



Sociedad Española de Medicina Interna

PROTOCOLOS

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Coordinador

Pedro Armario García

CAPÍTULO IV

Hipertensión arterial, ictus y alteraciones cognitivas.

Tratamiento de la hipertensión arterial en el anciano

CRISTINA SIERRA

*Unidad de Hipertensión Arterial. Unidad de Geriátria.
Servicio de Medicina Interna. Hospital Clinic de Barcelona. IDIBAPS.
Universidad de Barcelona.*

Relación entre la elevación de la presión arterial y la enfermedad cerebrovascular

El ictus es una de las principales causas de muerte en el mundo y ocasiona uno de los mayores índices de incapacidad física e intelectual. Una de las posibles explicaciones a este hecho es la elevada prevalencia de hipertensión arterial (HTA) en la población, y especialmente, en la población mayor de 60 años en la que, en España, por ejemplo, se estima una prevalencia de HTA superior al 68%.

Sin considerar la edad, la HTA es, sin lugar a dudas, el factor de riesgo cardiovascular más relacionado con la enfermedad cerebrovascular. Se sabe que la relación entre la presión arterial (PA) y el riesgo de presentar un ictus es continua, lineal e incluso a partir de unos valores tan bajos de presión como 115 mmHg de presión arterial sistólica (PAS) o 70 mmHg de diastólica (PAD)¹.

Asimismo, la relación está establecida para todos los intervalos de edad estudiados y es independiente de los valores de colesterol, hábito tabáquico, consumo de alcohol o antecedentes de enfermedad cardiovascular previa¹. De la misma forma, la HTA es el factor de riesgo más importante para la recurrencia de un ictus¹.

Por otra parte, la HTA es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de una demencia vascular. La HTA parece predisponer a los pacientes que la presentan al desarrollo de deterioro cognitivo, demencia e ictus después de un período puede variar desde unos pocos años hasta varias décadas. La elevación de la PA predispondría al desarrollo de alteraciones sutiles, basadas en el estrechamiento arteriolar o en cambios microvasculares. Se ha señalado que la enfermedad microvascular cerebral contribuye al desarrollo de un deterioro cognitivo.

Los mecanismos por los que la HTA provoca enfermedad cerebral son diversos, complejos y no están completamente aclarados (tabla 1). Si bien tanto la PAS como la PAD están relacionadas de forma lineal con el riesgo de presentar un ictus, es el componente sistólico el principal predictor de daño cerebrovascular. En este sentido, hay pruebas científicas consistentes que indican que la presión de pulso (PP) y, en consecuencia, el incremento de la rigidez arterial se correlacionan con la lesión cerebrovascular provocada por la HTA y, especialmente, por la HTA sistólica aislada². La PP (diferencia entre PAS y PAD) es una medida de la distensibilidad arterial y se relaciona con el proceso arteriosclerótico y el envejecimiento. En diversos estudios se ha relacionado la PP, o bien medidas indirectas de rigidez arterial, con un mayor riesgo de ictus y deterioro de la función cognitiva³. Es importante destacar que, en las próximas décadas, el incremento de la población mayor de 65 años y la mayor prevalencia de HTA en esta población aumentarán el número de indi-

Tabla 1. Mecanismos fisiopatológicos en la arteriopatía cerebral hipertensiva

Estrés mecánico (lesión endotelial)
Disfunción endotelial (pérdida de la capacidad vasodilatadora)
Aumento de la permeabilidad vascular
Apertura de canales iónicos
Hipertrofia de las células musculares lisas (reducción de la luz vascular)
Contracción de las células musculares lisas (aumento del tono vascular)
Síntesis de fibras de colágeno (rigidez vascular)
Trasudación de productos plasmáticos hacia la pared vascular

viduos en riesgo de presentar un ictus y/o un deterioro de la función cognitiva.

Por otra parte, los resultados de los últimos ensayos clínicos sobre tratamiento antihipertensivo y prevención primaria y secundaria de ictus indican que la inhibición del sistema renina-angiotensina ofrecería una mayor neuroprotección, aunque todavía hay controversia acerca de si este efecto es independiente de la disminución de las cifras de PA. En diversos estudios experimentales se ha destacado el efecto deletéreo de la angiotensina II sobre los vasos cerebrales como uno de los principales mecanismos causantes de enfermedad cerebrovascular.

