

12-19719

TE 616.12-008.331.1-053

ALG

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina Interna

**HIPERTENSION ARTERIAL EN
PACIENTES MAYORES DE 70 AÑOS:
ESTUDIO Y RESPUESTA CLINICA A
DISTINTOS ESTIMULOS PRESORES,
BAJO DIFERENTES TRATAMIENTOS
HIPOTENSORES**



Ana María Alguacil Muñoz
Biblioteca
de Medicina
Madrid, 1992

Colección Tesis Doctorales. N.º 65/92

© Ana María Alguacil Muñoz

**Edita e imprime la Editorial de la Universidad
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía.
Escuela de Estomatología. Ciudad Universitaria.
Madrid, 1992.**

Ricoh 3700

Depósito Legal: M-6569-1992



1 Tesis doctoral de D. ANA MARÍA ALGUAECIL MUÑOZ

da. Hipertensión Arterial en parent, mayendo
in. Estudios y respuesta de... a distintos estu
de Wilson, S. y diferentes tratamien
tor Dr. D. José María Alcazar de la Osa

ída en la Facultad de MEDICINA de la
ERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

1 2 de ABRIL de 1991 ante el tribunal constituido
os siguientes Profesores:

dente Prof. D. M. LUQUE OTERO
1 Prof. D. A. GARCIA GARCIA
1 Prof. D. J. TAMARGO MENENDEZ
1 Dr. D. R. GARCIA ROBLES
stario Prof. D. F. J. RODRIGUEZ RODRIGUEZ.

ando recibido la calificación de APTO CON LAUDE
R UNANIMIDAD

Madrid, a 2 de abril de 1991.

El Secretario del Tribunal,

Autor: ANA MARIA ALGUACIL MUÑOZ.

"HIPERTENSION ARTERIAL EN PACIENTES MAYORES DE 70 AÑOS:
ESTUDIO Y RESPUESTA CLINICA A DISTINTOS ESTIMULOS PRESORES,
BAJO DIFERENTES TRATAMIENTOS HIPOTENSORES"

TESIS DOCTORAL

Directores: Dr. D. JOSE MARIA ALCAZAR DE LA OSSA.
Jefe de Sección del Servicio de
Nefrología. Hospital 12 de Octubre.
Madrid.

Dr. D. LUIS MIGUEL RUILOPE URIOSTE.
Jefe de Sección del Servicio de
Nefrología. Hospital 12 de Octubre.
Madrid.

Tutor: Prof. Dr. D. JOSE LUIS RODICIO DIAZ.
Jefe del Servicio de Nefrología.
Hospital 12 de Octubre.
Madrid.

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.
FACULTAD DE MEDICINA.

Madrid 1.990

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

La tesis doctoral titulada "Hipertensión arterial en pacientes mayores de 70 años: Estudio y respuesta clínica a distintos estímulos presores, bajo diferentes tratamientos hipotensores", ha sido realizada desde Enero de 1.989 por D^a Ana M^a. Alguacil Muñoz, bajo nuestra dirección y estamos de acuerdo con los métodos utilizados y los resultados obtenidos.

V.º B.º
EL DIRECTOR (2)

J. J. Rodicio
J. J. Rodicio

El Director de la Tesis

L. M. Ruilope *J. M. Alcazar*
L. M. Ruilope J. M. Alcazar
Fdo. 10-IX-90
(fecha y firma)

INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

D. MANUEL GÍAZ-RUBIO GARCÍA, DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID,

INFORMA:

Con respecto al proyecto de Tesis doctoral que presenta D^a Ana M^a Alguacil Muñoz, bajo la dirección del Prof. L. M. Ruilope y J. M. Alcazar, reúne las condiciones necesarias para ser leída y defendida ante un Tribunal de esta manera, poder optar al grado de doctor.

Fecha reunión
Consejo Departamento

12-IX-90

El Director del Departamento

M. Gíaz-Rubio
M. Gíaz-Rubio
Fdo. 12-IX-90
(fecha y firma)

Doctor Don JOSE MARIA ALCAZAR DE LA OSSA, Jefe de Sección del Servicio de Nefrología del Hospital 12 de Octubre de Madrid, y Doctor en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid.

CERTIFICA:

Que D^a Ana M^a. ALGUACIL MUÑOZ ha realizado bajo mi dirección, desde Enero de 1.989 hasta la actualidad, la tesis doctoral titulada: " HIPERTENSION ARTERIAL EN PACIENTES MAYORES DE 70 AÑOS: ESTUDIO Y RESPUESTA CLINICA A DISTINTOS ESTIMULOS PRESORES, BAJO DIFERENTES TRATAMIENTOS HIPOTENSORES ", para ser presentada en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

Madrid, Septiembre de 1.990



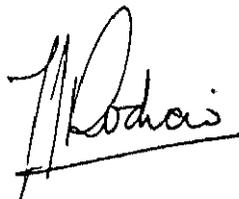
Fdo. Dr. Jose M^a. Alcazar de la Ossa.

Doctor Don JOSE LUIS RODICIO DIAZ, Jefe del Servicio de Nefrología del Hospital 12 de Octubre de Madrid, y Doctor en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid.

CERTIFICA:

Que D^a Ana M^a. ALGUACIL MUNOZ ha realizado bajo mi tutoría, desde Enero de 1.989 hasta la actualidad, la tesis doctoral titulada: " HIPERTENSION ARTERIAL EN PACIENTES MAYORES DE 70 AÑOS: ESTUDIO Y RESPUESTA CLINICA A DISTINTOS ESTIMULOS PRESORES, BAJO DIFERENTES TRATAMIENTOS HIPOTENSORES ", para ser presentada en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

Madrid, Septiembre de 1.990

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'J. Rodicio', written over a horizontal line.

Fdo. Dr. Jose Luis Rodicio Diaz.

A Pedro y a mis Padres.

AGRADECIMIENTOS:

Esta tesis ha sido posible gracias a la colaboración y enseñanza de muchas personas. Sinceramente quiero expresar mi agradecimiento:

- A los Doctores Don Jose Maria Alcázar de la Ossa y Don Luis Miguel Ruilope Urioste, por la inmerecida confianza que en todo momento me han prestado, por su constante apoyo y por su activa e infatigable labor como directores de esta Tesis.

- Al Profesor Doctor Don Jose Luis Rodicio Diaz por su colaboración actuando como Tutor de esta Tesis.

- Al Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Geriátrico " Virgen del Valle ", Doctor Manuel Gomez Serranillos y todo el equipo de trabajo del Laboratorio por su inestimable colaboración.

- Al resto del Personal Sanitario, a D^a Ana M^a Labrador Pizarro, por su desinteresada ayuda como A.T.S. en la realización de este trabajo.

- A todos mis compañeros del Hospital Geriátrico " Virgen de Valle " por su colaboración en muchos momentos a lo largo de estos meses.

- A la Gerencia del Complejo Sanitario de Toledo y Hospital Geriátrico " Virgen del Valle" por haberme brindado los medios necesarios en la realización de este trabajo.

- Por último, quiero extender mi agradecimiento a todos los que de alguna manera han contribuido a la realización de este trabajo.

INDICE

I. INTRODUCCION.....	1
1. Envejecimiento de la Población.....	2
2. Hipertensión Arterial en la Tercera Edad.....	4
- 2.1. Definición.....	4
- 2.2. Clasificación de la Hipertensión Arterial Esencial en Geriatria.....	5
- 2.3. Aspectos fisiopatológicos en la Hemodinámica de la Hipertensión Arterial en Geriatria.....	6
- 2.4. Características de la Hipertensión Arterial en el Anciano.....	9
- 2.5. Variabilidad de la Presión Arterial en el paciente anciano.....	10
3. Epidemiología de la Hipertensión Arterial en Geriatria.	12
4. Hipertensión Arterial como Factor de Riesgo en la Poblacion Geriátrica.....	16
5. Tratamiento Antihipertensivo en la Tercera Edad.....	21
- 5.1. Necesidad de tratamiento en la Hipertensión Arterial en el anciano.....	21
- 5.2. Riesgo del Tratamiento antihipertensivo en Geriatria.....	26
- 5.3. Cuando Iniciar el Tratamiento antihipertensivo en el Anciano.....	27
- 5.4. Medidas no Farmacológicas en el tratamiento de la H.T.A. en el paciente anciano.....	29
- 5.5. Tratamiento Farmacológico de la H.T.A. en el anciano.....	32
II. OBJETIVOS.....	38
III. MATERIAL Y METODOS.....	41
1. Partes del Estudio.....	42
2. Criterios de Inclusión.....	43
3. Diseño del Trabajo.....	45
- 3.A. Fase Inicial (Basal).....	45
- 3.B. Fase Activa (Tratamiento).....	45
4. Valoraciones Clínicas.....	47

5. Estudios Clínicos.....	48
- 5.1. Respuesta del eje Renina-Angiotensina/ Aldosterona.....	48
- 5.2. Sobrecarga Oral de Glucosa (S.O.G.).....	48
6. Estudios Complementarios.....	49
- 6.1. Valoraciones Bioquímicas.....	49
- 6.2. Otras valoraciones.....	50
7. Pruebas de provocación.....	51
- 7.1. Comportamiento de la presión arterial y frecuencia cardiaca al cambio postural.....	51
- 7.2. Respuesta clínica de la presión arterial y frecuencia cardiaca a la realización de pruebas Presoras.....	51
- 7.2.a. Test mental (prueba aritmética).....	51
- 7.2.b. Prueba del frío.....	51
- 7.2.c. Esfuerzo Isométrico.....	52
- 7.2.d. Esfuerzo Dinámico.....	52
8. Análisis Estadístico.....	53
 IV. RESULTADOS.....	 54
A. Estudio Basal.....	55
- A.1. Características Clínicas.....	55
- A.1.1. Características Epidemiológicas.....	55
- A.1.2. Alteraciones Electrocardiográficas.....	56
- A.1.3. Hallazgos Radiológicos.....	56
- A.1.4. Estudio Bioquímico.....	57
- A.2. Comportamiento del Eje Renina-Angiotensina/ Aldosterona.....	57
- A.3. Respuesta a la Sobrecarga Oral de Glucosa.....	58
- A.4. Comportamiento de la presión arterial y F. cardiaca al Cambio Postural.....	59
- A.5. Respuesta de la presión arterial y F. cardiaca a las diferentes Pruebas Presoras.....	59
- A.5.1. Test Mental.....	59
- A.5.2. Test del Frío.....	60
- A.5.3. Test de Esfuerzo Isométrico.....	60
- A.5.4. Test de Esfuerzo Dinámico.....	61

B. Estudio Fase Activa	64
- B.1. Respuesta Clínica.....	65
- B.1.1. Respuesta terapéutica de la Presión arterial.....	65
- B.1.2. Cambios Bioquímicos.....	65
- B.1.3. Efectos Secundarios.....	66
- B.2. Comportamiento del Eje Renina-Angiotensina/ Aldosterona con los diferentes tratamientos.....	67
- B.3. Respuesta a la Sobrecarga Oral de Glucosa con los diferentes tratamientos.....	67
- B.4. Respuesta de la presión arterial y F. cardiaca al cambio postural con los diferentes tratamientos....	68
- B.5. Comportamiento de la presión arterial y F. cardiaca a los distintos tests Presores con los diferentes tratamientos.....	69
B.5.1. Test Mental.....	69
B.5.2. Test del Frío.....	70
B.5.3. Test Isométrico.....	70
B.5.4. Test de Esfuerzo Dinámico.....	71
B.5.5. Comportamiento de cada parámetro analizado con los distintos tratamientos y pruebas presoras.....	72
B.5.6. Respuesta global entre los diferentes tratamientos.....	73
V. FIGURAS Y TABLAS.....	75
VI. DISCUSION.....	140
1. Hipertensión Arterial en la Población Anciana (mayores de 70 años).....	141
- 1.1. Características Clínicas.....	141
- 1.2. Sistema Renina-Angiotensina/Aldosterona.....	147
- 1.3. Metabolismo Hidrocarbonado y lipídico.....	151
2. Comportamiento de la Presión Arterial y F. cardiaca ante diferentes estímulos en la Población Anciana.....	158
- 2.1. Respuesta al Cambio Postural.....	158
- 2.2. Respuestas a Diferentes Pruebas Presoras.....	161

3.	Respuesta Clínica a los diferentes Tratamientos	
	Antihipertensivos en el Anciano.....	172
-	3.1. Aspectos clínicos terapéuticos.....	172
-	3.2. Comportamiento del Eje Renina-Angiotensina en	
	relación a los diferentes tratamientos	
	hipotensores.....	181
-	3.3. Comportamiento a la Sobrecarga Oral de Glucosa	
	con los distintos tratamientos hipotensores.....	183
4.	Respuesta de la Presión Arterial y F. cardiaca ante	
	diversos estímulos con diferentes tratamientos	
	hipotensores.....	188
-	4.1. Respuesta al Cambio Postural con los diferentes	
	tratamientos hipotensores.....	188
-	4.2. Eficacia de los diferentes tratamientos	
	hipotensores en relación a los test presores.....	190
VII.	CONCLUSIONES.....	197
VIII.	RESUMEN.....	202
IX.	BIBLIOGRAFIA.....	206

INTRODUCCION

1.) ENVEJECIMIENTO DE LA POBLACION

La población geriátrica presenta un espectacular crecimiento especialmente en las últimas cinco décadas. Este hecho viene determinado tanto por un progresivo envejecimiento a nivel individual como a nivel poblacional, motivado por la reducción de la natalidad y una mayor expectativa de vida al nacer.

Este envejecimiento de la población se observa fundamentalmente en los países con un alto grado de desarrollo económico y sociocultural (1).

Desde principios de siglo, en estas sociedades, la esperanza de vida aumenta de forma progresiva y constante. Cada país y cada región presentan datos diferentes, siendo los Europeos los que mayor esperanza de vida tienen al nacer. En África la confianza de vida al nacer es de 48.6 años, en América latina 62.5 años, en Europa 76 años. Concretamente en España, en los últimos decenios, hemos pasado de una esperanza de vida de 62.1 en 1950 a 75.62 años en 1980.

En 1950 vivían aproximadamente 200 millones de personas mayores de 60 años en el mundo; en 1975 su número había aumentado a 350 millones y en la actualidad existen alrededor de 400 millones. Según las proyecciones demográficas de la Organización de las Naciones Unidas para el año 2000 dicha cifra se elevará a 590 millones y en el año 2025 se alcanzarán los 1121 millones; esto supone un incremento del 224% desde 1975 (1).

El proceso de envejecimiento de la población española no difiere sustancialmente de este mismo fenómeno en relación a otros países industrializados de nuestra área geográfica, aunque se ha iniciado posteriormente. En nuestro país, en las últimas décadas se evidencia un progresivo aumento de la proporción de personas mayores de 65 años pasando del 8.3 % en 1960 al 11 % en 1980. Según datos del Instituto Nacional de Estadística correspondientes a 1986, el 12 % de la población española tenía en esa fecha más de 65 años y esta proporción será del 15% en el año 2000 (2).

Otro hecho importante a destacar es el aumento de la expectativa de vida al llegar a la ancianidad, es decir un envejecimiento del envejecimiento. No sólo hay más personas ancianas, sino que estas viven más. En Estados

Unidos la expectativa de vida a los 65 era en 1974 de 13.4 años para los hombres y de 17.5 años para las mujeres (3) y probablemente en la actualidad, ésta sea mayor.

Estos datos poseen mayores implicaciones si tenemos en cuenta que el crecimiento total de la población en estos años, hasta fin de siglo, será del 75 %, mientras que las personas ancianas aumentarán en este intervalo un 91% y en personas mayores de 80 años en la proporción de 119% (4).

Según algunos autores, en los países más industrializados, a partir de los próximos años, la disminución de la mortalidad va a tener lugar en las décadas de los 50, 60, 70, 80 años ya que será muy difícil disminuir sensiblemente la mortalidad por debajo de los 25-30 años de edad. Esto es, se va originar en estas poblaciones un envejecimiento por el vértice de la pirámide (5).

Este cambio de patrón demográfico presentará importantes repercusiones medico-asistenciales y sociales que se traducirán fundamentalmente en la aparición de patologías crónicas y en un considerable aumento del número de prestaciones de todo tipo y de invalideces (6). Se estima que el 30 % de los pacientes que acuden a consultas de Medicina General, son personas mayores de 65 años (6).

Entre las patologías crónicas, la Hipertensión Arterial (H.T.A.) es una de las más prevalentes, lo que repercute en el número de consultas externas (7)(8) y en el porcentaje de ingresos hospitalarios por enfermedades cardiovasculares o por la propia H.T.A. y en la proporción de invalideces atribuibles a ésta (9).

Todos estos datos justifican el progresivo y especial interés en el estudio de la H.T.A. en las décadas de la vida más avanzadas.

2.) HIPERTENSION ARTERIAL ESENCIAL EN LA TERCERA EDAD:

2.1.) Definición:

Se describe como hipertensión arterial, el hallazgo de cifras de presión arterial tanto sistólicas como diastólicas superiores a determinados niveles considerados como normales.

La Presión arterial es una variable continua; al aumentar su nivel, lo hacen también los riesgos asociados a ella (10). Es difícil, por tanto, establecer una definición de hipertensión arterial única. Desde el punto de vista clínico, la H.T.A. es la que entraña modificaciones funcionales y orgánicas a corto y largo plazo. Desde el punto de vista anatómico, originaría daño vascular y visceral. Desde el punto de vista epidemiológico, sus límites se basan en relación al incremento en la morbilidad y mortalidad (11).

Los valores de la presión arterial muestran una distribución unimodal tipo Gauss con cifras que se incrementan progresivamente con la edad, principalmente a partir de los 60 años (12); la P.A. sistólica sigue elevándose progresivamente en cada decenio sucesivo de la vida, en tanto que la P.A. diastólica tiende a alcanzar una meseta en las últimas décadas e incluso comienza a declinar (13).

Los trabajos de MASTER Y LASSER (14) fueron uno de los primeros estudios en documentar el aumento de la presión arterial con la edad y en articular los mitos de la hipertensión en el anciano así como de los dilemas terapéuticos. En este trabajo se evalúan 5.757 personas entre 65 y 106 años. Tanto en hombres como en mujeres la P.A. sistólica aumenta más de 20 mmHg entre los 65 y 90 años, concluyendo que una P.A. sistólica de 170 mmHg es normal si la P.A. diastólica es menor de 90 mmHg.

La Organización Mundial de la Salud O.M.S. (15) recomienda como normales cifras de presión arterial igual o menor de 140 mmHg. y 90 mmHg., para las personas menores de 40 años. En personas mayores de esa edad, las cifras de P. arterial que recomienda son más elevadas correspondiendo a la P.A. sistólica cifras iguales o superiores a 160 mmHg. y a la P.A. diastólica cifras iguales o superiores a 95 mmHg.

Estos valores de presión arterial para definir la presencia de H.T.A. en el anciano son aceptados por varios autores (16)(17)(18)(19)(20). Aunque no todos coinciden con estas cifras al indicar que si se evidencia una elevación de la presión arterial con la vejez es igualmente razonable aceptar unos límites superiores para definir la hipertensión arterial en las edades avanzadas (21)(22).

2.2.) Clasificación de la Hipertensión Arterial Esencial en Geriatria:

Por encima de los valores de presión arterial comentados previamente, se han identificado varios tipos de hipertensión arterial en la tercera edad que pueden entrañar una patogenia y pronóstico diferentes:

a.) Hipertensión arterial sistólica-diastrólica o clásica: Se define cuando la P.A.sistólica es mayor de 160 mmHg y la P.A.diastrólica mayor de 95 mmHg. Corresponde en la mayoría de las ocasiones a H.T.A. esenciales de varios años de evolución. (19)(23) El aumento de la P.A.sistólica y de la P.A.diastrólica es proporcional. El pulso de presión suele ser normal o discretamente elevado mientras que la presión arterial media se encuentra muy elevada (24).

A su vez, dependiendo de las cifras de P.A.diastrólica (25)(26), este grupo de hipertensión arterial se puede subdividir en ligera (P.A.d: 90-104mmHg); moderada (P.A.d:104-114mmHg) y severa (P.A.d mayor de 115 mmHg).

b.) Hipertensión arterial sistólica aislada en donde sólo se evidencia una elevación de la P.A.sistólica (mayor de 160 mmHg), manteniendose la P.A.diastrólica por debajo de 90-95 mmHg. La presión de pulso y la presión arterial media se encuentran elevadas (13)(27).

