+21}$.

En el otro ensayo clínico evaluamos en 450 pacientes, seguidos durante un año, la acción del enalapril sobre el control de PA, colesterol, diabetes, obesidad y tabaquismo (tabla III). Como vemos, junto al control de la PA se redujo la glucemia y el colesterol respecto a los valores basales (fig. 1). La PA se redujo en algunos pacientes a 95, en otros a 90 y en otros a 85 mm Hg o menos. En cualquier nivel de PAD, el porcentaje de pacientes controlados fue menor que en los pacientes con HTA sin otros factores de riesgo añadidos (fig. 2).

Respecto al control ambulatorio de PA (MAPA) en ancianos, hay pocos estudios clínicos. En uno, comparando lisinopril y nifedipino se observó que ambos fueron igualmente eficaces en el control de la PAS, PAD. Como efectos colaterales se objetivaron: tos en tres pacientes tratados con lisinopril y edemas en siete tratados con nifedipino de un total de 40 enfermos²².

Finalmente, y es un punto muy a tener en consideración, la valoración geriátrica antes de la inclusión en un determinado ensayo clínico. Por supues-

Tabla I. Ensayo clínico con nitrendipino *versus* clortalidona. Bioquímica plasmática de los ancianos tratados durante seis meses con nitrendipino

| Parámetro | Basal | 6 meses |
|----------------------------|-------|---------|
| Urea (mg/dl) | 42 | 43 |
| Creatinina (mg/dl) | 1 | 1 |
| Na ⁺ (mEq/l) | 141 | 141 |
| L ⁺ (mEq/l) | 3,6 | 3,8 |
| GOT (U/l) | 24 | 23 |
| GPT (U/l) | 17 | 16 |
| Fosfatasas alcalinas (U/l) | 141 | 151 |
| Acido úrico (mg/dl) | 4,7 | 4,1 |
| Glucemia (mg/dl) | 86 | 81 |
| Colesterol (mg/dl) | 233 | 237 |
| HDL-Colesterol (mg/dl) | 56 | 61 |
| Triglicéridos (mg/dl) | 112 | 97 |

Tabla II. Ensayo clínico nitrendipino *versus* clortalidona. Efectos de ambos fármacos sobre la función renal al final del estudio

| Tratamientos Tiempo | FG (ml/min) | | PAH (ml/min) | | FENa ⁺ (%) | | Diuresis (ml/24 h) | |
|------------------------|----------------|-----|-----------------|-----|--------------------------|-----|-----------------------|-------|
| | N | C | N | C | N | C | N | C |
| Basal | 81 | 100 | 272 | 362 | 0,9 | 1,3 | 900 | 1.000 |
| 6 meses | 86 | 100 | 357 | 324 | 1,3 | 0,9 | 1.000 | 900 |

FG = filtrado glomerular; PAH = estimación del flujo plasmático renal mediante el ácido paraaminohipúico; FENa⁺ = fracción de excreción renal de sodio. N = nitrendipino (10-20 mg/día, 6 meses). C = clortalidona (25-50 mg/día, 6 meses).

Tabla III. Sexo, edad, peso, altura, parámetros hemodinámicos, perfil bioquímico y factores de riesgo de los pacientes ancianos en el estudio con enalapril (n = 452)

| | |
|-----------------------------|-------------|
| Sexo (V/M, %) | 37,2 / 62,8 |
| Edad (años) | 69 ± 3 |
| Peso corporal (kg) | 72 ± 11 |
| Altura (cm) | 161 ± 8 |
| PAS (mm Hg) | 171 ± 14 |
| PAD (mm Hg) | 102 ± 5 |
| Frecuencia cardíaca (l/min) | 79 ± 9 |
| Glucemia (mg/dl) | 108 ± 27 |
| Colesterol (mg/dl) | 231 ± 41 |
| Diabetes (%) | 19,1 |
| Fumadores (%) | 24,8 |
| Dislipidemias (%) | 41,1 |
| Obesidad (%) | 47,6 |

Excepto para los factores de riesgo y el sexo, el resto de datos se dan como la media ± SD.