Tratamiento antihipertensivo y prevención primaria de ictus

El beneficio de la disminución de la PA y la consecuente reducción del riesgo de presentar un ictus es una relación ampliamente demostrada. En la revisión efectuada por MacMahon⁴, ya en 1996, en la que se incluyeron 17 ensayos clínicos controlados y aleato-

rizados (47.653 pacientes) y en la que se estudiaron los efectos del tratamiento antihipertensivo y la incidencia de ictus, se observaba que una reducción de 5-6 mmHg en la PAD y de 10-12 mmHg en la PAS suponía una disminución del 35-40% en la incidencia de ictus y de un 20% en la mortalidad cardiovascular global. El beneficio del tratamiento variaba en proporción directa al riesgo absoluto de ictus. Así, los mayores beneficios se observaron en personas de edad superior a 60 años, en pacientes con una PAD > 115 mmHg o en los que tenían antecedentes de ictus.

De la misma manera, en la revisión de los diferentes ensayos clínicos sobre tratamiento antihipertensivo y morbimortalidad cardiovascular de 2000 efectuada por el grupo Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration se pudo observar que, cuanto mayor era reducción de la PA, mayor era la disminución del riesgo de presentar un ictus⁵. Las estrategias terapéuticas de reducción más intensa de la PA reducían un 20% más el riesgo relativo de presentar un ictus que las estrategias más conservadoras, y eso teniendo en cuenta que las diferencias de PA entre las 2 estrategias terapéuticas era sólo de 3 mmHg.

Según las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Hipertensión¹ para la prevención de ictus y de las Directrices de la Sociedad Europea de Hipertensión de 2007⁶ para el tratamiento de la HTA, el beneficio del tratamiento antihipertensivo no sólo es exclusivo del paciente hipertenso, sino también de individuos de alto riesgo con PA normal. Así, se estima que la reducción de la PA en grupos de alto riesgo reduce aproximadamente un 33% el riesgo de presentar ictus. Por otra parte, en diferentes ensayos clínicos se ha mostrado la efectividad de las principales 4 clases de fármacos antihipertensivos (diuréticos, bloqueadores beta, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina [IECA], antagonistas del calcio, antagonistas de los receptores de

la angiotensina II [ARA II]) en la reducción del riesgo de presentar un ictus mediante el control de la PA¹⁶. En esta misma línea se ha postulado la última revisión del grupo Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, publicada recientemente, en la que se han incluido 190.606 individuos provenientes de 31 ensayos clínicos⁷. En este metaanálisis, la reducción de la PA ha mostrado su claro beneficio en la prevención de episodios cardiovasculares (incluido el ictus fatal y no fatal), tanto en individuos con edad < 65 años como en los de edad > 65 años, así como para todos los regímenes terapéuticos utilizados⁷.

En algunos estudios se ha mostrado el beneficio del tratamiento con antagonistas del calcio frente a otros grupos farmacológicos (estudio ASCOT-BPLA⁸: amlodipino ± perindopril frente a atenolol ± bendroflumetiácida; estudio FEVER⁹: felodipino + hidroclorotiacida en dosis bajas frente a monoterapia con hidroclorotiacida) en la prevención de un ictus, aunque en estos estudios el grupo que recibía un antagonista del calcio tenía al final del estudio una mayor reducción de la PA. Sin embargo, en un metaanálisis en el que se incluía a 179.122 individuos de 28 ensayos clínicos sí que se observó que el tratamiento con antagonistas del calcio, y no con IECA, reducía de forma significativa el riesgo de ictus en comparación con el tratamiento con diurético/bloqueador beta¹⁰. Los autores comentaban que la reducción de la PA y el tratamiento con antagonistas del calcio disminuían de forma independiente la incidencia de ictus¹⁰, y que las propiedades antiarterioscleróticas de los antagonistas del calcio halladas en algunos estudios podrían explicar el beneficio observado con estos fármacos.