De acuerdo al nivel de las cifras de P.A.sistólica, se observan varios grados (24): Leve si la P.A.s. es igual a 160-200 mmHg; Moderada si la P.A.s. se sitúa entre 200 y 250 mmHg; y severa si la P.A.s. es mayor de 250 mmHg.

En algún caso nos podemos encontrar con una elevación leve o moderada de la P.A.sistólica con una baja presión arterial diastrólica y por tanto con un pulso de presión elevado, pero con una presión arterial media normal. Normalmente es causada por una pérdida de

elasticidad de la aorta y de los grandes vasos arteriales, acompañada de una insuficiencia aórtica secundaria a una dilatación de la raíz y válvula, o por una enfermedad valvular degenerativa (28).

El concepto de H.T.A. límite, con presión arterial sistólica entre 140-159 mmHg., y presión arterial diastólica de 90-94 mmHg., es importante en geriatría, en base a su alta incidencia y a su influencia en la morbimortalidad de este grupo (26)(29).

2.3.) Aspectos Fisiopatológicos en la Hemodinámica de la Hipertensión Arterial en Geriatría:

Dos factores patogénicos intervienen en el desarrollo de la hipertensión arterial en los sujetos ancianos: Uno, el efecto propio de la edad en los distintos sistemas del organismo y otro, el efecto del aumento de presión sobre esos mismos sistemas del organismo (30).

El anciano normotenso exhibe un leve incremento de las resistencias vasculares periféricas, una rigidez vascular, una hipertrofia cardíaca con una disminución de la distensibilidad del ventrículo izquierdo, un descenso de la sensibilidad del reflejo barorreceptor, una menor respuesta catecolaminica y un flujo renal disminuido (31).

Estos cambios están exagerados en el paciente hipertenso anciano y se parece al sujeto hipertenso joven. Una importante diferencia cualitativa entre ambos, es que en el hipertenso anciano, el gasto cardíaco desciende en comparación con el hipertenso joven que tiende a aumentar (31)(32).

La hemodinámica de la hipertensión arterial es relativamente simple y clara: la presión arterial es igual al producto del gasto cardíaco por la resistencia vascular periférica (33).

El gasto cardíaco depende a su vez de varios factores como la frecuencia cardíaca; la contractilidad intrínseca del corazón; el volumen de llenado diastólico (relacionado con el volumen plasmático circulante y condicionado por el control renal de sodio) y la impedancia aórtica, (conjunto de factores que se oponen a la eyección del ventrículo izquierdo, y que a su vez depende de la elasticidad de la aorta y la situación de los vasos distales).

Las resistencias periféricas están condicionadas por factores locales y humorales (prostaglandinas, angiotensina, catecolaminas y sistema nervioso simpático).

Desde un punto de vista teórico la hipertensión arterial puede ser consecuencia de un aumento del gasto cardiaco, de un aumento de las resistencias periféricas o de una combinación de ambas.

Actualmente se admite que la presión arterial está directamente relacionada con las resistencias periféricas y el gasto cardiaco, sin que ninguno de ellos pueda comportarse independientemente (34). Así mismo se pudo comprobar la existencia de una profunda relación entre todos los factores que regulan la existencia de una H.T.A. sin que se conozcan del todo los mecanismos más íntimos de dicha relación y que al parecer no difiere en mucho de las condiciones de normopresión (35).

Aunque la regulación de la presión arterial no parece estar alterada en la H.T.A., es anormal la regulación de los componentes subyacentes, es decir el gasto cardiaco y la resistencia vascular periférica. Sin embargo, en términos hemodinámicos estrictos, la anomalía se debe a una desproporción entre el gasto cardiaco y las resistencias periféricas (35)(36).

Los datos apoyan una regulación anormal de las resistencias periféricas. Actualmente no se conoce bien el mecanismo por el que los hipertensos mantienen una regulación normal de la presión arterial, a pesar de una constricción arterial claramente aumentada (36).

En la mayoría de los hipertensos independientemente de la edad, el aumento del tono de las fibras musculares lisas vasculares no es íntimamente conocido, de ahí el adjetivo de hipertensión arterial esencial.

Hace varios años BLAUSTEIN (37) postuló la hipótesis que la vía terminal de todas las formas de hipertensión arterial se relaciona con un aumento del calcio en el interior de las células de la musculatura lisa arteriolar.

Posteriormente WARDENER y MacGREGOR (38) valoran ante la posibilidad de una ingesta excesiva de sodio o una sobrecarga de volumen, la secreción de un factor circulante (hormona natriurética) que inhibe a la Na-K-ATPasa (enzima activadora de la bomba de intercambio Na-K a nivel de la membrana celular). Esta alteración motivaría el aumento

intracelular de sodio que se intercambiaría con calcio (Intercambiador sodio-calcio) para mantener niveles bajos de sodio intracelular pero aumentando el contenido de calcio intracelular. El mayor contenido de calcio libre intracelular de la fibra muscular lisa arteriolar incrementa el tono vascular y, con ello, la resistencia periférica.

En los últimos años se valora como uno de los posibles mecanismos del aumento de las resistencias periféricas con la edad, la existencia de una reducción en la actividad en el transporte transmembranario de sodio ($\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPasa) de las células musculares lisas, al menos en algunos pacientes hipertensos ancianos ("sal sensible") (39).

El hipertenso anciano presenta una resistencia periférica más alta y una frecuencia cardiaca, volumen sistólico y flujo renal más bajo que en los hipertensos jóvenes (40). Por tanto, el incremento de las resistencias periféricas con descenso del gasto cardiaco esta unido al desarrollo de H.T.A. en el anciano (41).

Por otra parte el envejecimiento de los vasos contribuye al desarrollo de H.T.A. y la propia H.T.A. acelera los cambios cardiovasculares en los ancianos. Con la edad se desarrolla un engrosamiento de la íntima arterial, depósitos de calcio y formación de placas de ateroma. La afectación de los grandes vasos arteriales como la aorta, a su vez motiva que el área barorreceptora sea menos distensible y sensible motivando una disfunción de los barorreceptores (42). Un aumento agudo de la presión arterial no se acompaña de bradicardia ni vasodilatación periférica. En el lado opuesto, un descenso brusco de la presión arterial no se acompaña de una taquicardia y vasoconstricción periférica pudiendo favorecer la presencia de hipotensión ortostática.

La sensibilidad de los barorreceptores disminuye con la edad y con la hipertensión en parte como fenómeno adaptativo. La hipertensión arterial y la edad actúan independientemente en reducir la sensibilidad barorreflexa (43). El incremento de la rigidez de las arterias se piensa que es el responsable en esta reducción de la sensibilidad en los pacientes ancianos hipertensos.

A este hecho se suma el aumento de las catecolaminas plasmáticas con la edad (44) que sin embargo no se correlacionan e incluso se relacionan de forma inversa con la presión arterial en normotensos e hipertensos ancianos (45). Se valora la posibilidad de una

disminución de la sensibilidad y del número de receptores beta-adrenergicos, sin alteración de los receptores alfa-adrenergicos con el envejecimiento, condicionando una tendencia vasoconstrictora y consiguiente aumento de resistencias periféricas contribuyendo a la rigidez arterial (46).

En base a lo anteriormente expuesto, la hipertensión arterial, en algún sentido puede aparecer como un proceso de envejecimiento acelerado. Sin embargo existen diferencias cualitativas y cuantitativas entre la evolución propia de la edad y la H.T.A.

En hipertensos ancianos, el aumento de las resistencias periféricas son más marcadas que en normotensos de similar edad; en algunos ancianos normotensos, las resistencias periféricas en reposo estan algo elevadas, comparada con sujetos más jóvenes, mientras que en otros sujetos ancianos las resistencias periféricas son normales (31)(47).

Estas diferencias entre los hipertensos y los normotensos ancianos sugiere que la H.T.A. esencial no es simplemente un envejecimiento acelerado o el envejecimiento una forma mutada de la hipertensión, aunque los dos procesos tengan un similar efecto a nivel del corazón y sistema vascular arterial.

2.4.) Características de la Hipertensión arterial en el Anciano:

Se ha descrito especialmente en hipertensos de edad avanzada, la posibilidad de que se detectasen cifras tensionales elevadas con la determinación por el método indirecto (esfingomanómetro de mercurio), cuando las cifras registradas intraarterial (método directo) son normales, especialmente en la P.A. diastólica a lo que se ha venido a denominar Pseudohipertensión (48).

Esta pseudohipertensión puede proporcionar falsas elevaciones tensionales del orden de 15-30 mmHg. Probablemente este hecho está en relación a la arteriosclerosis y marcada rigidez de los vasos arteriales periféricos (49)(50). Debe sospecharse su presencia cuando en sujetos con H.T.A. severa por cifras de presión arterial, presentan escasos signos clínicos de afectación orgánica o cuando el tratamiento antihipertensivo a dosis correctas produce hipertensión postural en presencia de

registros de presión arterial normal o incluso elevadas (51). En la practica puede ser evidenciada con la maniobra de OSLER (52) y mediante una nueva técnica no invasiva como el registro infrasonico automático (53).

No se ha precisado la verdadera frecuencia de pseudohipertensión en el anciano. ROSENFELD (54) indica que hasta un 25% de las personas mayores de 65 años con H.T.A. presentan esta falsa hipertensión o pseudohipertensión. De todas formas, para otros autores su presencia es menos frecuente de lo que se postula. O'CALLAGHAN y cols (55) no han encontrado grandes diferencias entre el adulto y el anciano en lo que a diferencias de la presión arterial se refiere, entre el método directo y el indirecto.

En unión a esta sobreestimación de la presión arterial en el paciente anciano, la existencia de una infravaloración de la P.A.sistólica ocurre con relativa frecuencia en personas hipertensas mayores, por la presencia del "pozo auscultatorio" de KOROTKOFF. Este error auscultatorio se subsanaría si el manguito del esfigmomanómetro se inflara varios mmHg por encima del nivel de la desaparición del pulso arterial así como un lento y progresivo deshinchado posterior (56).

En la vertiente opuesta, en la población anciana tanto normotensa como hipertensa, se describe con relativa frecuencia el descenso significativo de la presión arterial con la bipedestación (57). Así mismo LIPSITZ y cols.(58) describieron la existencia de una hipotensión postprandial en el anciano con descensos tensionales de hasta 25 mmHg de P.A.sistólica. Esta misma respuesta es confirmada por otros autores (59).

2.5.) Variabilidad de la Presión arterial en el paciente anciano:

La definición de hipertensión arterial se fundamenta, como se comenta anteriormente, en unos valores de presión arterial determinados por la O.M.S. Las cifras así obtenidas, como si de una constante se tratara, son la base de estudio y de decisión terapéutica.

Junto a las determinaciones de estos valores existe una realidad fisiológica; el análisis de los valores de la presión arterial introduce el concepto de variabilidad (60)(61).

En la variabilidad de la presión arterial, pueden intervenir varios elementos cuyas implicaciones son bastante diferentes. La distinción primordial se halla entre la variación atribuible al observador o la técnica instrumental y la variación biológica o del sujeto que abarca cambios reales de la presión intrarterial (60).

Con registros cuidadosos y repetidos la variación del observador se puede reducir a un nivel aceptablemente bajo. Desafortunadamente, la variación propia del sujeto es difícil de controlar.

La variabilidad de la presión arterial no es una característica de un sujeto determinado, estando presente tanto en normotensos como en hipertensos. Este hecho es tanto más importante cuanto más elevada sea la presión arterial y más avanzada sea la edad del sujeto (62)(63).

Las modificaciones fisiopatológicas que sobrevienen con los años, condicionan que la variabilidad de las cifras tensionales sea más amplia y que la hipertensión arterial sea más lábil en ancianos que en sujetos más jóvenes (63)(64). Un factor que puede jugar un papel importante en la variabilidad de la presión arterial, es la desorganización de los reflejos barorreceptores en el anciano (65).

Esta variabilidad se ha constatado en diferentes registros en consultas sucesivas y en particular cuando se repiten con varias semanas de diferencia; hasta en un 30 % de los pacientes con hipertensión arterial detectada en el consultorio se objetiva una normalización de las cifras de presión arterial en su domicilio (19). En base a ello se aconsejan tres o más registros en al menos tres consultas sucesivas (66).

Estos hechos son de capital importancia en el estudio del hipertenso anciano tanto en el diagnóstico como en la actitud terapéutica para evitar valoraciones incorrectas.

3.) EPIDEMIOLOGIA DE LA HIPERTENSION ARTERIAL EN GERIATRIA:

Aunque la frecuencia de H.T.A. en la población geriátrica es elevada, existen dificultades en apuntar un número concreto de su frecuencia; variables como el sexo, la raza, condiciones socioculturales, y geográficas van a interferir en su correcta valoración (67)(68).

En comparación con los estudios epidemiológicos de la hipertensión arterial en general, existen pocos trabajos específicamente diseñados en relación a la población geriátrica. Muchos de los datos que actualmente se conocen, se derivan de los estudios realizados en amplias poblaciones. El más ampliamente conocido, es el realizado en EEUU en donde progresivamente los miembros de la cohorte de Framingham (69)(70) entran en el subgrupo de población anciana.

En la valoración de la incidencia y prevalencia de la H.T.A. en el anciano, van a intervenir una serie de factores a veces tan dispares como la determinación de unas cifras de presión arterial umbrales, las condiciones de registro, el número de tomas, así como las condiciones horarias. Por tanto no son difíciles de extrañar las frecuentes discordancias entre diferentes autores (68).

La mayoría de la información sobre la prevalencia de hipertensión arterial en la población anciana se basa en estudios seccionales cruzados.

Valorando como fuente de información los grandes estudios epidemiológicos sobre hipertensión arterial, como la encuesta nacional de salud de EEUU (1960-1962) (71), el estudio de NHANES I (1971-74)(72), NHANES II(1976-1980)(73) y el estudio de Framingham (74), puede concluirse que aproximadamente del 28% al 50% de las personas comprendidas entre 65 y 74 años de edad son hipertensas, correspondiendo las dos terceras partes a formas sistólico-diastólicas.

La Encuesta Nacional de Salud de EEUU (71) indica que la media de la frecuencia de H.T.A. en la población americana es de un 16 % y para el grupo de personas mayores de 65 años, la proporción de pacientes se aproxima al 52%, siendo superior esta incidencia en las mujeres y en la población negra. En este estudio solo se realizó un registro de la presión arterial por individuo, por lo que es posible una sobrevaloración de los datos.

En los estudios de NHANES (72)(73) se hallaron una prevalencia de H.T.A. sistólico-diastólica del 30 % en personas mayores de 65 años. La H.T.A. sistólica aislada fue menor correspondiendo aproximadamente a un 11 % . En este estudio se empleó un promedio de tres lecturas por persona. En el Estudio de Framingham (74) se encontró una prevalencia de H.T.A. del 30 % para varones entre 65 y 76 años. SHEKELFE (75) sobre un grupo de 3400 personas, entre 65 y 74 años, concluye que la prevalencia de H.T.A se eleva a un 43 %.

La prevalencia de la H.T.A. también puede variar dependiendo de las condiciones de vida. FORETTE y cols.(76) encontraron en una población anciana ingresada en un hospital para crónicos, que el 46.4 % era hipertensa.

La H.T.A. sistólica aumenta significativamente con la edad. El Examen de Salud Americano (71) encuentra una frecuencia mínima del 15 % en los varones de raza blanca de 65-74 años. En este estudio, se señala que si bien, la presión arterial promedio diastólica aumenta en el grupo de 50-59 años de edad, disminuye levemente después de los sesenta, aumentando la presión promedio sistólica en las personas de edad avanzada.

Según KANNEL (74), las presiones arteriales aumentan en ambos sexos con la edad, iniciándose en las mujeres adultas en edades más tempranas que en los hombres, pero llegando a una convergencia en ambos sexos hacia los 45 años. En datos seccionales cruzados, la P.A. sistólica de las mujeres es inferior a la de los hombres hasta los 45 años, pero en edades más avanzadas es mayor (77). En el hombre la presión arterial alcanza un pico de 163/89 mmHg a los 70 años y posteriormente disminuye; en la mujer el pico es de 190/93 mmHg a los 75 años para disminuir posteriormente.

Según el estudio de Framingham, la prevalencia de la H.T.A. es del 14.4 % en el hombre y del 22.8 % en la mujer (77). Los factores determinantes en su desarrollo son la edad, sexo, los componentes de la presión arterial y la obesidad en la mujer (78).

En el trabajo realizado por GARLAND (79) en Rancho Bernardo (California), se evidencia que la prevalencia de todos los tipos de H.T.A. aumentan con la edad; solo el 24 % de esta población presentaban una P.A. normal a los 75 años. La H.T.A. sistólica presentaba un aumento con la edad. Las personas de 75 años tenían H.T.A. sistólica 3.3 veces más que los individuos de edades comprendidos entre 60 y 64 años. El porcentaje de H.T.A.

diastólica fue del 21.7 %, en el grupo de 65-74 años que se incrementaba a 23.2 % en las personas mayores de 75 años. Por otra parte se encontró un 21% de personas mayores de 70 años con H.T.A. límite.

Para WING y cols. (80) que estudiaron virtualmente a toda la población residente del condado de Evans (Georgia), evidenciaron que la H.T.A. sistólica era poco frecuente por debajo de los 50 años. A partir de esa edad aumentaba rápidamente hasta ser de un 33 % a los 80 años.

Por otro lado, en la selección del estudio piloto de la H.T.A. sistólica en el anciano (S.H.E.P.) (81) se evidenció una prevalencia de la H.T.A. sistólica alrededor del 10 % en los sujetos mayores de 70 años aumentando al 20% en las personas mayores de 80 años.

La verdadera incidencia de hipertensión arterial en la población geriátrica es menos conocida . Los datos dependen igualmente de los criterios de definición empleados. En el estudio de Framingham (82), la incidencia anual en los hombres aumentó de un 3.3 % a los 30-39 años a un 6.2 % entre los 70-79 años. Entre las mujeres, la incidencia aumentó del 1,5 % entre los 30-39 años a un 8.6% entre los 70-79 años, por lo que las mujeres mayores de 50 años presentan una elevada incidencia anual de hipertensión arterial.

DAVIDSON (68) en un estudio realizado en una población seleccionada de 1488 ancianos encontró durante los 8 años de seguimiento una incidencia media del 6.45 %. En relación a la edad esta variaba; entre los 65-69 era del 5.6 %; entre 70-74 del 6.3 %; entre los 75-80 del 6.4 %; y por encima de los 80 años del 8.9 %.. Puede estimarse de forma global que alrededor del 6-8 % de la población anciana desarrollaran una hipertensión arterial cada año.

CURE y cols (83) aportan más información, mostrando un 6.8 % en la incidencia de la H.T.A. sistólica en los pacientes entre 60 y 69 años. como este estudio no incluye pacientes mayores de 70 años, la incidencia puede ser mayor en las edades más avanzadas. Sin embargo en el estudio de A.C.V.A. en Chicago (75) la incidencia en pacientes entre 65 y 74 años, no fue mucho mayor (7.3 %).

Estas cifras contrastan con los resultados del estudio sobre H.T.A. sistólica realizado por COLANDREA (84) que encuentra una incidencia del 13.9% en la población anciana para descender a un 2.7 % si se realizan al menos tres lecturas en cada paciente.

En España se han realizado diferentes estudios valorando la prevalencia de la H.T.A. en el anciano, aunque en ellos se han incluido relativamente pocos sujetos (85).

En este sentido VERA y cols (86) describen en una muestra aleatoria de 836 personas mayores de 60 años, un 38,03 % de hipertensos y un 17.46 % de hipertensos limítrofes. SOUVIRON (87) en 1594 de sujetos mayores de 65 años encontró una prevalencia mayor (50 %). Esta última cifra de prevalencia también se encontró en los individuos ancianos de Torrejon de Ardoz (88). En otro estudio más amplio, GUILLEN y cols (89) obtienen una prevalencia de H.T.A. del 5% a los 40 años y de un 25% a los 65 años. La H.T.A. sistólica entre los 65-74 años era del 7 % y del 35% en el grupo superior a los 85 años.

Es indudable que la H.T.A. aumenta con el paso de los años. Para algunos autores, la H.T.A. sistólica es la forma más frecuente de presentación en los ancianos, alcanzando hasta un 30% de incidencia a partir de los 80 años en ambos sexos.