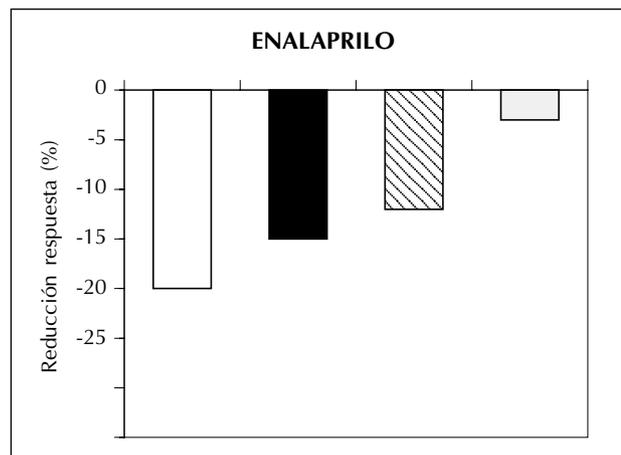


Fig. 1.—Estudio del enalapril en ancianos hipertensos. Reducción de la respuesta en porcentaje (%) de los sujetos tratados respecto a sus valores basales de: presión arterial sistólica (columna blanca), presión arterial diastólica (columna negra), glucemia (columna rayada) y colesterol (columna punteada).

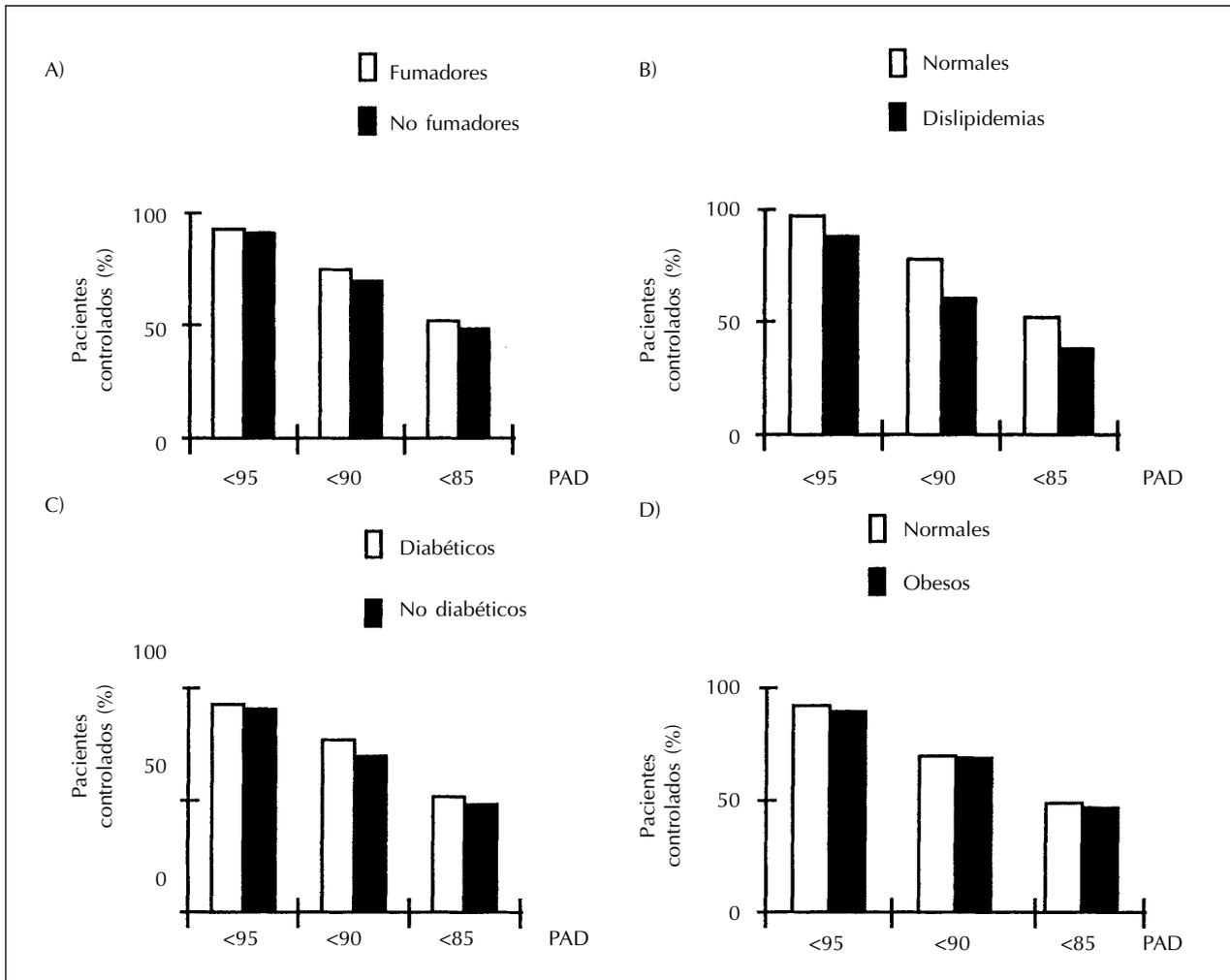


Fig. 2.—Estudio del enalapril en sujetos hipertensos ancianos. Porcentaje de pacientes controlados con diversos factores de riesgo (columnas negras): fumadores (A), obesidad (B), dislipidemias (C) y diabetes (D) en comparación con ancianos sin factores de riesgo e iguales cifras tensionales.