Durante los últimos años también se han publicado una serie de estudios, fundamentalmente realizados con ARA II, que indican que estos nuevos fármacos pueden tener una mayor eficacia en

la prevención primaria del ictus. Así, en el estudio LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study)¹¹ se incluyeron 9.193 pacientes hipertensos de 55-80 años con hipertrofia del ventrículo izquierdo. Los pacientes se aleatorizaron para recibir losartán o atenolol. Tras 4 años de seguimiento, el grupo con losartán tenía una reducción significativa del riesgo relativo de ictus mortal y no mortal del 25%. Este resultado se obtuvo con una reducción de la PA de 30,2/16,6 mmHg en el grupo losartán frente a 29,1/16,8 mmHg del grupo atenolol, por lo que se especula con un efecto protector del losartán más allá de la reducción de la PA. No obstante, es preciso matizar que incluso pequeñas diferencias de PA podrían justificar estas diferencias y, por lo tanto, son necesarios más estudios que clarifiquen si hay algún grupo farmacológico superior a otro en la prevención primaria de ictus. En el estudio SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly)¹² se incluía a pacientes hipertensos ancianos, que fueron aleatorizados para recibir candesartán frente a placebo con la adición en abierto de los fármacos antihipertensivos necesarios para el control de la PA. El objetivo primario (combinación de muerte cardiovascular, ictus e infarto de miocardio) se redujo un 10,9% en el grupo de candesartán, en comparación con el grupo placebo, sin alcanzar la significación estadística. De las variables que componían el objetivo primario, sólo la reducción de ictus no fatal fue significativa (27,8%; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,3-47,2; $p = 0,04$). No obstante, había diferencias en cuanto a la reducción de la PA conseguida a favor del grupo de candesartán (media de 3,2/1,6 mmHg; aunque no eran significativas).

Población muy anciana y prevención de ictus

Como se ha comentado anteriormente, dada la íntima relación entre el proceso de envejecimiento y la alta prevalencia de HTA,

así como el hecho de que la edad y la HTA son los factores más importantes para el desarrollo de un ictus, esta enfermedad se considera casi una afectación del anciano. Respecto a si se debe tratar a individuos con edad > 80 años, se disponía hasta la fecha de un metaanálisis (1.670 individuos con edad > 80 años) en el que se mostraba que el tratamiento antihipertensivo previene un 34% (IC del 95%, 8-52) la aparición de un ictus y no se observó un beneficio del tratamiento para muerte cardiovascular o muerte por cualquier causa¹³. Hace poco más de un año que se ha publicado el estudio HYVET (*Hypertension in the Very Elderly Trial*)¹⁴, en el que se ha incluido a 3.845 pacientes con edad superior a 80 años y con cifras de PAS \geq 160 mmHg. Se aleatorizaron, doble ciego, para recibir un diurético, indapamida de liberación sostenida, frente a placebo. Se podía añadir perindopril (2-4 mg) para alcanzar el objetivo de control de PA marcado en el estudio, que fue inferior a 150/80 mmHg. El objetivo primario era ictus fatal o no fatal. El estudio finalizó prematuramente por razones éticas, aconsejado por un comité de registro de datos independiente, debido al menor número de muertes por cualquier causa (uno de los objetivos secundarios) ocurrido en el grupo con tratamiento activo. Así, a los 2 años de seguimiento, y en el análisis por intención de tratar, se observó en el grupo activo una reducción del 30% en la tasa de ictus fatal y no fatal, aunque sin llegar a alcanzar la significación estadística (IC del 95%, -1 a 51; $p = 0,06$). En relación con los objetivos secundarios, sí que se observó una reducción significativa del 21% en la muerte por cualquier causa ($p = 0,02$), una reducción significativa del 39% en la muerte por ictus ($p = 0,046$) y del 23% en la muerte cardiovascular ($p = 0,06$), así como una reducción significativa del 64% en los casos de insuficiencia cardíaca ($p < 0,001$). La diferencia en la reducción de la PA entre los 2 grupos fue de 15,0/6,1 mmHg a favor del tratamiento activo. Así, las pruebas científicas disponibles en individuos > 80 años parecen indicar

que el tratamiento antihipertensivo es beneficioso en este grupo de población, con una reducción de la morbimortalidad. En cualquier caso, la asistencia médica en la población anciana debe estar basada en el uso y la aplicación de la Valoración Geriátrica Integral.