Es evidente que a pesar de las discordancias entre las series citadas, la prevalencia de H.T.A. es muy alta en las personas de edad avanzada, siendo no inferior al 30%. No obstante la frecuencia exacta no es conocida en parte porque en muchos de los estudios epidemiológicos se ha obviado a las personas mayores de 75 años. Quizá el trabajo más representativo de todos los realizados sea el estudio de NHANES, por lo que se puede extrapolar que la cifra aproximada más real sobre la frecuencia de H.T.A. en la población anciana sea del 30%

En resumen, puede decirse que en la mayoría de los países industrializados se aprecia una elevación lenta pero progresiva de la presión arterial sistólica y diastólica con la edad en ambos sexos. El patrón de esta elevación es diferente en las diferentes edades siendo las cifras de P.A. sistólica más elevada en los hombres que las mujeres entre los 16 y 40 años. La P.A. sistólica continua aumentando hasta la edad de los 80 años; la P.A. diastólica aumenta hasta los 55-65 años y después desciende lentamente (90).

4.) HIPERTENSION ARTERIAL COMO FACTOR DE RIESGO EN LA POBLACION GERIATRICA:

Para edades superiores a los 65 años, se ha demostrado que la enfermedad cardiovascular es la principal causa de mortalidad y morbilidad (91). Ambas situaciones no constituyen el resultado final e inevitable de la senilidad, sino que parece guardar relación con factores de riesgo identificables, destacando como un importante contribuyente la hipertensión arterial (68)(74).

La hipertensión arterial se asocia con accidentes cerebrovasculares, demencia senil, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca congestiva, nefroangioesclerosis así como con otras patologías (19).

Según KIRQUENDALL (31), por el daño que produce en órganos vitales como corazón, cerebro y riñón, la H.T.A. es un factor importante en la mortalidad de la población anciana y probablemente la causa más frecuente de invalidez.

La H.T.A. agrava la arteriosclerosis y es el primer factor de riesgo en A.C.V.A. trombótico y enfermedades cardíacas (69)(92); más del 50 % de los pacientes con cardiopatía isquémica y el 75 % de la patología cerebro vascular tienen el antecedente de H.T.A. leve-severa (93). Para algunos autores el síndrome cerebral crónico o la demencia senil puede asociarse también a la H.T.A. (19)(94).

La hemorragia intracerebral primaria esta casi siempre precedida por una hipertensión arterial y algunos investigadores la definen como una enfermedad exclusivamente de personas hipertensas (94). De hecho MILLIKAN y cols. (95) incluyeron la presencia de hipertensión arterial como uno de los cuatro criterios para el diagnóstico clínico de hemorragia intracerebral no traumática.

Los índices de mortalidad durante los años de seguimiento y vigilancia de la población Framingham nos revelan que aproximadamente el 37 % de los hombres y el 51 % de las mujeres que murieron de enfermedad cardiovascular tenían antecedentes de H.T.A.. Los índices de mortalidad en general y en particular de la enfermedad cardiovascular era más del doble en los hipertensos que en los normotensos (92).

En un trabajo realizado por BECHGAARD (96) con un seguimiento durante 50 años, en pacientes hipertensos se encontró que un 17 % murieron de accidentes cerebro vasculares, 24 % de insuficiencia cardiaca, 16 % de cardiopatía isquémica, 4% de insuficiencia renal y un 39 % de otras enfermedades no vasculares.

El riesgo de padecer patología cardiovascular se eleva en proporción directa no sólo con la presión arterial diastólica (97) si no también en relación a la presión arterial sistólica. Hoy se admite sin discusión que la H.T.A. sistólica es un marcador de riesgo cardiovascular (98). Los datos del estudio de Framingham indican que el riesgo de cardiopatía isquémica se incrementa en 2 ó 3 veces, el riesgo de infartos cerebrales aterotrombóticos en 7 veces y se duplica como mínimo la enfermedad oclusiva periférica para una P.A. sistólica igual o mayor de 160 mmHg (92)(99). Los análisis logarítmicos múltiples del impacto de la H.T.A. sistólica en la mortalidad, muestran que por cada 1 mmHg que aumente la P.A. sistólica existe aproximadamente un aumento del 1 % en la mortalidad por año (98).

Pese a esta correlación, que se ha puesto de relieve en los diferentes estudios, el significado e importancia clínica de la hipertensión arterial en el anciano son tema de debate, y lo que todos aceptan como válido para personas jóvenes o de edad media se considera al menos cuestionable en el anciano.

En este sentido LINDHOLM y cols (100) en un estudio de seguimiento de un grupo de pensionistas de edades comprendidas entre los 70 y 80 años, no se observó diferencias significativas en la mortalidad entre el grupo hipertenso y el normotenso. Incluso RAJALA y cols. (101), comunica entre otras cosas la reducción de mortalidad entre los hipertensos de 85 o mas años de edad.

No obstante, grandes estudios epidemiológicos longitudinales prospectivos (69)(75)(102) muestran claramente la importancia de la hipertensión arterial en la morbimortalidad, incluyendo a los ancianos. En el estudio de Framingham (103), los hombres de 65 a 74 años, con hipertensión arterial, presentaron dos-tres veces más mortalidad por año en relación con el grupo de similar edad normotensa.

En la población anciana, el 4,6 % de las muertes anuales se asociaron con H.T.A. comparada con el 1.8 % en el grupo de pacientes de 45-54 años, no obstante, en este grupo de edad la mortalidad relativa en los enfermos

hipertensos fue del 227 % mientras que en los de 65-74 años, fue del 207 %. La mortalidad cardiovascular fue tres veces mayor entre los hipertensos que entre los normotensos independientemente de la edad y del sexo. No obstante se observa en las curvas de incidencia de patología cardiovascular, que el riesgo es casi siempre más elevado en el hombre que en la mujer, independientemente de la edad (103).

La H.T.A. asintomática se asocia a un riesgo de accidente cerebrovascular agudo aterotrombótico 4 a 30 veces superior que en individuos normotensos. De acuerdo con KANNEL (104) hay un incremento del infarto cerebral aterotrombótico de alrededor del 30% por cada 10 mmHg de incremento en la P.A.sistólica.

En el estudio de Veteranos (105), la edad fue también un importante factor determinante de morbilidad; aunque sólo uno de cada cinco enfermos era mayor de 60 años, el 50 % de la morbilidad apareció en este grupo de edad, siendo el A.C.V.A. y la insuficiencia cardiaca las complicaciones más frecuentes.

Así mismo el estudio "Chicago Stroke Study"(75), observó durante un seguimiento de 3 años de un grupo de personas entre 65-74 años, una incidencia de ACVA 2.5 veces mayor entre los hipertensos no institucionalizados que entre los normotensos.

En otro estudio realizado por OSTFELD y cols (106), en una población anciana de 3400 personas entre los 65 y 74 años de edad, encontraron el doble de incidencia de ACVA en la población hipertensa, comparada con la normotensa. SCHROLL y cols (107), en Dinamarca, encontraron que la H.T.A. fue uno de los más importantes factores de riesgo, en la población anciana, para el desarrollo de ACVA. Estos autores tuvieron un seguimiento de 15 años de la población estudiada.

La hipertensión sistólica aislada como factor de riesgo de ACVA ha sido demostrada en varios estudios. El riesgo de infarto cerebral aterotrombótico, por encima de los 65 años, aumenta con respecto a los normotensos de 2 a 4 veces en personas con P.A.sistólicas superiores a 160 mmHg, aun con diastólicas inferiores a 95 mmHg (98)(99).

En el estudio de Rancho Bernardo en California (79), con un seguimiento de 6.4 años en una población mayor de 60 años, se encontró que la hipertensión sistólica aislada fue un importante factor de riesgo de ACVA.

En esta línea COLANDREA y cols.(84), en un seguimiento de 4 años encontraron que la H.T.A. sistólica, incluso asintomática, va acompañada de mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares, además de un aumento en el desarrollo de calcificaciones aórticas. Datos similares expone KOCH-WESE (108), quien afirma que la P.A. sistólica puede ser un factor más determinante que la P.A. diastólica para el pronóstico de la mayoría de las secuelas cardiovasculares en la H.T.A.. El análisis estadístico sugiere que realmente la P.A. sistólica es el factor de contribución más importante en las secuelas cardiovasculares.

Así mismo, la hipertensión arterial en el anciano incrementa la incidencia de cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca (109). En el estudio de Framingham, las personas de 65 a 74 años con H.T.A. presentaron una incidencia de enfermedad cardiovascular 2-3 veces mayor que los normotensos y la H.T.A. precede al desarrollo de la insuficiencia cardíaca en el 75 % de los casos (110).

Aunque se comprueba que tanto la P.A. sistólica como la P.A. diastólica aumentan el riesgo cardiovascular, los datos indican que la H.T.A. sistólica en el anciano se correlaciona en la incidencia de cardiopatía isquémica tanto en hombres como en mujeres. La relación existente con las cifras de la P.A. diastólica sólo se evidencia en los hombres (98)(109).

A su vez, la edad y la hipertensión arterial favorecen el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda, que supone según el estudio de Framingham (111) otro factor de riesgo cardiovascular adicional en las causas cardiovasculares de muerte e independiente de la propia hipertensión arterial.

Por otro lado y aunque pocos estudios se han llevado a cabo en grupos de población por encima de 85 años, FORETTE (112) en 1.980, también objetiva una relación A.C.V.A. con H.T.A. sistólica e infarto agudo de miocardio con H.T.A. sistólico-diastólica.

Es evidente que no es lo mismo hablar de mortalidad global en un grupo de edad que referirse a la mortalidad en relación directa con la hipertensión arterial, por mucho que esta condicione aquella. Tampoco son superponibles, en este y en otros aspectos, grupos de edad entre 65-70 años y 85-90 años; la mayoría de los trabajos comentados no incluyen pacientes de alta senilidad, en los que la esperanza de vida es muy limitada y los factores que puedan incidir en su reducción son de muy difícil valoración de forma individualizada.

No obstante se puede concluir que la incidencia de enfermedad cardiovascular aumenta progresivamente en relación con el incremento de la P.A.sistólica, independientemente de la edad y del sexo. El riesgo en el anciano de ambos sexos es aproximadamente dos veces mayor que en relación a personas más jóvenes con un mismo nivel de P.A. sistólica. Igualmente en el hombre anciano, el riesgo aumenta proporcionalmente con el incremento de la P.A.diastólica, que sin embargo no es tan evidente en la mujer anciana. Estos datos sugieren un papel más importante de la P.A. sistólica como predictor de enfermedad cardiovascular en la población geriátrica (103).

En la población hipertensa anciana, el riesgo global de morbimortalidad debido a enfermedad cardiovascular es dos-tres veces más alto y casi siempre mayor en el hombre que en la mujer. Por tanto la hipertensión arterial es claramente peligrosa tanto en términos de riesgo absolutos como relativos para un amplio número de enfermedades cardiovasculares en la población geriátrica (103). El hombre hipertenso tendría más probabilidad de padecer cardiopatía isquémica, mientras que la mujer hipertensa estaría más inclinada a padecer patología cerebrovascular (47).

5.) TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO EN LA TERCERA
EDAD:

Si aceptamos el riesgo que supone la hipertensión arterial en el anciano, debe también aceptarse la conveniencia de normalizar en ellos las cifras de presión arterial. Sin embargo, no existe convencimiento absoluto en pacientes de alta senilidad que los beneficios de la terapéutica antihipertensiva farmacológica supere los riesgos de la misma.

5.1.) Necesidad de tratamiento en la Hipertensión Arterial en el anciano.

Debido a que tanto la hipertensión arterial sistólica aislada como la hipertensión sistólico-diastólica son uno de los factores más importantes implicados en la morbilidad y mortalidad cardiovascular en el anciano, es de gran interés analizar los datos que aportan los distintos estudios clínicos en donde se determina si el tratamiento antihipertensivo disminuye este riesgo.

En contraposición a la abundante información disponible en la actualidad del riesgo cardiovascular que comporta la H.T.A. en el anciano, existen relativamente pocos trabajos sobre los beneficios de la terapéutica antihipertensiva en la población geriátrica, debido a que la mayoría de estos trabajos llevados a cabo en grandes grupos de población han sido diseñados para grupos relativamente jóvenes, y sólo incluyen un escaso número de personas por encima de 65-70 años, o bien la metodología del estudio no es correcta (diferentes criterios de inclusión, ausencia de randomización etc.).

- 5.1.a.) Estudios que incluyen tanto sujetos jóvenes como ancianos:

▪ El Estudio Cooperativo de la administración de Veteranos: En el primer ensayo clínico prospectivo, aleatorio, iniciado en 1.963 en donde participaron 143 pacientes varones con H.T.A. moderada (P.A. diastólica de 115-120 mmHg) se objetivó que el tratamiento antihipertensivo en régimen escalonado basado en diuréticos y agentes simpaticolíticos (reserpina) reducía sustancialmente las complicaciones cardiovasculares fatales y no fatales (113).

Cuando se llevo a cabo un estudio paralelo (114) desde 1.964 a 1.969 sobre 380 pacientes (sólo el 20 % era mayor de 60 años) con H.T.A. ligera (P.A. diastólica 90-114 mmHg), se observó una significativa reducción en la mortalidad relacionado con patología cerebrovascular y en el desarrollo de complicaciones hipertensivas incluidas la hipertrofia ventricular izquierda, cambios electrocardiográficos y aneurisma de aorta . Estos hallazgos eran más evidentes en sujetos con mayor nivel de presión arterial . La patología coronaria no descendía.

• El trabajo del grupo Cooperativo del programa para la detección y seguimiento de la H.T.A. (H.D.F.P.) realizado en Estados Unidos (115)(116)(117), incluyó 10.940 pacientes entre 30 y 69 años separados en dos grupos, uno rigurosamente controlado por el propio médico hospitalario y tratado con una pauta escalonada (steped care o SC) y otro seguido por los médicos de familia correspondientes (referred care o RC).

Al cabo de 5 años la mortalidad global era un 17% más baja en el grupo SC que en el grupo RC. Subdividiendo la población en tres grupos de edad , la reducción de la mortalidad era mayor (-25 %) en el grupo de edad media (50-59 años) y casi ausente (-6 %) en el grupo más joven (30-50 años). En el grupo entre 60 y 69 años, que incluía 2.376 personas la disminución de la mortalidad fue del 16.4 % en el grupo SC, pese a que la diferencia de P.A. diastólica fue sólo de 5 mmHg. en relación al grupo RC.

Cuando se interpretan los resultado, debe tenerse en consideración que el estudio no fue planificado con placebo ni doble ciego, sino como comparación entre dos tipos de controles. Algunos investigadores sugieren que el estrecho seguimiento médico en el grupo SC puede haber sido el decisivo factor de estudio, más bien que la terapéutica antihipertensiva. No obstante, si se analiza los resultados, se comprueba que el beneficio terapéutico es pequeño en mujeres blancas y en sujetos más jóvenes de 50 años.

• El estudio Australiano para la Hipertensión Arterial Moderada (118)(119). Incluía 3.417 pacientes de 30 a 69 años con H.T.A. diastólica entre 95 y 109 mmHg. El estudio era doble ciego placebo-fármaco (Tiazida + Alfametildopa, Pindolol o Propranolol). En el grupo de edad entre 60-69 años, que incluyó 582 pacientes (289 pacientes asignados al grupo placebo y 293 al grupo de tratamiento activo), existió un descenso de 13 mmHg en las cifras de P.A. diastólica en el grupo terapéutico, frente a 7 mmHg en el placebo. Después de 2.9 años de seguimiento la

diferencia de mortalidad en ambos grupos fue pequeña sin alcanzar nivel significativo (en parte debido al pequeño número de pacientes), aunque hubo un discreto beneficio en los ancianos del sexo masculino .

* El grupo Americano Cooperativo de estudio de Hipertensión-Ictus (H.S.C.S.G.) (120) incluyo 452 pacientes por debajo de 75 años de edad y media de 59 años, que sobrevivieron a un A.C.V.A. y que presentaban H.T.A. diastólica entre 90-105 mmHg; a los 2,3 años no hubo diferencias entre placebo y terapia en relación a la aparición de nuevos A.C.V.A. o I.A.M.

* En el estudio realizado por CARTER y cols. (121) en 1.970 examinaron la repetición de ACVA y la mortalidad total en pacientes hipertensos que hubieran sobrevivido un ACVA isquémico, en ese estudio se encontraron 46 pacientes mayores de 65 años, el tratamiento inicial fueron tiazidas añadiéndose alfametildopa si la presión arterial no era controlada y si además era necesario se añadía sulfato de betanidina o sulfato de brisoquina. El seguimiento se realizó en un rango de 2 a 6 años. En los pacientes de 65 años la mortalidad fue del 33 % en los tratados y un 36 % en la población no tratada. En los pacientes jóvenes, la mortalidad fue del 21% en el grupo tratado en relación con el 57% de los jóvenes no tratados. La repetición de ACVA no fueron estratificadas por edad. En este estudio se notó la carencia de efecto terapéutico significativo en la población anciana.

Estas limitaciones son comunes al estudio de la Administración de Veteranos de EEUU, al H.D.F.P., y al estudio Australiano. En todos ellos, se han reportado reducciones de la morbimortalidad y de la mortalidad especialmente cerebrovascular y en menor grado la cardiovascular, en el grupo tratado con fármacos o con un esquema terapéutico escalonado (H.D.F.P.), especialmente para el grupo de edad comprendido entre 60 y 70 años.

Otra serie de trabajos se han llevado a cabo, aunque sin incluir población anciana. En el Estudio de Oslo (122) los enfermos tenían entre 40 y 49 años; aunque la P.A. descendió en el grupo tratado con una diferencia de 17/10 mmHg, el número total de muertes y sucesos cardiovasculares no fueron diferentes entre los dos grupos estudiados.

En el Ensayo del Consejo de Investigación Médica (M.R.C.)(123), los enfermos tenían entre 35 y 64 años, con P.A. diastólica de 90/109 mmHg; el tratamiento activo redujo la P.A. en 13-6 mmHg, y la incidencia de las

complicaciones cardiovasculares, a través de la prevención del Ictus. La reducción absoluta de todas las complicaciones fue pequeña y no se evidenció en la mortalidad cardiovascular ni en la mortalidad total.

5.1.b.) Estudios que incluyen exclusivamente personas ancianas

Algunos ensayos diseñados específicamente para analizar los beneficios del tratamiento antihipertensivo en el anciano han arrojado datos especialmente esperanzadores pero no del todo concluyentes.

* En Japón, KURAMOTO y cols (124) estudio 91 pacientes con edad media de 76 años y P.A. entre 160-200/90-110 mmHg. en dos grupos placebo y terapéutico (Tiazidas + Reserpina o Alfametildopa). La mortalidad fue similar en ambos grupos pero la incidencia de A.C.V.A. (3 a 1), y de insuficiencia cardiaca (3 a 0), fue mayor en el grupo no tratado. No obstante el número de enfermos estudiados fue reducido.

* MORGAN y cols., (125) en 1.980, analizaron 75 pacientes mayores de 60 años (aproximadamente el 50% de la población). Se asignaron a varios subgrupos que incluían no tratamiento, dieta baja en sal y fármacos clásicos. El estudio comprendió un seguimiento de 200 a 2000 días. Entre la población anciana no había diferencias en la mortalidad o infarto de miocardio, en la población más joven había una mayor mortalidad entre los tratados con tiazidas muchos de los cuales fallecieron de infarto de miocardio. Esta diferencia no se observaba en la población de más edad o en grupo con mayor nivel de presión arterial que recibía el mismo tratamiento.

* SPRACKLING y cols.(126), en 1981, sobre 549 ancianos (mayores de 60 años) selecciono a 123 pacientes con edad media entre 79 y 80 años y P.A. diastólica superior a 110 mmHg; comparo un grupo control (sin tratamiento) con otro que recibió tratamiento en dosis crecientes de alfametildopa; a los 90 meses de seguimiento la mortalidad fue similar en ambos grupos; aunque la incidencia de eventos cardiovasculares fue menor en el grupo tratado aunque sin significación estadística.

* El estudio cooperativo Europeo (E.W.P.H.E.) (127)(128)(129), iniciado en 1972 hasta 1982, y que incluyo solo pacientes mayores de 60 años con PAD entre 90-119 mmHg y P.A.d. entre 160 y 239 mmHg, los cuales fueron asignados aleatoriamente a un grupo placebo o a un grupo tratado con

HCTZ+T Los resultados tras 4 años de seguimiento de promedio arrojan una reducción no significativa de la mortalidad total en el grupo tratado, con una reducción del 38 % de la mortalidad cardiovascular, del 43 % de la cerebrovascular y del 60 % de la coronaria. Las complicaciones se redujeron en un 60 %. Existían indicios de una disminución del efecto favorable con la edad. Los beneficios fueron escasos o nulos en pacientes mayores de 80 años, la mayoría de los cuales eran mujeres.