to, ninguno de los ensayos hasta ahora publicados, ni los que están en curso en mayores de 65 años, han hecho la valoración, previa al tratamiento. Un ejemplo claro lo tenemos en el tan discutido punto J o cifra de PA tanto sistólica como diastólica. Los seguimientos a dos y cinco años del National Institute of Aging Established Population for Epidemiological Studies in the Elderly²³ en el que se encontró una relación inversa entre PAS y mortalidad a los dos años. Sin embargo, la mortalidad como tal aumentaba con PAS superiores a 159 mm Hg. Al analizar las causas de muerte a los dos años, se evidenció una clara asociación entre mortalidad por cáncer y valores de PAS, asociación que desapareció a los cinco años. De lo anterior puede deducirse que el aumento de mortalidad global en personas con PAS baja obedecía a la existencia de una enfermedad grave, con pronóstico

vital infausto a corto plazo, y no al efecto directo de PA. Por ello, es necesario hacer una evaluación geriátrica en pacientes hipertensos al igual que se hace en otros enfermos geriátricos, previa a cualquier decisión terapéutica. La valoración geriátrica debe incluir, al menos, el grado de dependencia para actividades básicas de la vida diaria (índice de Katz), estado cognitivo mediante el cuestionario de Pfeiffer, escala de depresión geriátrica de Yesavage y un cuestionario de calidad de vida, siendo uno de los más completos la escala de Filadelfia²⁴.

Otro de los puntos de roce es hasta donde debemos llegar en el control de la PA en los mayores de 65 años. De nuevo se nos aconseja llegar hasta los mismos valores en los adultos como norma general. Sin embargo, esto no debe tomarse como un dogma, ya que debido a las características del proceso de en-

vejecimiento hay que hacer un cierto ajuste. Así, es razonable, en personas cuya PAS oscile entre 160-180 mm Hg reducir hasta 140 mm Hg. En aquellos otros cuya PAS sea superior a 180 mm Hg es aconsejable reducir al menos 30 mm Hg e incluso llegar hasta 160 mm Hg. En cuanto a la PAD, si esta es de 10 mm Hg en tres ocasiones repetidas a lo largo de tres meses, es necesario hacer una intervención farmacológica. Si tiene entre 95-100 mm Hg, sin otros factores de riesgo, haremos una intervención no farmacológica durante seis meses y, si pasado este tiempo, no hubiéramos logrado reducirla, habría que instaurar el tratamiento farmacológico. Si con estos mismos valores de PA hubiera factores de riesgo, sería necesario la intervención farmacológica desde el principio¹².

Como hemos visto en los tratamientos utilizados están apareciendo las asociaciones en monodosis. Estudios previos tanto en animales hipertensos²⁵ como en pacientes hipertensos e hipertensos diabéticos de cualquier edad se ha encontrado de utilidad la asociación de un fármaco inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina más un antagonista de canales de calcio²⁶.

En resumen, la HTA es el mayor factor de riesgo para la presentación de accidentes cerebro y cardiovascular en personas mayores de 65 años, por lo que es necesario tratarla. La terapia debe ser integral, no solo consistente en bajar las cifras de presión arterial de una forma sosegada sino mediante la protección frente al daño metabólico y de órganos diana. Por ello, debemos tratarla fundamentándonos en la fisiopatología por lo que el fármaco a utilizar debe ser aquel cuyo mecanismo de acción principal sea disminuir las resistencias periféricas y revertir el daño sobre la pared vascular e hipertrofia de miocitos con lo que disminuiría la presión diferencial de pulso; que no cause ortostatismo, ni afecte el área cognitiva, ni produzca desequilibrios hidroelectrolíticos, ni deplección de volumen. Es importante antes de comenzar cualquier intervención hacer una evaluación geriátrica integral y, a la vista de los resultados, decidir el tipo de tratamiento que debe ser utilizado posiblemente en monodosis y minidosis al menos al comienzo.