Tratamiento antihipertensivo y prevención secundaria de ictus

Los resultados del UK Transient Ischaemic Attack Aspirin Trial¹⁵ ya mostraron una relación continua entre las cifras de PA y el riesgo de ictus en pacientes con antecedentes de enfermedad cerebrovascular. Sin embargo, hay pocos estudios prospectivos que valoren la eficacia del tratamiento antihipertensivo en la recurrencia de un ictus. En la revisión efectuada por MacMahon³ en 1996 se evaluaron 4 estudios en pacientes con antecedentes de enfermedad cerebrovascular, con y sin hipertensión. En total eran 2.742 pacientes, con una edad media 66 años y cifras de PA al inicio del estudio de 160/92 mmHg. Los fármacos utilizados eran diuréticos y bloqueadores beta. Se realizó el seguimiento durante una media de 2,6 años, con una reducción de la PAS de 6-8 mmHg y de la PAD de 3-4 mmHg. A pesar de lo mostrado en los estudios epidemiológicos, en los que el subgrupo de pacientes hipertensos con antecedentes de ictus obtendría un mayor beneficio del tratamiento antihipertensivo, los resultados de estos 4 estudios no pusieron de manifiesto una reducción significativa de la incidencia de ictus. Probablemente, ello fue debido a que la muestra era pequeña y a que se precisa una mayor reducción de las cifras de PA. Así, en el metaanálisis realizado por Gueyffier et al¹⁶ (INDANA: INdividual Data ANalysis of Antihypertensive intervention trials) en el que se incluía a 6.752 pacientes provenientes de 9 estudios se demostró una disminución en la recurrencia de ictus en el grupo de pacientes que seguía un

tratamiento activo frente al grupo control (riesgo relativo [RR] 0,72; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,61-0,85).

En la actualidad hay pocos estudios que hayan evaluado de forma específica el beneficio del tratamiento antihipertensivo en pacientes con antecedentes de un ictus y que se puedan analizar también desde el punto de vista metodológico. El estudio PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study)¹⁷, diseñado para determinar los efectos de un tratamiento hipotensor en pacientes hipertensos y no hipertensos con antecedentes de ictus (isquémico, hemorrágico) o accidente isquémico transitorio (AIT), ha demostrado también la eficacia de la reducción de la PA en la prevención secundaria de ictus. En este ensayo controlado y aleatorizado, llevado a cabo en 6.105 individuos seguidos una media de 4 años, se demostró que un tratamiento antihipertensivo combinado basado en perindopril (4 mg/día) y el diurético indapamida (2,5 mg/día) producía una disminución media de la PAS/PAD de 12/5 mmHg y reducía, de forma significativa, un 43% el riesgo relativo de ictus, en comparación con el grupo placebo. Estos resultados se observaron por igual tanto en varones como en mujeres, en pacientes con o sin diabetes mellitus, así como en pacientes hipertensos y en individuos con PA normal. El tratamiento en monoterapia con perindopril redujo la PA 5/3 mmHg y también el riesgo relativo de ictus, pero no de forma significativa.

El estudio MOSES (Mortality and Morbidity after Stroke Eprosartan vs Nitrendipine in Secondary Prevention)¹⁸ es el primer estudio en el que se han comparado 2 fármacos, eprosartán frente a nitrendipino, en la prevención secundaria del ictus. El objetivo de este estudio era evaluar si el tratamiento con eprosartán era mejor que el tratamiento con nitrendipino, a igualdad de reducción de cifras de la PA, en la prevención de la enferme-

dad cerebrovascular y la morbimortalidad cardiovascular en pacientes hipertensos con antecedentes de un ictus. Es un estudio de diseño PROBE (*prospective, randomized, open, blinded end point*), en el que se incluyeron 1.405 hipertensos (edad media 67,9 años) que habían experimentado un ictus en los 24 meses previos y se aleatorizaron para recibir eprosartán (600 mg/día) o nitrendipino (10 mg/día). Para el control de la PA por debajo de 140/90 mmHg se podían añadir diuréticos, bloqueadores alfa o beta, o bloqueadores centrales (si era clínicamente necesario se podían añadir inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina [IECA], antagonistas de los receptores de la angiotensina II [ARA II] o antagonistas del calcio). El seguimiento medio fue de 2,5 años. El objetivo primario era una variable compuesta de mortalidad total y todos los episodios cardiovasculares y cerebrovasculares (incluidas todas las recurrencias en el mismo paciente). Se alcanzaron reducciones similares de la PA en ambos grupos (confirmado por medición ambulatoria de la presión arterial [MAPA] de 24 horas). En el grupo de eprosartán ocurrieron significativamente menos episodios del objetivo primario (n = 206) que en el grupo de nitrendipino (n = 255). En el análisis del objetivo secundario (que fue analizar los episodios por separado) se mostró únicamente que el grupo de eprosartán reducía significativamente un 25% el número de ictus mortales y no mortales. El estudio MOSES indica que, añadido al efecto antihipertensivo, la utilización del ARA II eprosartán podría ser más beneficiosa que el antagonista del calcio nitrendipino en la prevención secundaria del ictus.