Por su escaso número de personas, 840 pacientes, algunas lagunas metodológicas (límite de edad, criterios de selección de los pacientes) y el tipo de tratamiento activo utilizado, lamentablemente este estudio no ha arrojado la luz que se esperaba sobre el problema; sin embargo de él puede deducirse de manera global que la actitud activa del anciano en el tratamiento de la H.T.A. no parece irrazonable.

• COOPE y WARRENDER (130), en 1.986, en un estudio randomizado abierto (HEP Study) sin control placebo estudió 419 pacientes de 60-79 años con presión arterial diastólica media de 99.7 mmHg con una media de seguimiento de unos 4.6 años. Un grupo de 465 pacientes de similar edad y presión arterial no tratados sirvieron como grupo control. Se objetivó una reducción significativa de la incidencia de ACVA con respecto al grupo control (30 % para los mortales y 58 % para el conjunto de mortales y de no mortales) sin que se redujera significativamente la mortalidad total debida a cardiopatías coronarias.

• Otro gran estudio colaborativo y multicéntrico actualmente en marcha es el programa estudio piloto para la hipertensión sistólica aislada en el anciano (SHEP-(the systolic hypertension in the elderly pilot program))(131), en él se estudia un grupo de personas de 70-79 años de edad con presión arterial sistólica igual o mayor de 160 mmHg y presión arterial diastólica igual o menor de 90 mmHg.

En este estudio se enrolaron 551 individuos con edad media de 72 años) y P.A.s. mayor de 160 mmHg y P.A.d. menor de 90 mmHg. A 443 pacientes se les trató con 25 mgr de Clortalidona (sumándose un segundo fármaco si era preciso) y a 108 sujetos se les administró un placebo. Los tratados activamente y con placebo tuvieron un porcentaje de supervivencia del 70 y 60 % respectivamente. Entre las personas tratadas, 110.9 por 1000 participantes por año experimentaron algún tipo de complicación, mientras que entre los que tomaban placebo fue del 139,7 (132).

Del análisis de tales estudios se deduce, en términos generales, que el tratamiento clásico antihipertensivo en el anciano, reduce mucho más la morbimortalidad cerebrovascular que la coronaria y afecta poco o nada a la mortalidad total, y la incógnita que se plantea es lo que puede suceder en los próximos años con nuevos fármacos.

Para varios autores (133), el suficiente alto riesgo de A.C.V.A., justifica una de las indicaciones más claras de tratamiento antihipertensivo.

Por ahora permanecen abiertas una serie de cuestiones, tales como el eventual beneficio que pueda obtenerse en los ancianos hipertensos de más de 80 años. En este sentido actualmente se está llevando a cabo en Suecia "STOP Hypertension" que podrá dar respuesta a este interrogante en el futuro.

5.2.) Riesgo del Tratamiento Antihipertensivo en Geriátría:

La meta de todo tratamiento es que el beneficio del mismo sea superior a los efectos adversos de la terapéutica empleada. La elección de un tratamiento debe valorar eficacia con un mínimo de efectos secundarios.

Contrariamente a los diversos trabajos que valoran positivamente la respuesta antihipertensiva en reducir la patología cardiovascular, en los últimos años han aparecido otras publicaciones discordantes, especialmente en lo referente a la patología cardíaca isquémica.

CRUICKSHANK (134) hace un análisis retrospectivo de 902 pacientes tratados durante 10 años, bien con atenolol solo o bien asociado a otros fármacos. Durante el periodo de estudio murieron 40 pacientes por enfermedad coronaria y 21 por ictus. Al relacionar dicha mortalidad con la cifra de P.A.d. alcanzada con el tratamiento se observó que la mortalidad más baja por cardiopatía isquémica sucedía con P.A.d. de 85-90 mmHg y tanto las P.A. diastólicas más altas como las más bajas presentaban una mayor mortalidad. La representación gráfica de este hecho tiene forma de "J". Con tal denominación ha pasado a la literatura.

En el estudio de HAPPHY Trial (135) se estudiaba varones con H.T.A. ligera a moderada, que eran asignados aleatoriamente 3.272 a tomar un diurético y 3.297 a tomar un bloqueante betaselectivo. En una comunicación preliminar los resultados corroboraron un incremento de mortalidad coronaria en el grupo de pacientes cuya P.A.d. se redujo a menos de 90 mmHg, a pesar de haberse excluido previamente a los pacientes que presentaban evidencia de cardiopatía isquémica. Esto puede ser particularmente importante en pacientes con una estenosis aterosclerótica crítica de una arteria vital.

Al igual que ha ocurrido en el caso de tratamiento antihipertensivo del adulto, en el anciano hipertenso también ha sido descrito la denominada curva en "J" o "U" que expresa la progresiva disminución del beneficio de la terapéutica antihipertensiva a medida que se logra una mayor reducción de las cifras tensionales. Tanto en el estudio Europeo (136) como en el de COOPE (137) se han encontrado un incremento del riesgo cardiovascular, muy especialmente coronario, cuando la P.A. sistólica desciende más allá de 160-150 mmHg con el tratamiento y la diastólica por debajo de 90 mmHg. Sin embargo en estos mismos estudios se evidencia una curva "U" entre la mortalidad y P.A. sistólica en el grupo placebo, indicando que este hecho no es inducido por el tratamiento antihipertensivo.

Obviamente, el tratamiento antihipertensivo no prolonga indefinidamente la vida. El paciente anciano es vulnerable a numerosas condiciones potencialmente mortales. El tratamiento de la hipertensión arterial cumple en parte con lo que se espera de él; reducir la incidencia de la patología cerebrovascular (138).

5.3.) Cuando Iniciar el Tratamiento antihipertensivo en el Anciano:

En el planteamiento de cuando tratar la hipertensión arterial en la población anciana, es necesario tener presente una serie de puntos, especialmente en las derivadas de las propias características y peculiaridades de la patogenia de la H.T.A en el sujeto de edad y de la patofisiología que conlleva la propia edad. La meta deberá ir encaminada a evitar las posibles consecuencias de esa hipertensión sobre los órganos diana sin producir un decremento de la funcionalidad de los mismos. El objetivo de una terapéutica antihipertensiva racional es reducir la presión arterial corrigiendo los disturbios pato-

fisiológicos previniendo el daño que origina en los órganos diana (139).

Actualmente no existe un criterio unánime acerca de cuando iniciar el tratamiento antihipertensivo en el anciano. Algunos autores han recomendado unos criterios para el inicio de tratamiento antihipertensivo en función de las cifras de presión arterial y de la edad del sujeto. O'MALLEY (140) considera que en ancianos, el tratamiento debe iniciarse cuando la P.A. diastólica se sitúa por encima de 100 mmHg y la P.A. sistólica mayor de 180 mmHg o ante la presencia de complicaciones. BARLOW (141) por otro lado considera que debe instaurarse el tratamiento si la P.A. es de 160/100 mmHg en enfermos de 60-69 años aumentando a 170/110 mmHg en personas de 70-79 años, y de 180/115 mmHg de 80 años en adelante.

Las indicaciones de tratamiento establecidas por AMERY y cols. (142), no se basan exclusivamente en relación a las cifras de presión arterial, según estos autores debería iniciarse éste, ante la presencia de complicaciones y cuando existan síntomas asociados a H.T.A. como cefalea, disnea y angor, o bien una P.A. diastólica mayor de 109 mmHg. Además se debería prescribir fármacos hipotensores si la P.A. diastólica es igual o mayor de 100 mmHg durante un periodo de tres meses, o si es igual o mayor de 95 mmHg durante un periodo de vigilancia de seis meses.

Según la O.M.S (143), los pacientes mayores de 70 años en buen estado de salud, deberían ser manejados terapéuticamente igual que los adultos de menor edad; con estado general afectado o con enfermedades severas solo deberían ser tratados con P.A.d. de 110 mmHg. La presencia de retinopatía hipertensiva con exudados o hemorragias retinianas o bien proteinuria de causa no explicada serían otras de las indicaciones para el inicio de tratamiento antihipertensivo.

Es evidente que los pacientes con una hipertensión severa con P.A.d. mayor de 119 mmHg, o que presentan una clara repercusión orgánica, deben ser tratados en relación al beneficio que pueda derivarse de esta actitud. Sin embargo es difícil dar respuestas tan categóricas cuando se mueven en el intervalo de H.T.A. leve-moderada, con P.A.d. entre 90-118 mmHg, sin repercusión y sin síntomas atribuibles a ella.

En relación a la H.T.A. sistólica aislada, tampoco existen criterios definidos en cuanto a iniciar el tratamiento, en base a la falta de datos concluyentes sobre el beneficio que pueda tener sobre la morbimortalidad. Por

otro lado se valora el posible riesgo de hipotensión diastólica que pudiera aparecer tras el tratamiento, algunos trabajos apuntan las cifras de P.A. sistólica igual o superior a 180 mmHg, para iniciar actitud terapéutica, o bien una P.A.s. igual o mayor de 160 mmHg si se asocia con una insuficiencia cardíaca, angina pectoris o accidente cerebrovascular transitorio (142).

Algunos investigadores consideran que los datos actuales proporcionados por los estudios epidemiológicos suministran una base para iniciar el tratamiento antihipertensivo en pacientes con P.A. sistólica superior a 160 mmHg (27)(144).

Los criterios para decidir la instauración de tratamiento hipotensor en los pacientes geriátricos deben ser flexibles. Aunque la edad debe tenerse en cuenta, éste no debe ser el factor determinante ni exclusivo. Por otro lado, en lugar de fijar un nivel arbitrario de presión arterial en el que se debe comenzar el tratamiento, conviene considerar que la necesidad de intervención aumenta gradualmente con la elevación de la presión arterial.

5.4.) Medidas no farmacológicas en el tratamiento de la H.T.A. en el paciente anciano.

Las medidas higienico-dietéticas son singularmente importantes independientemente que vaya asociado a fármacos hipotensores. Estas normas pueden ser suficientes para el control de una H.T.A. leve, evitándose la utilización de fármacos que con frecuencia no despreciable puedan provocar efectos secundarios (145). Dichas reglas de forma global son las mismas que para los adultos, pero deben hacerse algunas puntualizaciones específicas para el anciano hipertenso.

Las medidas no farmacológicas incluyen, pérdida de peso, restricción sódica, disminución en la ingesta de alcohol, ejercicio aeróbico y técnicas de relajación (145). Todas ellas pueden ser útiles, particularmente en elevaciones borderline de la presión arterial (25)(26) (146). Desafortunadamente, los estudios que valoran la eficacia de estas medidas se han realizado en pacientes jóvenes o de mediana edad.

La relación sobrepeso-H.T.A. es un hecho incuestionable demostrado en la mayoría de los estudios epidemiológicos aunque ésta parece ser más acusada en el adulto. Se acepta que la reducción de peso a través de la realización de una dieta hipocalórica es una de las medidas a realizar (147). La reducción de peso produce una disminución de la presión arterial, independientemente de que la dieta hipocalórica se acompañe o no de restricción de sal (148).

Esta asociación entre obesidad e hipertensión arterial puede estar motivada por la presencia en este grupo de pacientes de anomalías de las hormonas vasoactivas, como el aumento de la actividad de renina plasmática, aldosterona plasmática y actividad simpática, y que estas anomalías se corrigen con la dieta hipocalórica y pérdida de peso (149).

No obstante la observancia de este tipo de dietas suele ser difícil en un individuo con hábitos de vida muy arraigados y en especial en la población anciana (150). Dietéticamente debe recomendarse la ingesta de verduras y frutas frescas para aumentar el aporte de potasio. El uso de fibras vegetales podría tener un cierto interés en la población anciana puesto que ayuda a combatir el estreñimiento tan frecuente en estos pacientes.

La disminución de la ingesta de sal es tradicionalmente aceptada como útil en el tratamiento de la H.T.A. aunque también en este punto existe discordancia. Algunos estudios interpoblaciones demuestran una relación directa entre la ingesta de sodio y el eventual desarrollo de hipertensión arterial con la edad. Sin embargo otros, no evidencian esta relación aunque ello pueda ser debido en parte por utilizar la natriuresis en 24 horas como indicador de la ingesta sódica (151).

Por otro lado la relación entre sal y H.T.A. se ha basado en la eficacia del tratamiento diurético al favorecer la natriuresis ; en el aumento de la presión arterial con la mayor ingesta de sodio en las personas sensibles; en los estudios epidemiológicos realizados en sociedades no industrializadas en los que aparece una mayor prevalencia de H.T.A. cuando la ingesta de sodio aumenta. En este sentido MEYERS y MORGAN (152) han comunicado que los pacientes ancianos hipertensos presentan una mayor respuesta a la restricción de sodio.

En otros estudios, por el contrario no han evidenciado una relación dosis-respuesta en el grado de restricción sódica (153). Las dietas con un alto contenido

de sal actuarían como un factor favorecedor de la H.T.A. en aquellos pacientes "sal sensibles" genéticamente condicionados a padecer H.T.A.

De forma general, la mayoría de los protocolos de actuación en el hipertenso anciano recomiendan una ingesta diaria de sal que debe oscilar entre 2-3 gr.(47). Restricciones por debajo de esa cantidad podría suponer un riesgo por la tendencia en estas edades avanzadas a presentar pérdidas renales de sodio.

Estudios epidemiológicos sugieren que la deficiencia en potasio puede contribuir al aumento de la presión arterial. Según diversos trabajos experimentales el potasio tendría un efecto directo a nivel renal aumentando la natriuresis, inhibiría la liberación de renina y tendría un efecto vasodilatador directo (154). Sin embargo los estudios que valoran el efecto de la suplementación de potasio son escasos y contradictorios. Posiblemente la indicación de ingesta de suplementos de potasio se enmarque en el seno del tratamiento diurético que conlleven una kaliuresis e hipopotasemia con riesgo de arritmias severas y graves, más que como terapia antihipertensiva.

Recientes datos relacionan las dietas con escasa cantidad en calcio como un importante factor ambiental en la presencia de hipertensión arterial. Estudios clínicos con control placebo muestran una reducción de la presión arterial media de pocos mmHg en los pacientes hipertensos con suplementos orales de calcio (155). Aunque en otros trabajos este efecto no ha podido demostrarse (156), posiblemente un subgrupo de hipertensos respondan favorablemente a los suplementos de calcio oral.

Los suplementos de magnesio en la dieta como efecto hipotensor aunque reseñado en alguna publicación (154) actualmente no existe el suficiente número de datos que permita sacar conclusiones definitivas.

Por otro lado existen datos de estudios en donde se incluyen sujetos ancianos, que sugieren que una actividad física regular se asocia a menor incidencia de enfermedades cardiovasculares (157) con aumento de la expectativa de vida (158). En los pacientes hipertensos la realización de un ejercicio isotónico moderado y progresivo favorece la reducción y mejor control de la presión arterial (159). A su vez actuaría favorablemente en mejorar la sensibilidad periférica a la insulina en los pacientes ancianos (160).

Sin embargo, aunque las medidas higienico-dietéticas pueden controlar la hipertensión arterial, en los ancianos debe procederse con suma cautela con objeto de no alterar innecesariamente los hábitos de vida (161).

5.5.) Tratamiento farmacológico de la H.T.A. en el anciano.

El fármaco antihipertensivo ideal en el paciente anciano (139) es el que reduce las resistencias periféricas y mantiene o mejora el flujo de sangre a los distintos órganos vitales como el cerebro, riñón y corazón. Es igualmente importante tratar de preservar o revertir cambios estructurales y funcionales causada por una hiperpresión mantenida en el tiempo como la hipertrofia del corazón y de las arterias.

Hasta ahora la mayoría de los estudios centran su atención en la respuesta clínica de la terapéutica hipotensora sin valorar el impacto tanto cuantitativo como cualitativo que esa medicación tiene en las funciones cognitivas, emocionales y físicas (162). De ahí que se deba elegir en cada caso el fármaco que menos afecte la calidad de vida de por si alterada en el sujeto anciano.

La pluripatología que habitualmente se asocia a la H.T.A. en el anciano motiva la polifarmacia. Los ancianos son responsables de más del 50 % del consumo de fármacos. No puede caerse en la tentación de tratar todas las enfermedades simultáneamente y hay que establecer una serie de prioridades terapéuticas de ahí que los esquemas de tratamiento deben ser sencillos restringiendo el número de fármacos y el número de tomas. Si a esto se suma los frecuentes problemas de memoria, confusión mental, depresión y defectos visuales o auditivos en la población anciana, se comprende que los fármacos antihipertensivos, deben valorarse en monoterapia y monodosis para garantizar el cumplimiento terapéutico a largo plazo (163).

Las diversas características fisiopatológicas en el sujeto anciano pueden afectar en la respuesta terapéutica y en la presencia de efectos secundarios. En los sujetos ancianos tanto los factores farmacocinéticos (164), como los farmacodinámicos (165), están comúnmente implicados en la eficacia terapéutica y en la presencia de efectos secundarios. En los sujetos de edad se evidencia una reducción del metabolismo hepático y un deterioro del funcionalismo renal que puede disminuir la

eliminación de algunos fármacos antihipertensivos y potenciar sus efectos. Ello obliga a una menor dosis para así reducir su potencial toxicidad.

A la incuestionable relevancia de la hemodinámica cardiaca en la practica clínica, debe tenerse presente la incompetencia de los barorreceptores en el anciano (42). Consecuentemente un descenso brusco de la presión arterial no es contrabalanceada por una taquicardia y vasoconstricción con el desarrollo potencial de una hipotensión ortostática.

Con todos los condicionantes comentados el tratamiento farmacológico de la hipertensión del anciano no difiere sustancialmente de la del adulto, pudiendo utilizarse, en general, los mismos fármacos siempre y cuando se tengan en cuenta sus contraindicaciones y efectos adversos, así como la limitación de dosis en función del grado de insuficiencia renal y la posible interferencia con otros medicamentos.

El criterio esencial para un tratamiento ideal escalonado debe tener las siguientes características (166): debe ser efectivo como monoterapia; debe ser barata; debe tener larga duración por lo que su adhesión es más cómodamente llevada a cabo; debe ser fácilmente dosificable; debe tener un perfil de efectos secundarios mínimo y, por último, debe ser seguro e inocuo.

La vigencia del esquema escalonado propuesto por el comité de expertos de la O.M.S. en 1.978 para el tratamiento de la H.T.A. continua siendo útil con las nuevas matizaciones propuestas en la ultima reunión del Comité Conjunto Nacional para la detección, evaluación y tratamiento de la presión arterial elevada en 1.988 (25) y de la W.H.O. en 1.989 (167).

En líneas generales se introducen algunas modificaciones que afectan básicamente a las propuestas de no incremento de dosis del fármaco antihipertensivo en caso de no obtener respuesta con la dosis inicial para evitar un nivel tóxico. Actualmente se prefiere la sustitución o la asociación con otro fármaco que potencie el efecto. También se ha variado la rigidez en el uso de los fármacos clásicos de primer escalón (diuréticos y betabloqueantes) con introducción en este primer escalón de dos nuevos grupos farmacológicos: Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y los antagonistas del calcio.

Además dada la gran posibilidad de elección disponible actualmente, es aconsejable proceder a una individualización del tratamiento antihipertensivo, más en el caso del anciano. La postura generalizada en el anciano hipertenso es realizar un tratamiento a medida, en función básicamente de patologías asociadas y demás condicionantes enumerados anteriormente. El problema no está en la efectividad sino en la tolerancia, efectos secundarios y facilidad de cumplimiento.

Actualmente hay que admitir que existen cuatro grupos de fármacos entre los cuales, en la inmensa mayoría de los casos, deberíamos elegir en el tratamiento antihipertensivo inicial del anciano. El uso de drogas que actúan como inhibidores adrenérgicos centrales y periféricos no están inicialmente indicados en la tercera edad por el riesgo de efectos secundarios en el sistema nervioso central y la susceptibilidad de la población geriátrica a la hipotensión ortostática (68)(150)(168).

DIURETICOS:

Los más ampliamente utilizados son las tiazidas (clortalidona, hidroclorotiazida) bien solos o asociados a otros diuréticos ahorradores de potasio (amilorida, triamterena). Su eficacia viene avalada por los resultados de amplios estudios realizados en la población hipertensa anciana (128)(129)(131).

Su efecto hipotensor parece debido inicialmente a una disminución de volumen plasmático, pero posteriormente se observa un descenso de las resistencias vasculares periféricas (169).

Los efectos adversos son variables, destacando el deterioro de la función renal, hiperuricemia, hipomagnesemia, hipopotasemia con riesgo de arritmias, intolerancia a la glucosa e hiperlipidemia (170).