BIBLIOGRAFIA

1. Veterans Administration Cooperative Study Group: Effects of morbidity in hypertension I. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 115 through 129 mm Hg. *J Am Med Association* 202: 1028, 1967.
2. Kannel WB, Brand FN: Cardiovascular risk factors in the elderly. En: Andreas R, Bier-Man EG, Hazzard WR (eds). *Principles of geriatric medicine*. MacGraw-Hill, 104-109, New York, 1985.
3. Amery A, Hansson L, Andren L y cols.: Hypertension in the elderly. *Acta Med Scand* 210: 221-229, 1981.
4. WHO: Report of a World Health Organization Expert Committee Arterial Hypertension. Who Technical report series 628, Geneva, 1978.
5. Report by the Management Committee of the National Heart Foundation of Australia. Treatment of mild hypertension in the elderly. *Med J Aust* 2: 398-402, 1981.
6. Amery A, Birkenhager W, Brixko P y cols.: Mortality and morbidity results from the European Working Party of High Blood Pressure in the elderly Trial. *Lancet* I: 1349-1354, 1985.
7. Coope J, Warrender TS: Randomized trial of treatment of hypertension in the elderly patients in primary care. *BMJ* 293: 1145-1151, 1986.
8. SHEP Cooperative Research Group: Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly program (SHEP). *JAMA* 265: 3235-3264, 1991.
9. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L y cols.: Morbidity and mortality in the Swedish trial of older patient with hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 338: 1281-1285, 1991.
10. MRC Working Party: Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 304: 405-412, 1992.
11. Thijs L, Fagard R, Lijnen P y cols.: A meta-analysis of outcome trials in the elderly hypertensives. *J Hypertension* 10: 1103-1109, 1992.
12. Ogilvie R: Hypertension in the elderly: therapeutic recommendations developed from clinical trials. *Geriatrics Nephrol* 6: 3-11, 1996.
13. Macías Núñez JF, Maldonado MM (eds): Hipertensión en geriatría. Jarpyo. Madrid, 1989.
14. Macías Núñez JF, Cameron JS (eds): Renal function in disease in the elderly. Butterworths. Londo, 1987.
15. Cameron JS, Macías Núñez JF: Renal function in the elderly. En: Oxford Textbook of Clinical Nephrology (2.ª edición). Oxford Medical Publications 1: 77-92, Oxford, 1998.
16. Ferrari P, Rosman J, Weidman P: Antihypertensive agents, serum lipoproteins and glucose metabolism. *Am J Cardiol* 67 (Supl. B): 26B-35B, 1991.
17. VI JNC: The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 157: 2413-2446, 1997.
18. Staessen IA, Fagard R, Thijs L y cols. for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial Investigators: Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated hypertension. *Lancet* 350: 757-765, 1997.
19. ECHA: Estudio colaborativo de la hipertensión arterial en ancianos. Eplipharma 81, Barcelona 1996.
20. Espeland MA: *JAGS* 44: 1183-1189, 1996.
21. López-Burillo S, Agatipo-Serrano MT, Garay RP, Macías JF: Inhibition of nitrendipine of ⁸⁶Rb⁺ fluxes in subconfluent MDCK cells. *Eur J Pharmacol* 289: 259-265, 1995.
22. Ortega González G, Macías Núñez JF, López Almenar A, Sanz de Castro S: Comparación del efecto antihipertensivo dellisinopril y nifedipino en pacientes ancianos controlados con monitorización ambulatoria continua. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 31: 353-358, 1996.
23. National High Blood Pressure Education Programme Working Group, National High Blood Pressure Education Programme Working Group report on hypertension in the elderly. *Hypertension* 23: 275-285, 1994.
24. Rodríguez Mañas L, Martell Claros N, Macías Núñez JF: Consideraciones específicas de la hipertensión arterial en el anciano. *Medicine* 7: 3307-3309.
25. Flores O, Arévalo M, Gallego B y cols.: Beneficial effect of the long-term treatment with the combination of an AEC inhibitor and calcium channel blocker on renal injury in rats with 5/6 nephrectomy. *Exp Nephrol* 6: 39-49, 1997.
26. Bitar R, Martín B, López-Novoa JM, Macías Núñez JF: Reduction of renal function by angiotensin-converting enzyme inhibitors: Effect of verapamil. *Nephron* 75: 486-487, 1997.