Tratamiento antihipertensivo y función cognitiva

En estudios transversales y longitudinales de observación se ha mostrado alguna prueba científica del beneficio del tratamiento

antihipertensivo en la prevención del deterioro cognitivo y la demencia en la población anciana³. Hay importantes pruebas apoyan el concepto de que la HTA en la edad media de la vida, especialmente si no se trata de forma efectiva, afectaría de forma negativa a la función cognitiva y contribuiría al desarrollo de una demencia, e incluso de una enfermedad de Alzheimer, en edades más tardías. La elevación de la PA en la edad media de la vida implica un efecto acumulativo a largo plazo que provocaría un aumento de la gravedad de la arteriosclerosis y una mayor comorbilidad vascular en edades posteriores. Hay menos pruebas científicas de que el mismo efecto negativo sobre la función cognitiva esté presente en la HTA que se inicia en edades más avanzadas. Así, se han realizado estudios en la población anciana que han mostrado la presencia de un efecto negativo de una PA baja sobre la función cognitiva, particularmente en pacientes muy ancianos en los que quizás es necesario mantener unos valores de PA adecuados para asegurar la perfusión cerebral. No obstante, las cifras óptimas de PA se desconocen. Hasta la fecha, hay 5 ensayos clínicos en los que se ha valorado el efecto del tratamiento antihipertensivo (antagonista del calcio, diurético, IECA, ARA II) sobre la prevención del deterioro cognitivo y la demencia, con resultados controvertidos. Es posible que un período de seguimiento corto, la valoración de la función cognitiva con tests poco adecuados, o bien que la variable del deterioro cognitivo formaba parte de los objetivos secundarios en la mayoría de los estudios puedan explicar que, a pesar de la indudable relación epidemiológica entre la elevación de la PA y el deterioro de la función cognitiva, el papel del tratamiento antihipertensivo y el control de PA en la prevención del deterioro cognitivo y la demencia en el paciente hipertenso continúe debatiéndose.

El estudio Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe trial)¹⁹ fue realizado en 4.695 pacientes mayores de 60 años, con hi-

hipertensión sistólica aislada, a los que se aleatorizó para recibir nitrendipino o placebo y se les siguió durante una media de 24 meses para investigar si un tratamiento activo podía reducir las complicaciones cardiovasculares. Los resultados pusieron de manifiesto una reducción (42%) significativa del riesgo relativo de desarrollar ictus en los pacientes tratados con nitrendipino frente al grupo placebo. Asimismo, el grupo con tratamiento activo presentó una menor incidencia de demencia en comparación al grupo placebo, rozando la significación estadística ($p = 0,05$). Es preciso comentar que los pacientes participantes en este estudio han sido seguidos en abierto durante 2 años más. Al grupo control asignado a placebo durante el doble ciego se le inició tratamiento activo con nitrendipino. De esta manera, tras un seguimiento total de 4 años, la incidencia de demencia (tanto de tipo vascular como de Alzheimer) en el grupo activo fue significativamente menor que en el grupo control¹⁹.

Otros ensayos clínicos no han mostrado un claro efecto protector o solo un efecto beneficioso en la demencia y el deterioro cognitivo postictus.

En definitiva, la disminución de la PA parece tener el potencial de reducir el riesgo de deterioro cognitivo y demencia, tanto antes como después de experimentar un ictus, pero se necesitan más pruebas científicas.

Tratamiento de la hipertensión arterial en el anciano

El envejecimiento progresivo de la población es un hecho ya ampliamente observado en los países occidentales y se magnificará

todavía más en las próximas décadas. En España, se estima que casi el 20% de la población tiene una edad > 65 años y que los individuos que superan los 80 años superan ya el 4%. Asimismo, este incremento en la pirámide de edad se acompaña de una mejor calidad y expectativa de vida.