Sin embargo recientes estudios indican que los diuréticos tiazídicos a dosis bajas mantienen su efectividad en la mayoría de los pacientes con importante reducción de los efectos indeseables (170)(171). Su bajo coste, y la posibilidad de administrarlo en monodosis los mantiene como uno de los fármacos de primera elección en el tratamiento de la hipertensión en el anciano (171).

BETABLOQUEANTES:

Son fármacos utilizados con frecuencia en el tratamiento de la H.T.A. en el anciano, al ser en general bien tolerados. Sin embargo cuando son empleados en monoterapia parecen menos efectivos en reducir la presión arterial en el hipertenso anciano que en el joven (172). Esta menor eficacia puede ser debido a la menor sensibilidad en la respuesta de los beta-receptores con la edad y a una menor actividad de renina plasmática (173).

Su poder hipotensor se basa en un descenso del volumen de eyección, una reducción de la actividad de renina plasmática y un posible efecto central a nivel de los receptores presinápticos (139).

La incidencia de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y lipídico similar a la reseñada con las tiazidas junto a la presencia de efectos secundarios a su utilización son importantes como la bradicardia, bloqueo aurículo ventricular, isquemia periférica, broncoconstricción etc., hace que este grupo de fármacos no sean los ideales en el tratamiento antihipertensivo en el anciano (173).

ANTAGONISTAS DEL CALCIO:

Constituyen un grupo de vasodilatadores arteriovenosos que primariamente se utilizaron como antiarrítmicos y antianginos (Verapamil, Diltiacen, Nifedipina) y posteriormente como terapéutica antihipertensiva por su buen comportamiento en reducir la presión arterial.

Ejercen su efecto hipotensor al disminuir las resistencias vasculares periféricas, ya que actúan como vasodilatador arterial al inhibir la entrada de calcio a través de los canales lentos en las células musculares lisas de los vasos y consiguientemente disminuyendo los niveles de calcio libres intracitoplasmático. También impiden la liberación de calcio de sus depósitos intracelulares y facilita la salida de calcio de la célula (174)(175)(176).

Como consecuencia de su poder vasodilatador, los efectos secundarios que se describen son cefalea, enrojecimiento facial, edemas maleolares sin retención hídrica. Suelen presentarse en los primeros días de tratamiento para posteriormente ir desapareciendo, no impidiendo su tolerancia clínica (177).

Con la introducción de formulaciones retardadas se ha dado un gran paso para superar el inconveniente que presentaba la necesidad de administración en varias dosis y que dificultaba su adhesión al tratamiento. En este grupo se encuentra la Nitrendipina (178), derivado dihidropiridínico, con alto grado de selectividad por la fibra muscular lisa vascular sin alterar la conducción nodal o atrioventricular. Dadas sus características farmacocinéticas permite su administración en una o dos dosis, permitiendo una mejor compliance al tratamiento.

La buena tolerancia clínica, la ausencia de efectos metabólicos, contraindicaciones y su beneficioso efecto hemodinámico, les sitúa como fármacos de primera elección en la terapia antihipertensiva del paciente de edad avanzada (179).

INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE LA ANGIOTENSINA (I.E.C.A.):

Actúan inhibiendo competitivamente con la enzima de conversión que acciona el paso de angiotensina I a angiotensina II. Este bloqueo origina una reducción de la tasa de angiotensina II y aldosterona. Hemodinámicamente se evidencia un aumento del flujo plasmático renal, del gasto y volumen de eyección cardíaca junto con una disminución de la pre y postcarga. A nivel renal aumenta el filtrado glomerular inhibiendo la excreción de potasio sin retención de sodio (180).

Teóricamente los I.E.C.A. deben ser menos eficaces en los hipertensos ancianos con niveles de renina bajos. Sin embargo algunos I.E.C.A. (Captopril) pueden también inhibir la cininasa II e incrementar el nivel de bradikininas y facilitando la síntesis de prostaglandinas con poder vasodilatador (181). Este efecto puede en parte justificar el poder de reducir la presión arterial en los hipertensos ancianos (180)(181).

Por otra parte, a diferencia de muchos vasodilatadores arterioloares, el captopril no produce taquicardia refleja ni parece alterar la sensibilidad barorrefleja (182).

Metabólicamente presentan la ventaja de no producir hiperuricemia, alterar las lipoproteínas ni modificar el metabolismo de la glucosa (181). En el momento presente con la reducción de las dosis empleadas y más si el paciente es anciano, los efectos secundarios ini-

cialmente descritos (183) (neutropenia, síndrome nefrótico, rash etc.) prácticamente han desaparecido (181)(184).

Valorando todos estos hechos y teniendo en cuenta la propias características del paciente anciano, los I.E.C.A. pueden indicarse en el tratamiento del anciano hipertenso (179).

En resumen, en base a las características patofisiológicas y hemodinámicas del anciano hipertenso, se emplearan fármacos antihipertensivos que primariamente reduzcan la resistencia periférica con mínimos efectos en el sistema nervioso central. Aunque el beneficio del tratamiento de la hipertensión arterial sistólica aislada hasta ahora no ha sido probada, estudios epidemiológicos y descriptivos indican que futuros estudios puedan confirmarlo. La decisión de tratar debe ser juiciosa buscando el máximo beneficio con el mínimo efecto secundario, manteniendo la calidad de vida.

OBJETIVOS

Diversos trabajos clínicos y experimentales han mostrado gran diversidad entre la población estudiada y los diferentes tipos de hipertensión arterial.

Esta disparidad también se constata en la severidad del daño sobre los órganos diana así como las lesiones vasculares a cualquier nivel dado de presión arterial.

Aunque la hipertensión arterial es un factor de riesgo tanto en la mortalidad como en la morbilidad cardiovascular, es igualmente reconocido que existe una débil relación entre el nivel de presión arterial casual y las incidencias de las complicaciones asociadas con la hipertensión arterial.

El resultado adverso de la elevación de la presión arterial, probablemente este más estrechamente relacionado con el conjunto de presiones arteriales a la que el corazón y sistema vascular se encuentra sometida. Es razonable suponer que un sujeto, cuya presión arterial aumenta hasta niveles elevados ante diferentes situaciones, tiene un peor pronóstico que aquellos con incrementos moderados.

Por otro lado, el conocimiento y valoración de todos estos hechos son de gran importancia a la hora de plantear el tratamiento antihipertensivo a seguir.

Esta discusión es especialmente controvertida en la población anciana, en donde se superponen los cambios fisiológicos evolutivos de la edad y los propios efectos de la hipertensión arterial. Estas observaciones nos ha llevado a realizar el presente trabajo y plantear los siguientes objetivos:

- 1.) Conocer las características clínicas de los dos tipos de hipertensión arterial esencial del anciano con peculiaridades propias que permite ser individualizado del resto de la población hipertensa.
- 2.) Precisar la respuesta del Eje Renina-Angiotensina/Aldosterona y si existen diferencias entre los pacientes con ambos tipos de hipertensión arterial y los sujetos normotensos.
- 3.) Determinar si existe un patrón de respuesta diferente entre ambos tipos de hipertensión y la población normotensa a la sobrecarga oral de glucosa.

4.) Identificar las modificaciones de la presión arterial y frecuencia cardiaca tanto al cambio postural como ante distintas pruebas presoras y comprobar si estos cambios son diferentes entre ambos tipos de hipertensión arterial y la población normotensa.

5.) Conocer la eficacia terapéutica a corto plazo de diferentes fármacos antihipertensivos y las posibles modificaciones bioquímicas, del funcionalismo renal y del sistema Renina-Angiotensina/Aldosterona que ocasionan.

6.) Saber si el metabolismo de la glucosa se modifica con los diferentes tratamientos antihipertensivos en ambos grupos de hipertensos.

7.) Determinar si la eficacia terapéutica de los diferentes fármacos se mantiene ante la realización de las distintas pruebas presoras.

El análisis de estos hechos nos permite profundizar en las posibles implicaciones de los diversos factores que contribuyen al desarrollo de la hipertensión arterial y la respuesta al tratamiento hipotensor en esta población anciana.

MATERIAL Y METODOS

1.) PARTES DEL ESTUDIO :

El presente estudio valora las características clínicas de un grupo de 23 pacientes mayores de 70 años con hipertensión arterial esencial en relación a 11 sujetos normotensos y la respuesta a diferentes tratamientos hipotensores pertenecientes a distintos grupos farmacológicos, durante un corto plazo de tiempo.

Dentro del estudio se evalúan:

- Posibles modificaciones bioquímicas y lipídicas.
- Comportamiento del Eje Renina-Angiotensina Aldosterona.
- Respuesta de la glucosa a insulina a la Sobrecarga Oral de Glucosa (S.O.G.).
- Comportamiento de la presión arterial y frecuencia cardiaca al Cambio Postural.
- Respuesta de la presión arterial después de la realización de distintas pruebas presoras de provocación aguda.
- Eficacia terapéutica.

2.) CRITERIOS DE INCLUSION

El presente trabajo ha sido llevado a cabo en el Hospital Geriátrico "VIRGEN DEL VALLE" de Toledo que atiende una población de personas mayores de 65 años.

Se estudia una serie de 23 pacientes mayores de 70 años con historia previa de Hipertensión Arterial según los criterios de la O.M.S (15).

Todos los pacientes tenían antecedentes previos de hipertensión arterial conocida, en más de tres mediciones realizadas con anterioridad, en tres días distintos y estando el paciente al menos quince minutos en decúbito supino.

En todos los casos se realizó una Historia Clínica, Examen Físico y Exploraciones Complementarias que comprendió:

- Recuento hemocitométrico mediante Coulter Technicon.
- Determinación de la velocidad de sedimentación globular (VSG) según método de Westergreen.
- Estudio bioquímico de sangre mediante análisis múltiple computerizado de muestras (RA 5000).
- Estudio sistemático de orina que incluía estudio microscópico de sedimento urinario y cultivo de orina.
- Eliminaciones diarias urinarias de proteínas (mediante sulfosalicílico) y de creatinina con calculo del aclaramiento de creatinina.
- Electrocardiograma.
- Radiografía de tórax y radiografía de abdomen.
- Si en algún caso, existió sospecha de causas secundarias de hipertensión arterial, se completó el estudio con la realización de pruebas hormonales así como de Ecografía renal y urografía intravenosa.

Una vez efectuado dicho estudio, no se encontró etiología conocida de la hipertensión arterial.

Igualmente se comprobó la ausencia de Patología Endocrinológica, Renal, Cardíaca, Respiratoria o Psiquiátrica, existiendo por otra parte buena calidad de vida y buen grado de colaboración.

Dependiendo de la cifras de presión arterial (P.A.), los pacientes se clasificaron en:

- Grupo con Hipertensión arterial sistólica:

Constituido por 12 pacientes (6 varones y 6 hembras) mayores de 70 años, de edad media 74.3 ± 3.4 años con presión arterial sistólica mayor de 160 mmHg y presión arterial diastólica menor de 90 mmHg.

- Grupo con hipertensión arterial sistólico-diastólica:

Constituido por 11 pacientes (4 varones y 7 hembras) mayores de 70 años, de edad media 75.3 ± 4.3 años, con presión arterial mayor de 160/95 mmHg.

Dicha población hipertensa se comparó con otro tercer grupo de 11 sujetos normotensos (5 Varones y 6 hembras) mayores de 70 años, con edad media 76.9 ± 6.7 años con presión arterial menor de 160/90 mmHg.

Una vez informado del tipo de estudio a realizar se dio consentimiento al mismo.

3.) DISEÑO DEL TRABAJO

El trabajo compara de forma randomizada, abierta cruzada diferentes regímenes terapéuticos, para lo cual trabajo se estructuró en: (Figura 1-A).

A) Fase Inicial (basal):

Durante este periodo, si algún paciente seguía tratamiento farmacológico hipotensor, se le indicaba retirar dicha medicación durante al menos 15 días, recomendando seguir una dieta hiposódica en todos los casos. Igualmente se comprobó intencionadamente la ausencia de medicamentos que pudieran alterar el metabolismo hidrocarbonado

B) Fase Activa (tratamiento):

De forma randomizada, mediante adjudicación aleatoria de números, se les asignó en uno de los tres siguientes grupos de tratamiento paralelo:

Grupo A: Hidroclorotiazida+Amiloride / Nitrendipina

Grupo B: Nitrendipina / Captopril

Grupo C: Captopril / Hidroclorotiazida+Amiloride

En el Grupo A de tratamiento participaron 8 pacientes (3 varones y 5 hembras) con edad media 74.7±4.5 años, de los cuales 4 presentaban H.T.A. sistólica y 4 H.T.A. diastólica.

En el Grupo B de tratamiento participaron 8 pacientes (4 varones y 4 hembras) con edad media 75.8±5.2 años, de los cuales 4 presentaban H.T.A. sistólica y 4 H.T.A. diastólica.

En el Grupo C de tratamiento participaron 7 pacientes (4 varones y 3 hembras) con edad media 74.3±3.8 años, de los cuales 4 presentaban H.T.A. sistólica y 3 H.T.A. diastólica.

En esta fase activa , se procedió al cruzamiento de los distintos tratamientos, de la siguiente forma:

- B.1) A cada paciente se le indicaba iniciar tratamiento con uno de los dos medicamentos del grupo asignado, manteniendose el mismo durante 4 semanas.

- B.2) Inicio de tratamiento con el medicamento alternativo del grupo adjudicado, manteniendose durante otras 4 semanas, tras 15 días de lavado del otro medicamento.

La dosis/día inicial de cada fármaco fue :

- Hidroclorotiazida = 25 mg + Amiloride = 2.5 mg
- Captopril = 25 mg.
- Nitrendipina = 10 mg

A los 15 días del inicio de cada tratamiento se les revisaba para comprobar grado de adhesión al mismo y posible presencia de efectos secundarios así como grado de control de la presión arterial.

Durante esta entrevista se doblaba la dosis inicial del medicamento si la presión arterial, después de permanecer quince minutos en decúbito, era mayor de 160/95 mmHg.

Durante todo el estudio se les indicó que mantuvieran el mismo tipo de actividad física y similar régimen dietético.

Al final del periodo basal y de cada tratamiento se realizaron los siguientes estudios:

- Estudio bioquímico en suero y en orina de 24horas .
- Respuesta del eje Renina-Angiotensina.
- Sobrecarga oral de Glucosa (S.O.G.).
- Respuesta de la presión arterial y frecuencia cardiaca al cambio postural.
- Comportamiento de la presión arterial y frecuencia cardiaca a la realización de diferentes pruebas de provocación aguda: Mental, frío, esfuerzo isométrico y esfuerzo dinámico.

4.) VALORACIONES CLINICAS :

La presión arterial (P.A.) fue registrada siguiendo las recomendaciones de la W.H.O./I.S.H. (167) para lo cual se utilizó un esfigmomanómetro de mercurio provisto de manguito de goma de dimensiones 13 x 35 cm. El manguito era inflado de forma rápida hasta 30 mmHg por encima del nivel en donde desaparecía el pulso arterial con el manguito desinflado de forma lenta a razón de 2 mmHg/s. El registro fue realizado por la misma persona y en la misma situación.

Las cifras iniciales de presión arterial fueron confirmadas en tres registros realizados sucesivamente en distintos momentos, comprobándose en ambos brazos, después de quince minutos de reposo en posición de decúbito supino.

La presión arterial se expresa en términos de P.A. sistólica (P.A.s.) y P.A. diastólica (P.A.d.), tomada esta última en el momento en el que desaparecen los sonidos del pulso arterial (fase V de Korotkoff).

La P.A. media (P.A.m.) se calculó a partir de los valores de la P.A.s. y P.A.d., según la siguiente fórmula matemática:

$$P.A.m. = (P.A.s. - P.A.d.) / 3 + P.A.d.$$

La Presión de pulso (P.P.) se obtuvo a partir de P.A.s. y de la P.A.d., según la siguiente fórmula:

$$\text{Presión de Pulso} = P.A.s. - P.A.d.$$

La frecuencia cardiaca se determinó mediante palpación del pulso arterial radial.

El grado de obesidad se determinó mediante el índice de Quetelet ó índice de masa corporal (185), según la siguiente fórmula matemática:

$$\text{Índice de Quetelet} = \text{Peso (Kg)} / \text{Altura}^2 \text{ (m)}$$

Se considera obesidad cuando el índice de Quetelet ó de masa corporal es igual o mayor de 27 (185).

5.) ESTUDIOS CLINICOS:

5.1.) RESPUESTA DEL EJE RENINA-ANGIOTENSINA ALDOSTERONA:

Después de un periodo de 1 hora de reposo en decubito supino, se extrajo la primera muestra (basal) de 10 ml de sangre en tubos previamente enfriados de poliestireno con EDTA (0.4 ml de solución EDTA al 2 %) con inmediata centrifugación a 4 Cº. Seguidamente se indicaba permanecer deambulando durante 2 horas, tras lo cual, se extraían la segunda muestra de sangre con iguales medidas. El plasma se congeló a -20º C hasta su determinación.

En los mismos tiempos se extraía sangre que se procesaba para determinación de Aldosterona.

5.2.) SOBRECARGA ORAL DE GLUCOSA: (S.O.G.):

Previamente a la realización de la S.O.G., a los pacientes se les indicó seguir en los tres días anteriores a la misma, una dieta con al menos 150 gr de hidratos de carbono.

La prueba se realizó después de un periodo de ayuno de al menos 12 horas. La primera muestra de sangre extraída se denominó basal y se procesó para glucosa e insulina. Seguidamente se les dio a beber en 4-5 minutos, 75 gr de glucosa pura, disuelta en 300 cc de agua adicionando unas gotas de limón. Con posterioridad se extrajeron muestras a los 60 y 120 minutos que se procesaron igualmente para glucosa e insulina.

Para la valoración de la curva de glucemia a la sobrecarga de glucosa, se siguieron los criterios del National Diabetes Data Group (186).

6.) ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

6.1.) Valoraciones Bioquímicas:

- Las determinaciones en suero de Urea, Creatinina, Calcio, Fósforo, Acido Úrico, Colesterol, Triglicéridos, Proteínas totales y Albúmina han sido realizados mediante técnicas habituales de laboratorio, (autoanalizador) expresándose éstos en mg/dl

- La determinación de Sodio y Potasio fue realizado por fotometría de llama, expresándose en mEq/l.

- La determinación del bicarbonato plasmático fue realizada por gasometría. El bicarbonato sérico en los equipos gasométricos se halla de forma indirecta por la aplicación de la ecuación de Henderson-Hasselbach, expresándose en mmol/l.

- La determinación de Magnesio se realizó mediante espectrofotometría de absorción atómica, expresándose en mg/dl. (valores normales 1,9 - 2,5 mg/dl).

- Las eliminaciones urinarias diarias de Sodio, Potasio, Calcio, Fósforo, Acido Úrico y Creatinina han sido realizados con iguales técnicas, expresándose el valor iónico en mEq/24 horas, y el resto de los parámetros en mg/24h.

- La glucosa plasmática fue determinada por el método de glucosa oxidada, expresada en mg/dl.

- La determinación del HDL-Colesterol se realizó mediante técnica de precipitación enzimática (riesgo estándar Hombres 35-55 mg/dl, Mujeres 45-65 mg/dl).

- La determinación del LDL-Colesterol se realizó mediante la siguiente fórmula matemática (187):

$$\text{LDL-Colt.} = \text{Col.T.} - [(\text{HDL-Col.}) + (\text{Triglicéridos} / 5)]$$

- La insulina plasmática fue medida mediante técnica de radioinmunoensayo. (188) (cifras normales basales 5-25 mcU/ml).

- El valor de la Actividad de Renina Plasmática se midió por RIA según la técnica de Haber y cols (189). La Actividad de Renina se expresa en ng/ml/h.

- La determinación de la Aldosterona se realizó por el método de Sancho y Haber (190). El valor se expresa en pg/ml.

6.2.) Otras Valoraciones:

- En el estudio electrocardiográfico, se valoró especialmente la presencia de hipertrofia ventricular izquierda (191).

- La existencia de cardiomegalia se valoró, mediante la realización de Radiología torácica (posición postero-anterior y en inspiración), cuando el índice cardiorácico era mayor de 0,5.

7.) PRUEBAS DE PROVOCACION :

7.1.) COMPORTAMIENTO DE LA PRESION ARTERIAL Y FRECUENCIA CARDIACA AL CAMBIO POSTURAL:

Dicho estudio se realizó determinando la presión arterial sistólica, la presión arterial diastólica y frecuencia cardiaca tras permanecer 60 minutos en decúbito supino y posteriormente 1 minuto en bipedestación.