Se estima que la prevalencia de HTA en la población de edad > 60 años es superior al 68%, a expensas particularmente de una elevación de la PAS. En efecto, cerca de dos terceras partes de la población hipertensa mayor de 60 años tiene una hipertensión sistólica aislada, todo ello debido a los cambios asociados al envejecimiento.

La necesidad de tratamiento de la HTA en la población anciana es un hecho ya ampliamente demostrado en diversos ensayos clínicos y se asocia a una reducción del riesgo de presentar una complicación cardiovascular. Los resultados del estudio HYVET¹⁴, antes expuestos, parecen indicar que el tratamiento antihipertensivo también es beneficioso en la población de edad > 80 años con una reducción de la morbimortalidad. En cualquier caso, la asistencia médica en la población anciana debe estar basada en el uso y la aplicación de la Valoración Geriátrica Integral con el fin de abarcar todos los aspectos clínicos, funcionales, cognitivos, afectivos y sociales de los individuos.

El objetivo debería ser siempre reducir la PA por debajo de 140/90 mmHg, en el paciente anciano. En los pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular previa (sobre todo enfermedad cerebrovascular) es preciso individualizar el tratamiento. En este sentido, se sabe que descensos excesivos de la PA en el caso del paciente mayor, aun cuando limiten el riesgo cardiovascular, pueden plantear problemas de perfusión a determinados órganos, como el riñón o el cerebro.

Históricamente, algunos autores apoyan la presencia de una curva en forma de “J” que explicaría la relación entre la PAD y la morbilidad y mortalidad (aumento de la morbimortalidad cardiovascular debido tanto a un incremento como a un descenso de la PAD). Sin embargo, los resultados del estudio SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly) no apoyan esta hipótesis; a los 5 años de tratamiento activo, la PAD conseguida fue de 68 mmHg y se asociaba a una reducción del 27% en la incidencia de infarto de miocardio²⁰. En otros ensayos clínicos realizados en la población anciana (Syst-Eur, Syst-China) se obtuvieron resultados similares que, junto con los resultados obtenidos en el estudio HOT (Hypertension Optimal Treatment)²¹, rechazaban definitivamente el concepto de la curva en “J” hasta valores de PAD de 65 mmHg. En un análisis a posteriori del estudio SHEP también se concluyó que la PAD se puede reducir con seguridad hasta 65-70 mmHg en pacientes hipertensos ancianos.

Sobre la base de las pruebas científicas obtenidas en estos estudios, en la población anciana hipertensa puede recomendarse una reducción por debajo de 140/90 mmHg, bien tolerada. El éxito para alcanzar estos objetivos dependerá de los valores basales de PA. Así, en un gran número de pacientes ancianos será difícil conseguir una PAS por debajo de 140 mmHg, particularmente cuando los valores iniciales están por encima de 180/110 mmHg.

Fármaco antihipertensivo ideal en la población anciana

El tratamiento farmacológico debe ser individualizado y deberá utilizarse el fármaco que mejor controle la PA con el menor número de efectos secundarios, teniendo en cuenta que actúa sobre un organismo envejecido y, frecuentemente, con otras enfer-

Tabla 2. Cambios fisiológicos del proceso de envejecimiento que pueden afectar la regulación de la presión arterial¹²

↓ Vasodilatación mediada por receptores β -adrenérgicos
↓ Respuesta vasoconstrictora α -1-adrenérgica frente a estímulos del sistema nervioso simpático
↓ Actividad parasimpática
↓ Sensibilidad de los barorreceptores
↓ Rigidez arterial
↓ Llenado diastólico del ventrículo izquierdo
Modificación de la respuesta vascular endotelio-dependiente. Deterioro del sistema del óxido nítrico
– Favorece la vasoconstricción y el \uparrow resistencia vascular
– \uparrow Sustancias (interleucina, endotelina, insulina-like GF-1) que favorecen secreción de colágeno en la pared vascular
↓ Actividad renina plasmática
↓ Producción de prostaglandinas renales y mayor sensibilidad a variaciones de Na (↓ perfusión renal, ↓ retención líquidos/Na)

medades asociadas que implican la utilización de determinados grupos farmacológicos (tabla 2). En principio, puede utilizarse cualquier fármaco antihipertensivo o asociación fija capaz de alcanzar el objetivo terapéutico, si bien en las recomendaciones de la Sociedad Europea de Hipertensión⁵ se destacan los antagonistas del calcio y los diuréticos por el mero hecho de que son los fármacos utilizados en los ensayos clínicos realizados en la población anciana. Es recomendable la utilización de dosis bajas de fármacos antihipertensivos y realizar la titulación de dosis, cuando sea necesario, de forma gradual.

En referencia a las características de los diferentes grupos farmacológicos disponibles para el tratamiento de la HTA y su posible

utilización en la población anciana, es preciso matizar los siguientes aspectos:

- En el envejecimiento se ha descrito una discreta intolerancia a la glucosa, y tampoco es infrecuente la presencia de dislipidemia e hiperuricemia. Por ello, los fármacos que alteren el metabolismo lipídico, de los hidratos de carbono o induzcan hiperuricemia no deberían emplearse como de primera opción (diuréticos tiacídicos, bloqueadores beta).
- Se evitarán fármacos que favorezcan la depleción de volumen, hiponatremia, hipopotasemia, así como los que produzcan bradicardia.
- Sería preferible la utilización de fármacos que pudieran revertir la esclerosis glomerular e intersticial que acompaña al proceso de envejecimiento renal. En modelos de experimentación, este fenómeno se ha observado con la utilización de antagonistas del calcio, IECA y la combinación de ambos.
- Debido a un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, la población anciana es más susceptible a los efectos adversos de fármacos con acción sobre el sistema nervioso central (reserpina, clonidina, alfametildopa).
- Evitar, si es posible, fármacos que puedan provocar ortostatismo (bloqueadores alfa y beta), dada la mayor prevalencia de hipotensión ortostática en la población anciana (15-20%).

Bibliografía

1. International Society of Hypertension Writing Group. International Society of Hypertension (ISH): statement on blood pressure lowering and stroke prevention. *J Hypertens*. 2003;21:651-63.
2. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano A-I, Gautier I, Laloux B, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke*. 2003;34:1203-06.

3. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol.* 2005;4:487-99.
4. MacMahon S. Blood pressure and the prevention of stroke. *J Hypertens.* 1996;14:S39-46.
5. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet.* 2000;355:1955-64.
6. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2007;25:1751-62.
7. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2008;336:1121-23.
8. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multi-centre randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:895-906.
9. Liu L, Zhao Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A, for the FEVER study group. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomised long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens.* 2005;23:2157-72.
10. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Gattobigio R, Bentivoglio M, Thijs L, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension.* 2005;6:386-92.
11. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, Faire U, et al, for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet.* 2002;359:995-1003.
12. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomised double-blind intervention trial. *J Hypertens.* 2003;21:875-86.

- Gueyffier F, Bilpitt C, Boissel JP, Pocock S, Coope J, Cutler J, et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. INDANA Group. *Lancet*. 1999;353:793-6.
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hipertensión in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358:1-12.
- Rodgers A, MacMahon S, Gamble G, Slattery J, Sandercock P, Warlow C, for the United Kingdom Transient Ischaemic Attack Collaborative Group. Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease. *BMJ*. 1996;313:147.
- Gueyffier F, Boissei JP, Boutitie F, Pocock S, Coope J, Cutler J, et al. Effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke. *Stroke*. 1997;28:2562-77.
- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358:1033-41.
- Schrader J, Lüders S, Kulchewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, et al. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention. Principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke*. 2005;36:1218-24.
- Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhäger WH, Babarskiene MR, et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment. New evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med*. 2002;162:2046-52.
- Somes GW, Pahor M, Shorr IR, Cushman WC, Applegate WB. The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med*. 1999;159:2004-9.
- Zanchetti A, Hansson L, Clement D, Elmfeldt D, Julius S, Rosenthal T, et al. on behalf of the HOT Study Group. Benefits and risks of more intensive blood pressure lowering in hypertensive patients of the HOT Study with different risk profiles: does a J-shaped curve exist in smokers? *J Hypertens*. 2003;21:797-804.
- Sierra C, Sobrino J. La hipertensión arterial en la población anciana. *Hipertensión* 2006; 23:118-27.