7.2.) RESPUESTA CLINICA DE LA PRESION ARTERIAL Y FRECUENCIA CARDIACA A LA REALIZACION DE PRUEBAS PRESORAS:

la realización de las diferentes pruebas se determinó según los siguientes ejercicios: (Figura 1-B)

7.2.a.) Test Mental (Prueba Aritmética):

La respuesta al ejercicio mental (192) comprendía una explicación previa, un periodo de tranquilidad y posteriormente la sustracción seriada de 7 a partir de la cifra de 100, pidiendosele al paciente que operase con la mayor rapidez posible. No se trató de molestar o frustrar a los pacientes. Se registró la P.A.sistólica, P.A. diastólica y F.cardiaca cada minuto, durante 5 minutos, tras realizar, en el primer minuto y durante 1 minuto, el test mental.

7.2.b.) Prueba del Frío:

La respuesta al test del frio (193) se determinó valorando los cambios de la P.A.sistólica, P.A.diastólica y F.cardiaca cada minuto, durante 5 minutos, tras introducir la mano derecha hasta la muñeca en un recipiente con agua helada (0-4°C) durante 1 minuto, en el primer minuto.

7.2.c.) Esfuerzo Isométrico :

El enfermo era sentado confortablemente junto a la mesa con el brazo derecho descansando en la mesa con la muñeca en pronación y la articulación del codo flexionado aproximadamente 90º grados. Para el esfuerzo isométrico se utilizó un manguito de presión conectado a un esfigmomanómetro (194). Una presión inicial de manguito de 20 mmHg indicaba la resistencia contra la que el sujeto podía comprimir y permitía cuantificar el ejercicio isométrico. La contracción voluntaria máxima era determinada mediante la realización de tres pruebas. La respuesta al ejercicio isométrico se determinó valorando los cambios de la P.A.sistólica, P.A.diastólica y F.cardiaca cada minuto, durante 5 minutos, tras mantener una contracción voluntaria máxima durante 1 minuto, en el primer minuto. Al paciente se le instruía cuidadosamente para evitar cerrar la glotis y realizar una maniobra de Valsalva.

7.2.d.) Esfuerzo Dinámico:

La respuesta al esfuerzo físico se determinó valorando los cambios de la P.A.sistólica, P.A.diastólica y F. cardiaca en situación basal (preesfuerzo) y tras subir y bajar de forma continuada y en el menor tiempo posible 21 escalones de 18 cm de altura (pendiente calculada del 50 %). (prueba de los escalones modificada). Dicho esfuerzo fue suficiente para aumentar la frecuencia cardiaca de 30 a 35 latidos/minuto con respecto a la fase basal y alcanzar aproximadamente el 70 % de la frecuencia submáxima según edad y grado de entrenamiento (195).

Las diferentes pruebas presoras fueron realizadas por la misma persona de forma consecutiva, después de un periodo de reposo entre ellas y en el mismo orden anteriormente descrito.

El trabajo se llevó a cabo en régimen ambulatorio, habiendo realizado la última comida la noche anterior, requiriendo su presencia en el hospital una hora antes de la realización del estudio (8 horas de la mañana).

8.) ANALISIS ESTADISTICO:

Los resultados se han expresado, utilizando la media aritmética como parámetro de centralización y desviación típica como parámetro de dispersión.

Como test paramétrico de comparación de dos muestras se ha seguido el método de estimación por intervalos para la diferencia de medias (distribución "t" de student para muestras independientes y para muestras pareadas).

En la comparación de más de dos muestras se ha realizado el análisis de la Varianza (ANOVA), que compara por medio de sus dispersiones los valores obtenidos en las diferentes muestras. Se ha seleccionado la técnica de Scheffé ya que es válida para el caso de que las K muestras no tengan el mismo tamaño, y esta concebida para todo tipo de contrastes, con incluso combinaciones lineales de media. En ella se obtiene un valor de F experimental que se compara con el teórico para determinar el nivel de significación.

Los cálculos de coeficiente de Correlación (r) se ha utilizado en los estudios comparativos de dos muestras.

El estudio estadístico ha sido realizado con el programa SIGMA para Ordenador IBM PC. Se utilizó la base de datos del programa para la introducción de los diferentes resultados y posteriormente se aplicó el paquete estadístico.

RESULTADOS

A.) ESTUDIO BASAL :

A.1.) CARACTERISTICAS CLINICAS

En el presente trabajo se estudia una serie de 23 pacientes mayores de 70 años con hipertensión arterial esencial leve o ligera (25)(26) en estadio I-II de la O.M.S. una vez realizadas las exploraciones ya indicadas en el material y métodos.

A.1.1.) Características Epidemiológicas:

En la Tabla 1 se muestran las características epidemiológicas de los diferentes grupos estudiados, valorandose la edad, sexo, índice de masa corporal, frecuencia cardiaca y los diferentes parámetros de la presión arterial.

- Edad: La edad fue similar en los dos grupos con H.T.A (74.3±3.3 años en el grupo con H.T.A. sistólica y 75.3±4.3 años en el grupo con H.T.A.sistólica-diastólica) siendo discretamente superior en el grupo control normotensa (76.8±6 años) aunque sin significación estadística.

- Sexo: En el grupo con H.T.A sistólico-diastólica predominaban las mujeres (63.6%) al contrario que en el grupo 3 normotensa que predominaban los hombres (63.6%). En el grupo con H.T.A.sistólica existía igual proporción en ambos sexos

- Presión Arterial: Como cabría de esperar y en base a los criterios de selección se evidencia diferencias significativas ($p < 0.01$) de la P.A.sistólica al comparar el grupo control normotenso con los otros dos grupos hipertensos y sin diferencias entre ellos. Por igual motivo también se encontró una diferencia significativa en la P.A.diastólica ($p < 0.01$ normotensos vs H.T.A sistólico-diastólica y $p < 0.05$ normotensos vs H.T.A. sistólicos).

Los niveles de P.A.sistólica más elevados correspondieron al grupo de pacientes con hipertensión arterial sistólica (185.1±18mmHg.). La Presión arterial media (P.A.media) fue claramente más elevada con diferencia significativa ($p < 0.01$) en los dos grupos con hipertensión

(121.1±5.4 mmHg para el grupo con H.T.A.sistólica y 129.3±5.7 mmHg para el grupo con H.T.A.sistólico-diastólica) con respecto al grupo normotenso (101±7.3 mmHg).

Pulso de Presión: El pulso de presión (P.P.) fue más elevado en ambos grupos de hipertensos con una significación del $p < 0.01$ en los pacientes con H.T.A.sistólica (96.1±21 mmHg) respecto a los normotensos (58.8±13 mmHg.). Por otro lado, también se objetivó una elevación con nivel estadístico ($p < 0.05$) en los pacientes con H.T.A. sistólica respecto a los pacientes con H.T.A. sistólico-diastólica (76.5±15 mmHg).

- Frecuencia Cardíaca: La frecuencia cardíaca fue similar entre los distintos grupos, aunque en los sujetos normotensos fue discretamente mayor, por otro lado sin significación estadística.

- Índice de Quetelet o índice de masa corporal (I.M.C.): El I. de masa corporal fue menor en los pacientes normotensos (22.6±6.8) con respecto a ambos grupos de hipertensos (26.2±10.4 para los hipertensos sistólicos y 25.9±9.3 para los hipertensos sistólico-diastólicos). Las diferencias no presentaron significación estadística.

A.1.2.) Alteraciones Electrocardiográficas:

La presencia de hipertrofia ventricular izquierda (H.V.I.), se evidenció en 2 pacientes (16.6 %) del grupo con H.T.A sistólico- diastólico y sólo 1 caso (9.03 %) en el grupo con H.T.A.sistólico. En el grupo control no se encontró ningún caso con signos de H.V.I.

A.1.3.) Hallazgos Radiológicos:

La existencia de cardiomegalia se observó en los tres grupos estudiados aunque con distinta proporción: 4/11 (36.3 %) en los normotensos, 6/12 (50 %) en el grupo con H.T.A.sistólico-diastólica y en 6/11 (54.5 %) en los pacientes con H.T.A.sistólica.

A.1.4.) Estudio Bioquímico:

Los datos bioquímicos en suero (Tabla 2) de los tres grupos estudiados mostraron escasas diferencias entre ellos. En los pacientes con H.T.A. sistólica se evidenció unos niveles discretamente más elevados, aunque sin diferencia significativa, de urea y creatinina con respecto al grupo con H.T.A. sistólico-diastólica y al grupo normotenso. Las cifras de ácido úrico en los pacientes con hipertensión sistólica se encontraron más elevadas (5.92 ± 2.04 mg/dl) en relación a los otros dos grupos estudiados. Los valores de sodio, potasio, calcio, fósforo y magnesio así como de proteínas totales y albúmina presentaron pequeñas diferencias entre los diferentes grupos sin significación estadística.

En los valores bioquímicos de los parámetros analizados del metabolismo lipídico y glucosa (Tabla 3), no se encontraron diferencias significativas entre los sujetos hipertensos y normotensos

Los valores analíticos en orina de 24 horas (Tabla 4), de forma global, no mostraron alteraciones significativas tanto en los sujetos normotensos como en ambos grupos de hipertensos mayores de 70 años estudiados a excepción de una mayor eliminación de potasio en el grupo de los hipertensos (58.03 ± 16.5 mEq/24h en el grupo con H.T.A. sistólica y 57.90 ± 18 mEq/24h) en relación al grupo control (42.5 ± 15 mEq/24h). La eliminación de sodio fue discretamente superior en ambos grupos hipertensos (114.7 ± 41.9 mEq/24h. en los sistólicos y 93.26 ± 37 mEq/24h. en los sistólicos-diastólicos) respecto a los pacientes normotensos (76.21 ± 42.8 mEq/24h.) aunque sin significación estadística. El aclaramiento de creatinina fue inferior en la población hipertensa en relación a la normotensa aunque sin diferencias significativas entre los diferentes grupos analizados.

A.2.) COMPORTAMIENTO DEL EJE RENINA-ANGIOTENSINA ALDOSTERONA

El valor de la actividad de renina plasmática (A.R.P.) (Tabla 5 y Figura 2 A) en reposo, en el grupo normotenso fue mayor (1.56 ± 0.9 ng/ml/h) en relación al grupo con H.T.A. sistólico-diastólica (0.4 ± 0.29 ng/ml/h) con un nivel significativo ($p < 0.05$) y al grupo con H.T.A. sistólica (1.24 ± 1.54 ng/ml/h), en este caso sin

significación estadística probablemente debido a la gran dispersión existente. Con la bipedestación y deambulaci6n se comprob6 elevaci6n de las cifras de A.R.P. en los tres grupos estudiados con diferente grado de respuesta; en el grupo control se elev6 a 5.01 ± 2.2 ng/ml/h ($p < 0.01$), en los hipertensos sist6licos a 2.66 ± 2.6 ng/ml/h ($p < 0.05$) y en los hipertensos sist6lico-diast6licos dicha elevaci6n (0.91 ± 1.39 ng/ml/h) no fue significativa, presentando una gran dispersi6n.

En el grupo de pacientes con H.T.A. sist6lico-diast6lica se pudo comprobar una correlaci6n inversa ($r = -0.84$) entre los niveles de A.R.P. basales y natriuresis ($p < 0.05$), hecho no observado en los otros dos grupos.

La aldosterona plasmática basal (Tabla 5 y Figura 2 B) fue menor en los sujetos normotensos en relaci6n con ambos grupos de hipertensos aunque sin significaci6n estadística. En reposo los niveles de aldosterona no se correlacionaron con los niveles de A.R.P. entre los tres grupos estudiados. Con la bipedestaci6n y deambulaci6n, en los diferentes grupos estudiados se observ6 una elevaci6n de los valores de Aldosterona plasmática, con significaci6n ($p < 0.05$) en el grupo control (114 ± 82.4 pg/ml) e hipertensos sist6licos (136.4 ± 74.1 pg/ml.). En esta situaci6n se evidenci6 una correlaci6n ($p < 0.05$) entre los niveles de A.R.P. y aldosterona en los pacientes hipertensos ($r = +0.69$ en los hipertensos sist6licos y $r = +0.94$ en los hipertensos sist6lico-diast6licos).

A.3.) RESPUESTA A LA SOBRECARGA ORAL DE GLUCOSA:

El comportamiento de la glucosa a la sobrecarga oral de 75 gr. glucosa (S.O.G.) (Tabla 6 y Figura 3 A) evidenci6 una respuesta an6mala ante la presencia de cifras de glucosa mayores de 200 mg/dl a los 60 minutos en ambos grupos hipertensos con una elevaci6n significativa estadística ($p < 0.05$) en los hipertensos sist6licos (249.2 ± 69 mg/dl) con respecto al grupo normotenso (186.7 ± 19 mg/ml). Los valores de glucemia a los 120 minutos igualmente fueron m6s elevados en los pacientes con H.T.A. sist6lica (187.8 ± 59 mg/ml) que en los normotensos (169.6 ± 46.9 mg/ml) e hipertensos sist6lico-diast6licos (150.4 ± 17 mg/ml) sin significaci6n estadística entre ellos. Dichas alteraciones traducen la presencia de una intolerancia hidrocarbonada en ambos grupos con H.T.A.

La respuesta insulínica (Tabla 6 y Figura 3 B) al igual que la relación glucosa/insulina a la S.O.G fue más elevada en el grupo con H.T.A.sistólica en relación a los otros dos grupos estudiados, aunque sin significación estadística.

El índice de masa corporal ó I. de QUETELET, no presentó correlación con los niveles de glucemia e insulinemia tras la sobrecarga de glucosa, en los sujetos normotensos ni en ambos grupos de hipertensos.

A.4) COMPORTAMIENTO DE LA PRESION ARTERIAL Y F.CARDIACA AL CAMBIO POSTURAL:

La respuesta clínica al adoptar la posición de bipedestación (Tabla 7 y figuras 4A, 4B y 4C) muestra un decremento significativo ($p<0.05$) de la P.A.s., P.A.m. y del P.de presión en los pacientes con H.T.A.sistólica. Este descenso no se observa en los otros dos grupos.

Con la bipedestación la F. cardiaca aumentó significativamente en todos los grupos; en los sujetos normotensos e hipertensos sistólicos ($p<0.01$) como en los hipertensos sistólicos-diastólicos ($p<0.05$).

A.5.) RESPUESTA DE LA PRESION ARTERIAL Y F.CARDIACA A LAS DIFERENTES PRUEBAS PRESORAS:

A.5.1.) Test Mental:

Inmediatamente después de la realización de la prueba aritmética (Tabla 8 y Figuras 5 A, 5 B y 5 C) se comprobó una elevación de los diferentes parámetros de la presión analizados, aunque sólo la P.A. diastólica alcanzó un nivel significativo ($p<0.05$) en los hipertensos sistólicos y la P.A media ($p<0.05$) en ambos grupos de hipertensos.

En los incrementos porcentuales de la P.A.sistólica se observa que eran similares entre los diferentes grupos ($2.74\pm 1.8\%$ en los normotensos, $3.68\pm 3.1\%$ en los hipertensos sistólicos y $3.46\pm 2.6\%$ en los sistólicos-diastólicos) (no significativo). A destacar el

mayor incremento porcentual de la P.A.diastólica en los hipertensos sistólicos (4.8 ± 5.5 %) en relación a los normotensos (1.9 ± 2.4 %) e hipertensos sistólico-diastólico (3.1 ± 3 %) (no significativo).

La frecuencia cardiaca presentó una pequeña elevación no significativa en los diferentes grupos estudiados. Durante los siguientes tres minutos se objetivó una recuperación de todos los parámetros analizados.

A.5.2.) Test del Frío:

Al finalizar la prueba (Tabla 9 y Figuras 6 A, 6B y 6 C), sólo en el grupo de pacientes normotensos pudimos evidenciar una escasa elevación de la presión arterial. La frecuencia cardiaca no sufrió ninguna modificación en la población normotensa.

En contraste con los normotensos, en ambos grupos de pacientes hipertensos la prueba produjo un descenso tanto de la P.A.sistólica como de la P.A.diastólica. El P. de presión descendió en los pacientes con H.T.A. sistólico-diastólica con respecto al grupo con H.T.A. sistólica en base al mayor descenso proporcional de la P.A.sistólica de éste grupo. La P.A.media igualmente presentó un descenso en ambos grupos con hipertensión. Al igual que en los normotensos la frecuencia cardiaca apenas presentó modificación valorable. Esta tendencia al descenso de los parámetros analizados persistió en los siguientes 3 minutos después de finalizada la prueba en todos los grupos analizados.

A.5.3.) Test de Esfuerzo Isométrico:

Inmediatamente después de finalizar el esfuerzo isométrico (Tabla 10 y Figuras 7 A, 7 B y 7 C.) se observa una elevación significativa de la P.A.s. en los tres grupos analizados, aunque con diferente nivel de significación ($p < 0.01$ para los hipertensos y $p < 0.05$ para los normotensos). La P.A.d. solo se elevó de forma significativa en los hipertensos ($p < 0.01$ para los H.T.A.sistólicos y $p < 0.05$ para los H.T.A.sistólico-diastólicos). La P.A.m. también se elevó en los tres grupos con igual grado de significación estadística ($p < 0.05$). El P.de presión aumentó discretamente y sin diferencia estadística en los diferentes grupos.

Analizando los incrementos porcentuales de la P.A.sistólica se observa que eran discretamente diferentes entre los diferentes grupos (5.87±7.5 % en los normotensos, 10.52±6.5 % en los hipertensos sistólicos y 7.07±7.8 % en los sistólicos-diastólicos) (no significativo). A destacar el mayor incremento porcentual de la P.A.diastólica en los hipertensos sistólicos (7.79±6.8 %) en relación a los normotensos (2.62±2.9 %) e hipertensos sistólico-diastólico (6.08±4.1 %) (no significativo).

La frecuencia cardiaca aumentó en todos los grupos aunque solo fue significativa ($p < 0.05$) en los hipertensos sistólico-diastólicos que presentaron el mayor incremento porcentual. En los siguientes minutos se observa una progresiva recuperación de los diferentes valores analizados tanto en los normotensos como en ambos hipertensos.

A.5.4.) Test de Esfuerzo Dinámico:

Inmediatamente de finalizar el esfuerzo dinámico (Tabla 11 y Figuras 8 A, 8 B y 8 C), se evidenció una elevación significativa ($p < 0.001$) de la P.A.sistólica en normotensos e hipertensos. La P.A.diastólica también se elevó aunque solo fue significativa en los hipertensos, ($p < 0.05$) en hipertensos sistólico-diastólicos y ($p < 0.01$) en los hipertensos sistólicos. La P.A.media igualmente evidenció una elevación significativa en los tres grupos. En base al comportamiento de la P.A.diastólica en los pacientes con H.T.A.sistólica, el P. de presión se elevó en menor grado que en los pacientes con H.T.A.sistólico-diastólica. correspondiendo a los pacientes con H.T.A.sistólico-diastólico y normotensos la elevación mayor.

Realizando incrementos porcentuales de la P.A.sistólica se observa que no había diferencias significativas entre los diferentes grupos (21.3±15.7 % en los normotensos, 20.9±11.6 % en los hipertensos sistólicos y 21.9±11.2 % en los sistólicos-diastólicos). Los hipertensos sistólicos presentaron un mayor incremento porcentual no significativo de la P.A.diastólica (3.1±3.9% en los normotensos, 7.64±7.2 % en hipertensos sistólicos y 6.5±4.7 % en los hipertensos sistólico-diastólicos).

La frecuencia cardiaca como se comentó anteriormente se elevó de forma significativa ($p < 0.001$) en los tres grupos estudiados con un incremento porcentual de aproximadamente un 35-40 %, sin diferencias entre los mismos.

En Resumen :

- PRESION ARTERIAL SISTOLICA:

• Al cambio postural (Figura 4 A), la P.A.sistólica descendió en todos los grupos, siendo más evidente en los pacientes con H.T.A.sistólica aunque sin presentar de forma absoluta un descenso mayor de 20 mmHg, por lo que no puede considerarse como una hipotensión ortostática.

• Después de la realización de los diferentes test presores (Figuras 9), se evidenció una elevación de la P.A.sistólica excepto con el test del frío que originó, en los hipertensos, un leve descenso. La mayor elevación proporcional correspondió al esfuerzo dinámico con igual grado de significación ($p < 0.001$) en los diferentes grupos, seguido del esfuerzo isométrico ($p < 0.01$ para los hipertensos y $p < 0.05$ para los normotensos).

- PRESION ARTERIAL DIASTOLICA:

• Con la bipedestación (Figura 4 B), la P.A.d mostró leves modificaciones no significativas, con descenso en los normotensos e hipertensos sistólicos y elevación en los pacientes hipertensos sistólico-diastrólics.

• La P.A.diastrólics se elevó discretamente en el grupo control con los diferentes tests (Figuras 10). Sólo en los pacientes hipertensos, la P.A.diastrólics aumentó tras el esfuerzo isométrico ($p < 0.01$ para los sistólics y $p < 0.05$ para los sistólics-diastrólics) y esfuerzo dinámico ($p < 0.05$ para los sistólics-diastrólics y $p < 0.01$ para los sistólics). El test del frío ocasionó, sin embargo, en los hipertensos un mínimo descenso de la P.A.diastrólics sin significación.

- PULSO DE PRESION:

• Al cambio postural, sólo en los hipertensos sistólics descendió de forma significativa ($p < 0.05$).

• Con las diferentes pruebas presoras (Figura 11A), el pulso de presión se elevó significativamente sólo con el esfuerzo dinámico en los diferentes grupos ($p < 0.001$ para los normotensos e hipertensos sistólics-diastrólics y $p < 0.01$ para los sistólics).

- PRESION ARTERIAL MEDIA:

▪ Con la bipedestación exclusivamente en los pacientes con hipertension arterial sistólica se comprobó un descenso significativo ($p < 0.05$) de la P.A. media.

▪ El esfuerzo dinámico (Figura 11 B) motivó la mayor elevación significativa de la P.A. media ($p < 0.01$ en los normotensos e hipertensos sistólico-diastólicos y $p < 0.001$ en los hipertensos sistólicos, seguida del esfuerzo isométrico ($p < 0.05$ para los diferentes grupos) y del test mental ($p < 0.05$ en ambos grupos de hipertensos). Los cambios no se observaron con el test del frío fueron discretos y no significativos.

- FRECUENCIA CARDIACA:

▪ Con la bipedestación (Figura 4 C) la frecuencia cardiaca aumentó en los tres grupos estudiados tanto en los normotensos ($p < 0.01$) como hipertensos sistólicos ($p < 0.01$) e hipertensos sistólico-diastólicos ($p < 0.05$).

▪ Una vez realizadas las distintas pruebas físicas (Figuras 12) se evidenció una clara elevación de la frecuencia cardiaca tras realizar el esfuerzo isotónico ($p < 0.001$) en los tres grupos estudiados, sin diferencias entre ellos, llegandose al 70 % de la frecuencia cardiaca máxima establecida en relación a la edad y grado de entrenamiento. El test isométrico únicamente elevó la frecuencia cardiaca con significación estadística ($p < 0.05$) en los pacientes hipertensos sistólico-diastólicos. El test mental y del frío ocasionaron pequeñas modificaciones, no significativas, en los tres grupos estudiados.

B.) ESTUDIO FASE ACTIVA :

Una vez realizada la randomización, en el grupo A de tratamiento (HCTZ+A/Nitrendipina) participaron 4 pacientes con H.T.A. sistólica con P.A.s. 185.2 ± 15.3 mmHg y P.A.d. 87.3 ± 4.5 mmHg y 4 pacientes con H.T.A. sistólico-diastólica con P.A.s. 180.6 ± 11.3 mmHg y P.A.d. 103.7 ± 5 mmHg.

En el grupo B (Captopril/Nitrendipina) participaron 4 pacientes con H.T.A. sistólica con P.A.s. 184.3 ± 14.5 mmHg y P.A.d. 86.8 ± 4.7 mmHg y otros 4 pacientes con H.T.A. sistólico-diastólica con P.A.s. 179.4 ± 10.7 mmHg y P.A.d. 104.3 ± 5.5 mmHg.

En el grupo C de tratamiento (Captopril/ HCTZ+A) participaron 4 pacientes con H.T.A. sistólica con P.A.s. 185.6 ± 17.7 mmHg y P.A.d. 87.2 ± 3.9 mmHg y 3 pacientes con H.T.A. sistólico-diastólica con P.A.s. 179.5 ± 12.6 mmHg y P.A.d. 103.5 ± 4.7 mmHg.

No se encontraron diferencias significativas dentro del mismo grupo de hipertensión tras la randomización.

Después de realizado el seguimiento y control clínico de los pacientes durante el estudio, se comprobó que un paciente hipertenso sistólico del grupo A y otro paciente sistólico-diastólico del grupo B no completaron el estudio, al no pasar durante el cruzamiento al tratamiento alternativo.

La dosis media global empleada para cada tratamiento al finalizar el trabajo fue:

- Hidroclorotiazida= 36.23 ± 12 (rango 25-50) + Amiloride= 3.6 ± 1.3 mg (rango 2.5-5).
- Captopril= 44.7 ± 20.1 mg (rango 25-75).
- Nitrendipina= 17.1 ± 5.2 mg (rango 10-20).

B. 1.) RESPUESTA CLINICA:

B.1.1.) Respuesta terapéutica de la Presión Arterial

Después de 30 días de tratamiento con las pautas farmacológicas anteriormente expresadas (Tabla 12 y 13), se objetivó un descenso significativo de la P.A. sistólica en ambos grupos de pacientes con hipertensión arterial (Figura 13 A): En los pacientes con H.T.A. sistólica la respuesta más significativa ($p < 0.01$) se produjo bajo el tratamiento con Nitrendipina y menor ($p < 0.05$) con Captopril e HCTZ+A. En los pacientes con H.T.A. sistólico-diastólica, sin embargo el descenso de la P.A. sistólica más llamativo ($p < 0.01$) correspondió al tratamiento con HCTZ+Amiloride y menor con Nitrendipina y Captopril ($p < 0.05$).

La P.A. diastólica (Figura 13 B), en el grupo con H.T.A. sistólico-diastólico, presentó un descenso significativo ($p < 0.01$) bajo el T2 con Nitrendipina, así como con Captopril y HCTZ+Amil ($p < 0.05$). En los pacientes con H.T.A. sistólica, se evidenció descenso de la P.A. diastólica con los tres fármacos, aunque solo fue significativo ($p < 0.05$) con HCTZ+A..

El pulso de presión (P.P.) presentó un descenso significativo ($p < 0.01$) en los hipertensos sistólicos con Nitrendipina y en los hipertensos sistólicos-diastólicos con HCTZ+A. ($p < 0.05$). El descenso de la P.A.m. fue significativa ($p < 0.01$) con los tres tratamientos en los pacientes con H.T.A. sistólico-diastólico. En los pacientes con H.T.A. sistólica el descenso más llamativo correspondió con Nitrendipina ($p < 0.01$) y menor con Captopril e HCTZ+A. ($p < 0.05$).

La frecuencia cardiaca (Figura 13 C) no presentó modificación significativa después de los diferentes tratamientos en ambos grupos con H.T.A.

B.1.2.) Cambios Bioquímicos :

En relación a los valores basales, no se aprecian alteraciones ostensibles en los parámetros analizados (Tablas 14 y 15). En ambos grupos de hipertensos se objetivó una tendencia al aumento de urea, creatinina y Ac.úrico en los pacientes tratados con HCTZ+A., aunque solo

alcanzó nivel significativo ($p < 0.05$) el ácido úrico en los hipertensos sistólicos-diastólicos que pasó de 4.4 ± 1.4 mg/dl a 6.73 ± 2.4 mg/dl. Los valores lipídicos, bajo los diferentes tratamientos, permanecieron sin cambios estadísticos en ambos grupos de hipertensos.

En las eliminaciones en orina de 24 horas (Tablas 16 y 17), se aprecia un aumento de la natriuresis en ambos grupos de hipertensos y bajo el efecto de los diferentes tratamientos, aunque únicamente fue significativo ($p < 0.05$) para la HCTZ+A en los hipertensos sistólico-diastólicos que pasa de 93.26 ± 37 mEq/24h a 139.5 ± 35.2 mEq/24h.

El aclaramiento de creatinina presentó escasas modificaciones aunque en los hipertensos sistólicos se evidenció una disminución con HCTZ+A que sin embargo no fue significativa.

B.1.3.) Efectos Secundarios:

De forma global el tratamiento con los tres fármacos con las dosis anteriormente indicadas, fue bien tolerado por ambos grupos de pacientes hipertensos.

La Nitrendipina, produjo el mayor número de reacciones adversas por otro lado de escasa importancia al no ocasionar ningún abandono. Dentro de ellos los más destacables fueron: enrojecimiento facial en 2/16 (12.5%); sensación de acaloramiento en 3/18 (18.75 %); cefalea en 3/18 (18.75 %); palpitaciones y sensación de inestabilidad 1/16 (6.25 %) y edemas maleolares en 2/18 (12.5%). El Captopril fue muy bien tolerado a excepción de la presencia de tos en un varón de los 14 pacientes tratados con dicho fármaco que corresponde al 7.1 %. La HCTZ+A. no presentó ninguna sintomatología subjetiva con buena tolerancia por los 14 pacientes tratados con dicha medicación.

Durante el desarrollo del estudio, se evidenció un buen grado de colaboración y compliance a las diferentes medicaciones.

B. 2.) COMPORTAMIENTO DEL EJE RENINA-ANGIOTENSINA ALDOSTERONA CON LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS;

Como se puede observar en la Tablas 18 y 19, se evidencia en ambos grupos de hipertensos una elevación de la A.R.P. en decúbito con los distintos tratamientos, aunque sólo en los hipertensos sistólicos alcanzó nivel estadístico bajo tratamiento con HCTZ+A ($p < 0.05$). Con la bipedestación y deambulación (Figura 14 A y 15 A) se comprobó una clara elevación de la A.R.P. con los tres tratamientos aunque únicamente la HCTZ+A en los hipertensos sistólicos fue significativo ($p < 0.05$).

Los valores de Aldosterona plasmática en decúbito se elevaron significativamente con HCTZ+A ($p < 0.01$) y con Nitrendipina aunque en este caso sin alcanzar significación estadística. Con Captopril como cabría esperar en base a su mecanismo de acción, la aldosterona apenas se modificó en ambos grupos de hipertensos.

Con la bipedestación y deambulación se observó una elevación significativa ($p < 0.05$) de la aldosterona plasmática (Figura 14B) con HCTZ+A. en los hipertensos sistólicos que indica una respuesta positiva al cambio postural. En los hipertensos sistólico-diastólicos (Figura 15B) se apreció una respuesta similar aunque sin alcanzar nivel significativo.

B.3.) RESPUESTA A LA SOBRECARGA ORAL DE GLUCOSA CON LOS DISTINTOS TRATAMIENTOS;

Los hallazgos mas relevantes con la sobrecarga oral de glucosa (Tabla 20 y 21 y Figuras 16 y 17) se observaron bajo el tratamiento con Nitrendipina al evidenciarse una menor respuesta insulínica en todos los minutos siendo significativa ($p < 0.05$) en el minuto 120 en los pacientes con H.T.A. sistólica en relación a la situación basal y a los otros dos fármacos, conllevando a su vez un mayor índice glucosa/insulina.

La curva de glucemia, de forma global, presentó un peor comportamiento al tratamiento con HCTZ+A. persistiendo cifras de glucosa mayores de 200 mgr/ml a los 120 minutos. La respuesta insulínica con éste tratamiento, solo mostró una mayor elevación de la insulina en el minuto 60 en relación a la situación basal y los otros fármacos, pero sin significación estadística.

En los pacientes con H.T.A.sistólico-diastólica no se evidenciaron variaciones ostensibles en la cifras de glucosa, insulina e índice glucosa/insulina.

B.4.) RESPUESTA DE LA PRESION ARTERIAL Y F.CARDIACA AL CAMBIO POSTURAL CON LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS:

Como se puede comprobar en la Tabla 22 y en las Figuras 18, al adoptar la posición de bipedestación se evidencia un discreto descenso de todos los parámetros analizados a excepción de la F. cardiaca que experimenta una elevación significativa en los pacientes con H.T.A.sistólica ($p < 0.01$ para el Captopril y $p < 0.05$ para Nitrendipina e HCTZ+A.). La presión arterial presentó mínimos descensos con la bipedestación. Dichos cambios fueron algo más evidentes con la Nitrendipina, aunque sin significación estadística.

Los pacientes con H.T.A.sistólico-diastólica no mostraron variaciones reseñables de los distintos parámetros analizados (Tabla 23 y Figuras 19) a excepción de la P.A.sistólica y del P. de presión en donde se observó un descenso significativo ($p < 0.05$ y $p < 0.01$ respectivamente) con el tratamiento con Captopril. La frecuencia cardiaca con la bipedestación, en relación a los distintos tratamientos, aumentó de forma significativa ($p < 0.05$ con el Captopril y $p < 0.01$ con Nitrendipina e HCTZ+A.).

De forma global, los distintos fármacos no ocasionaron una hipotensión ortostática en ambos grupos de hipertensos.

B.5.) COMPORTAMIENTO DE LA PRESION ARTERIAL Y F.CARDIACA A LOS DISTINTOS TESTS PRESORES CON LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS:

B.5.1.) Test Mental:

Después de la prueba aritmética y bajo los distintos tratamientos en los hipertensos sistólicos (Tabla 24 y Figuras 20), se evidenció en relación al nivel alcanzado en situación pretratamiento un descenso de todos los parámetros analizados a excepción del P. de presión y frecuencia cardiaca , aunque en distinto grado. La Nitrendipina descendió significativamente ($p<0.01$) la P.A. tanto sistólica como diastólica y P.A.media. El P.de presión con esta medicación también descendió aunque con un menor nivel de significación ($p<0.05$). La HCTZ+A. descendió la P.A. tanto sistólica como diastólica ($p<0.05$) y P.A.media ($p<0.01$). Con el Captopril, solo se comprobó un descenso significativo de la P.A.diastólica ($p<0.05$). Ningún tratamiento modificó significativamente la F.Cardiaca.

En los pacientes con H.T.A.sistólico-diastólica (Tabla 25 y Figuras 21) y en relación al nivel conseguido con la prueba presora, la P.A.sistólica descendió con los diferentes tratamientos aunque sólo fue significativo para ($p<0.01$) la HCTZ+A. y ($p<0.05$) para la Nitrendipina. En este mismo grupo de pacientes se comprobó igualmente una disminución de la P.A.diastólica y P.A.media con los diferentes tratamientos pero en grado distinto ($p<0.05$ para el Captopril y $p<0.01$ para los otros dos fármacos). El P.de presión presentó un descenso significativo del $p<0.05$ con HCTZ+A., al descender proporcionalmente más la P.A.sistólica que la P.A.diastólica. En este grupo de pacientes con H.T.A.sistólico-diastólica, la F. cardiaca no experimentó cambios significativos .

Si analizamos el incremento porcentual que la prueba origina bajo el efecto de los diferentes fármacos, observamos (Tabla 32 y 33), que la HCTZ+A y Nitrendipina presentaban un perfil más favorable al comprobarse un incremento menor de la presión arterial que la prueba origina, incluso menor que la observada en situación pretratamiento. Así mismo la frecuencia cardiaca con Captopril experimentó un menor incremento porcentual ($p<0.05$) en relación a Nitrendipina y la situación preT0 en los hipertensos sistólicos. El resto de las diferencias existentes no fueron significativas .

B.5.2.) Test del Frio:

Inmediatamente después de la realización de la prueba en los pacientes hipertensos sistólicos (Tabla 26 y Figuras 22), observamos en relación a la situación pretratamiento un descenso de los diferentes valores de la P.arterial con los diferentes tratamientos, aunque solo fue significativa el descenso de la P.A.sistólica con Nitrendipina ($p < 0.05$).

En los hipertensos sistólicos-diastrólicos (Tabla 27 y Figuras 23) se comprobó un descenso de la P.A. sistólica en relación pretratamiento con los diferentes fármacos aunque solo fue significativo ($p < 0.05$) para la HCTZ+A.. La P.A.diastrólica y P.A.media también descendieron significativamente ($p < 0.05$) bajo el tratamiento con HCTZ+A. y Nitrendipina. Los cambios de la frecuencia cardiaca con los diferentes tratamientos fueron poco relevantes y no significativos.

Curiosamente pudimos observar, en ambos grupos de pacientes hipertensos y bajo los diferentes fármacos, una discreta elevación de la presión arterial a diferencia del también discreto descenso que la prueba ocasionó en situación basal o pretratamiento. Estas modificaciones sin embargo no fueron significativas.

B.5.3.) Test Isométrico:

Después del esfuerzo isométrico y en relación al nivel conseguido en situación pretratamiento, pudimos observar en los pacientes con H.T.A.sistólica (Tabla 28 y Figuras 24) un descenso de la presión arterial con los diferentes fármacos, aunque sólo fue significativo la P.A.sistólica y P.A.media tanto con la Nitrendipina ($p < 0.01$) como con HCTZ+A. ($p < 0.05$). La P.A.diastrólica y el P. de presión solo descendió significativamente ($p < 0.05$ y $p < 0.01$ respectivamente) bajo tratamiento con Nitrendipina. Con el Captopril se comprobó un descenso de los diferentes parámetros de la P.arterial, aunque sin nivel estadístico. La F. cardiaca no varió significativamente con los diferentes tratamientos.

En los hipertensos sistólicos-diastrólicos, (Tabla 29 y Figuras 25) se comprobó igualmente descenso significativo de la P.A.sistólica ($p < 0.05$) y de la P.A.media ($p < 0.01$) con la Nitrendipina e HCTZ+A.. La

P.A.diastólica descendió significativamente con los tres Tratamientos ($p < 0.05$ para el Captopril y $p < 0.01$ para la Nitrendipina e HCTA+A). El P.de presión descendió con los tres fármacos, aunque sin valor estadístico. La F. cardiaca no varió significativamente con los diferentes Tratamientos comparandolo con el valor conseguido en la fase basal.

Analizando las variaciones porcentuales que la prueba origina (Tablas 32 y 33), pudimos observar que en relación a la situación basal o pretratamiento, la Nitrendipina e HCTZ+A de forma global presentaban un mejor comportamiento al evidenciarse un menor incremento porcentual de la presión arterial. Las diferencias no fueron significativas.

B.5.4.) Test de Esfuerzo Dinámico:

Inmediatamente después de realizar el esfuerzo dinámico y bajo el efecto de los diferentes fármacos pudimos comprobar en relación al nivel alcanzado en situación pretratamiento, en los pacientes con H.T.A sistólica (Tabla 30 y Figuras 26) que solo la Nitrendipina descendió significativamente ($p < 0.05$) tanto la P.A.sistólica como la P.A.diastólica y P.A.media ($p < 0.01$). Con los otros dos tratamientos se produjo descenso de los otros parámetros de la presión arterial, aunque sin significación estadística. La frecuencia cardiaca conseguida con el esfuerzo fue similar con los diferentes tratamientos.

En los hipertensos sistólico-diastólicos (Tabla 31 y Figuras 27) la P.A.sistólica y P.A.media presentaron un descenso significativo ($p < 0.01$) con la toma de Nitrendipina e HCTZ+A. La P.A.diastólica igualmente descendió con un nivel de significación del $p < 0.05$ con los mismos fármacos. El P. de presión solo descendió significativamente ($p < 0.05$) con HCTZ+A.. El Captopril no modificó significativamente ningún parámetro de la P.Arterial, comprobándose con respecto a los otros dos tratamientos una diferencia terapéutica significativa ($p < 0.05$).

Las modificaciones porcentuales que la prueba origina (Tablas 32 y 33) con los diferentes fármacos, observamos que el incremento de la presión arterial es similar con pequeñas diferencias no significativas con respecto a la situación pretratamiento. No obstante bajo

tratamiento con Nitrendipina e HCTZ+A, los incrementos porcentuales fueron menores aunque sin significación estadística.

B.5.5.) Comportamiento de cada Parámetro analizado con los distintos tratamientos y pruebas presoras:

- PRESION ARTERIAL SISTOLICA:

• Pacientes Hipertensos sistólicos:

En estos pacientes (Figura 28A) se observó un descenso significativo de la P.A.sistólica en situación basal con los diferentes tratamientos ($p < 0.01$ para la Nitrendipina y $p < 0.05$ para el Captopril e HCTZ+A).

Tras realizar los diferentes test se comprobó igualmente un mayor control de la respuesta hipertensiva con la Nitrendipina ($p < 0.01$) y HCTZ+A ($p < 0.05$), en relación al test isométrico y mental. Solo la Nitrendipina atenuó significativamente la P.A.sistólica ($p < 0.05$) con el esfuerzo dinámico. El Captopril redujo sin nivel significativo la P.A.sistólica en el test isométrico y mental, sin apenas modificación durante el esfuerzo dinámico.

• Pacientes hipertensos sistólicos-diastrólicicos:

En este grupo de sujetos (Figura 28B) se comprobó un buen control de la P.A.sistólica con los diferentes tratamientos después de la realización de los tests presores, aunque en distinto grado de significación. En estos pacientes la mejor respuesta se objetivó con la HCTZ+A en todos los test (mental $p < 0.01$, frío $p < 0.05$, isométrico $p < 0.05$ y esfuerzo isotónico $p < 0.01$). La Nitrendipina también controló la respuesta presora con diferente nivel de significación (mental $p < 0.01$; isométrico $p < 0.01$ y esfuerzo dinámico $p < 0.05$). El Captopril redujo la P.A.sistólica en los diferentes pruebas ($p < 0.05$) a excepción del test de esfuerzo isotónico en donde apenas hubo modificación significativa.

- PRESION ARTERIAL DIASTOLICA:

▪ En los hipertensos sistólicos (Figura 29A) el descenso de la P.A. diastólica al tratamiento fue evidente con los tres tratamientos en las distintas pruebas, destacando la Nitrendipina con una reducción significativa en el test mental ($p < 0.01$) y tanto en el isométrico como en el esfuerzo isotónico ($p < 0.05$). De forma global tanto la HCTZ+A y el Captopril se comportaron de forma similar, aunque únicamente en el test mental se objetivó una reducción significativa ($p < 0.05$). En el resto de los diferentes test no hubo diferencias entre estos dos fármacos.

▪ En los hipertensos sistólicos-diastólicos, (Figura 29B) tanto la Nitrendipina como la HCTZ+A redujeron la P.A.d. en los diferentes pruebas aunque con diferente nivel de significación (test mental e isométrico $p < 0.01$, frío y esfuerzo $p < 0.05$). El Captopril redujo significativamente ($p < 0.05$) la P.A. diastólica en el test mental e isométrico. En el esfuerzo dinámico, con el Captopril la reducción no fue significativa.

- FRECUENCIA CARDIACA:

De forma global la frecuencia cardiaca (Figuras 30) no presentó modificaciones significativas con respecto al nivel conseguido en las distintas pruebas, en relación a los diferentes tratamientos en ambos grupos de hipertensos.

B.5.6.) Respuesta global entre los diferentes tratamientos:

- NITRENDIPINA:

En ambos grupos de pacientes hipertensos, con este fármaco, se comprobó una reducción de la P.A. sistólica en relación al valor conseguido en la fase basal, después de la realización de las pruebas presoras, aunque en el caso del test del frío, ésta no fue significativa.

Después del esfuerzo dinámico, la Nitrendipina fue el único fármaco que atenuó significativamente ($p < 0.05$) la elevación de la P.A. sistólica en los pacientes con H.T.A. sistólica. Igualmente, esta medicación, controló significativamente, la elevación de la P.A. diastólica y P.A. media en las diferentes pruebas.

Por otra parte la Nitrendipina fue el único fármaco que controló significativamente la elevación de la P.A.media después del esfuerzo isotónico en los pacientes con hipertensión sistólica ($p < 0.01$). El P.de presión solo se redujo de forma significativa con este tratamiento, después del test de esfuerzo isométrico en los pacientes hipertensos sistólicos. La Nitrendipina no originó modificaciones significativas de la frecuencia cardiaca en los distintos tests en ambos grupos de hipertensos.

CAPTOPRIL:

En ambos grupos de pacientes hipertensos, la respuesta clínica al Captopril fue similar. Con este fármaco, tan sólo se objetivó un descenso significativo ($p < 0.05$) tanto de la P.A.media como de la P.A.diastólica en el test mental y en el esfuerzo isométrico, en este último caso en los pacientes con H.T.A. sistólico-diastólico. La respuesta en el resto de los parámetros analizados en los diferentes tests presores no alcanzó nivel estadístico.

HIDROCLOROTIAZIDA+AMILORIDE

De forma global, los pacientes con H.T.A. sistólico-diastólica bajo tratamiento con HCTZ+A., presentaron un buen comportamiento en el control de la respuesta presora a las diferentes pruebas. Tanto la P.A.sistólica como la P.A.diastólica y P.A.media descendieron significativamente en relación al valor alcanzado en la fase basal en todas las pruebas. En los hipertensos sistólicos la HCTZ+A no motivó un descenso significativo de los diferentes parámetros de la presión arterial en el esfuerzo dinámico. El P. de presión se redujo de forma significativa, bajo el tratamiento con HCTZ+A. después del test mental y esfuerzo en los pacientes con H.T.A. sistólico-diastólica. La F. cardiaca no sufrió modificaciones significativa con este tratamiento en las diferentes pruebas realizadas.

FIGURAS Y TABLAS

DISEÑO DEL TRABAJO

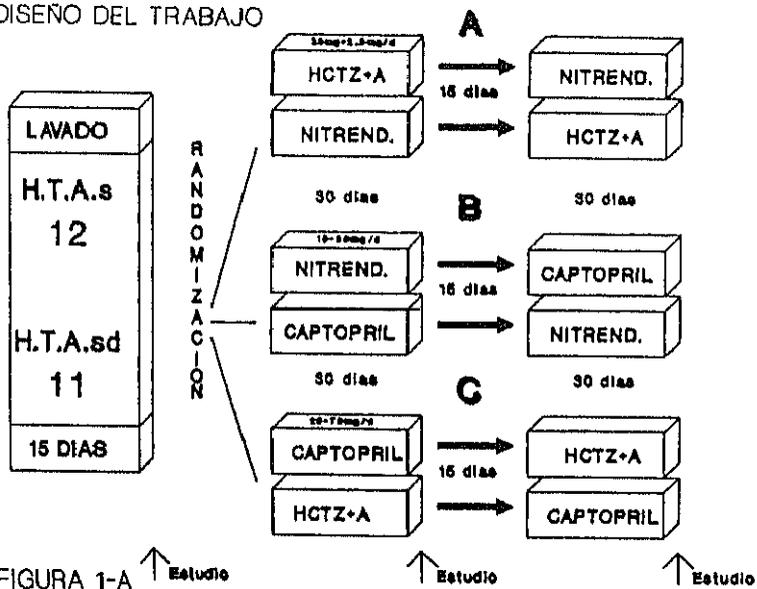


FIGURA 1-A

DISEÑO DEL TRABAJO PRUEBAS PRESORAS

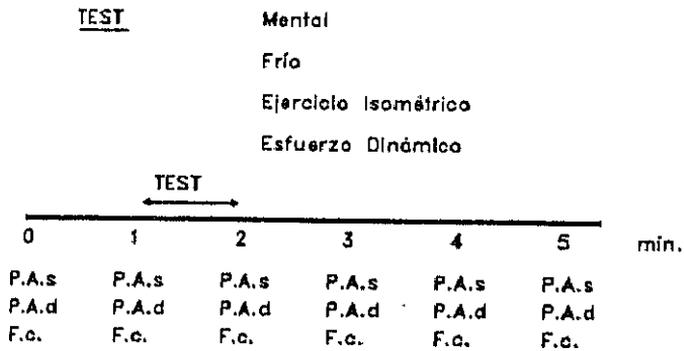


FIGURA 1-B

TABLA 1: CARACTERISTICAS DE LOS GRUPOS ESTUDIADOS.

	CONTROL	H.T.A.s	H.T.A.s-d
Numero	11	12	11
Edad	76.8±6	74.3±3.3	75.3±6.3
Sexo	7V/4H	6V/6H	6V/7H
I.Masa Corporal	22.6±6.8	26.2±10.4	25.9±9.3
P.A.sistólica (&)	139±13	185.1±18	180.2±15.2
P.A.diastólica (*)	81.5±6.5 (**)	87.1±6.7	106.1±6.1
Pulso Presión	58.8±13 (‡)	96.1±21 (‡‡)	76.5±15
P.A.Medía (&)	101±7.3	121.1±5.6	129.3±5.7
F.Cardíaca	75.6±12	72.16±10	69±7.2

I. Masa Corporal = Peso (Kg) / Altura² (m)

Control = Normotensos

H.T.A.s. = Hipertensión Arterial sistólica

H.T.A.s-d = Hipertensión Arterial sistólico-diastólica.

& p<0.01 Control vs. H.T.A.s vs.H.T.A.s-d

* p<0.01 Control vs. H.T.A.s-d

** p<0.05 Control vs. H.T.A.s

‡ p<0.01 Control vs. H.T.A.s

‡‡ p<0.05 H.T.A.s vs. H.T.A.s-d

Análisis estadístico realizado con el test ANOVA.

TABLA 2: VALORES ANALITICOS EN SANGRE DE LOS TRES GRUPOS DE
 PACIENTES, MAYORES DE 70 AÑOS, ESTUDIADOS.

	GRUPO CONTROL (n=11)	H.T.A. s (n=12)	H.T.A. s-d (n=11)
Urea(mg/dl)	32.81±1.3	41.5±8.6	37±10
Creatinina(mg/dl)	1.05±0.1	1.18±0.1	1.08±0.2
Sodio(mEq/l)	139±2.6	140±2.7	141.3±1.8
Potasio(mEq/l)	4.34±0.31	4.13±0.45	4.16±0.28
CO ₃ H(mEq/l)	27.18±1.6	26.68±3.2	26.98±1.3
A.Urico(mg/dl)	4.6±0.98	5.92±2.04	4.4±1.4
Calcio(mg/dl)	8.8±0.7	8.9±0.6	9.01±0.7
Fósforo(mg/dl)	3±0.45	2.95±0.44	3.22±0.65
Magnesio(mEq/l)	2.06±0.21	1.98±0.27	2.06±0.14
Prot.totales(g/dl)	6.77±0.8	6.76±0.86	6.7±0.6
Albumina(g/dl)	3.8±0.8	3.99±0.8	4.29±0.5

Control = Normotensos

H.T.A.s. = Hipertensión Arterial sistólica

H.T.A.s-d = Hipertensión Arterial sistólico-diastólica.

Análisis estadístico realizado con el test de ANOVA

TABLA 3: VALORES DEL METABOLISMO HIDROCARBONADO-LIPIDICO EN SANGRE DE LOS TRES GRUPOS DE PACIENTES, MAYORES DE 70 AÑOS, ESTUDIADOS.

	GRUPO CONTROL (n=11)	H.T.A. s (n=12)	H.T.A. s-d (n=11)
Glucosa(mg/dl)	98.18±3.5	104.7±10.4	103.8±7.9
Colesterol(mg/dl)	198.5±39	197.5±41	205±60.8
HDL-COL (mg/dl)	50.34±10	43.52±11	55.57±16
HDL-COL/COL.total	4.03±1	4.69±1.02	4.23±1.3
LDL-COL.total	128.41±48	132.9±41	129.4±47
Trigliceridos(mg/dl)	96.45±50	100.4±42	103.3±32

Control = Normotensos

H.T.A.s. = Hipertensión Arterial sistólica

H.T.A.s-d = Hipertensión Arterial sistólico-diastólica.

Análisis estadístico realizado con el test de ANOVA

TABLA 6: DATOS BIOQUIMICOS EN ORINA DE 24 HORAS DE LOS TRES GRUPOS ESTUDIADOS.

	CONTROL	H.T.A.s	H.T.A.s-d
Urea(g/24h.)	15.16±6.4	19.09±5.8	18.6±4.2
Creatinina(mg/24h.)	780.5±380	742.5±338	856.4±203.4
C.cr.(ml/min)	53.63±15	50.62±12	52.02±10.7
Sodio(mEq/24h.)	76.21±42.8	114.7±41.9	93.26±37
Potasio(mEq/24h.)	42.5±15	58.03±16.5	57.9±18
A. Urico(mg/24h.)	303.9±271	415±166.4	393.4±134.4
Calcio(mg/24h.)	105.68±54	110.8±43	135.07±49
Fósforo(mg/24h.)	404±210.9	564.9±206	526.3±156.5

Control = Normotensos

H.T.A.s. = Hipertensión Arterial sistólica

H.T.A.s-d = Hipertensión Arterial sistólico-diastólica.

Análisis estadístico realizado con el Test de ANOVA.

TABLA 5: COMPORTAMIENTO DEL EJE RENINA-ANGIOTENSINA
ALDOSTERONA AL CAMBIO POSTURAL EN LOS TRES
GRUPOS DE PACIENTES ESTUDIADOS.

ACTIVIDAD RENINA PLASMÁTICA (ARP) (ng AI/ml/hr.)

	Decubito(basal)	Bipedestación
CONTROL (*)	1.56±0.9 (#)	5.01±2.2
HTA. SISTOLICA	1.24±1.54 (Ø)	2.66±2.6
HTA. SISTODIASTOLICA.	0.4±0.29	0.91±1.39

ALDOSTERONA PLASMÁTICA (AP)(pg/ml)

	Decubito(basal)	Bipedestación
CONTROL	53.25±38 (#)	114±82.4
HTA. SISTOLICA	77.1±35.9 (Ø)	136.4±74.1
HTA. SISTODIASTOLICA.	80.71±38.16	132.4±105.8

Control = Normotensos

H.T.A.s. = Hipertensión Arterial sistólica

H.T.A.s-d = Hipertensión Arterial sistólico-diastólica.

* p<0.05 Control vs H.T.A.s-d.

p<0.01 Decúbito vs Bipedestación.

Ø p<0.05 Decúbito vs Bipedestación.

Análisis estadístico realizado con el Test de la T de Student
para datos pareados.

RESPUESTA DEL EJE RENINA-ANGIOTENSINA
ALDOSTERONA EN LOS DIFERENTES GRUPOS
DE PACIENTES

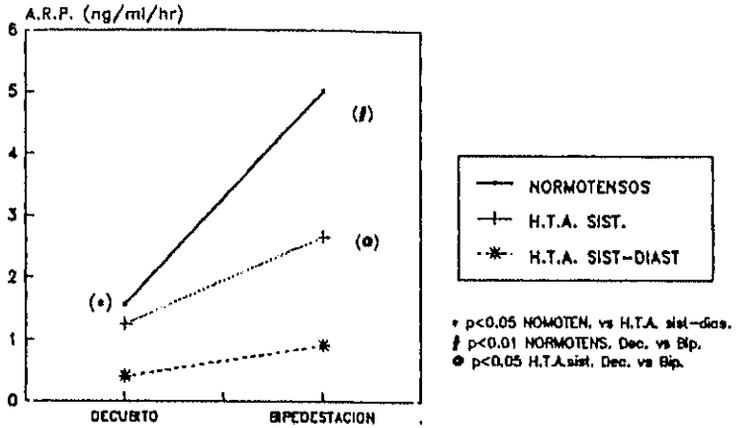


FIGURA 2-A

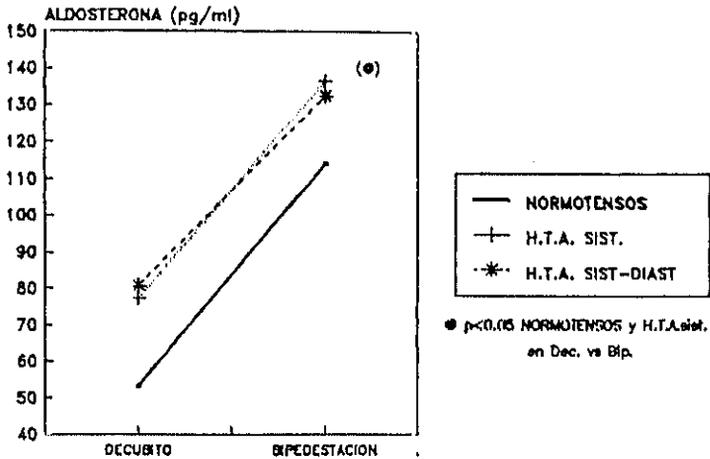


FIGURA 2-B

TABLA 6: SOBRECARGA ORAL DE GLUCOSA REALIZADA EN SITUACION BASAL EN LOS TRES GRUPOS ESTUDIADOS.

	CONTROL	H.T.A.s	H.T.A.s-d
I. masa corporal	22.6±6.8	26.2±10.3	25.9±9.3
Glucosa Basal(mg/dl)	98.18±3.5	106.7±10.4	103.7±7.9
Glucosa 60' (mg/dl)	186.7±19 (*)	249.2±69	220.7±39.4
Glucosa 120' (mg/dl)	169.6±46.9	187.8±59	150.42±17
Insulina basal(uU/ml)	7.53±2.3	11±5.2	9.61±2.8
Insulina 60' (uU/ml)	75.28±24	110.6±54	75.75±38
Insulina 120' (uU/ml)	67.27±35	113.3±74.7	77.74±36.3
Gluc/insul basal	16.13±5.7	11.9±6.8	11.42±4
Gluc/insul 60'	2.87±1.2	3.05±2.1	2.99±1.4
Gluc/insul 120'	2.98±0.83	2.52±1.9	2.67±1.32

I. Masa Corporal = Peso(kg) / Altura² (m)

Control = Normotensos

H.T.A.s. = Hipertensión Arterial sistólica

H.T.A.s-d = Hipertensión Arterial sistólico-diastólica.

* p<0.05 Control vs H.T.A.s

Análisis estadístico realizado con el Test de ANOVA.

**SOBRECARGA ORAL DE GLUCOSA EN SITUACION
BASAL EN LOS TRES GRUPOS DE PACIENTES.**

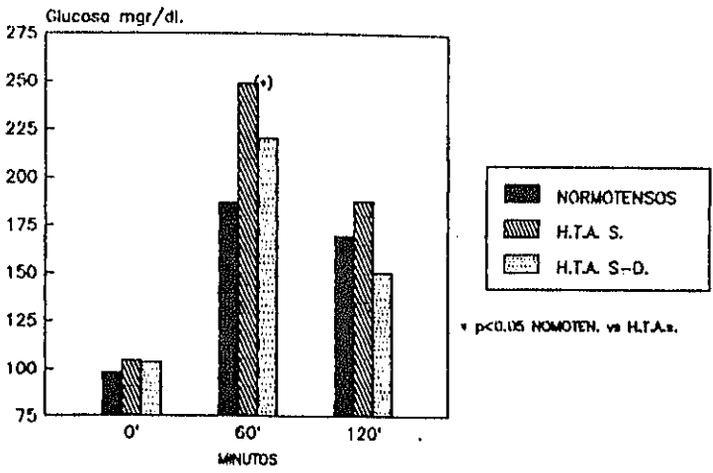


FIGURA 3-A

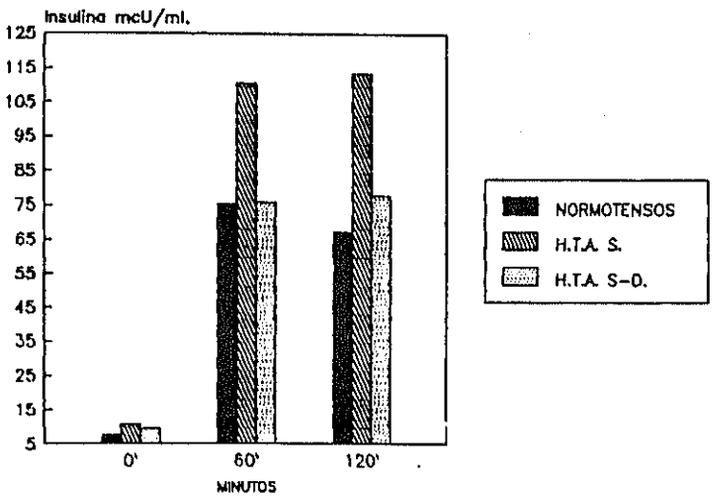


FIGURA 3-B

TABLA 7: RESPUESTA DE LA P.A. Y F.C. AL CAMBIO POSTURAL EN LOS TRES GRUPOS DE PACIENTES ESTUDIADOS.

	CONTROL	H.T.A.s	H.T.A.s-d
P.A.s decubito	139±13	185.1±10 (*)	180.2±15.2
P.A.s bipedest.	138±15.7	177.3±13.3	178.9±14.3
P.A.d decubito	81.5±4.5	87.1±4.7	104.1±4.1
P.A.d bipedest.	79.9±3.9	86.5±3.8	104.8±5.8
P.P. decubito	58.8±13	96.1±21.4(*)	76.5±15.8
P.P. bipedest.	58.1±16	89.16±13.9	75.1±15.4
P.A.m decubito	101±7.3	121±5.4(*)	129.3±5.7
P.A.m bipedest.	99.3±5.4	118.08±5.16	129.5±6.2
F.C. decubito	75.6±12.2 (+)	72.16±10.4(¶)	69±7.2 (@)
F.C. bipedest.	83.3±11.4	79.6±9.4	73.7±8.8

P.A.s. = Presión Arterial sistólica.
P.A.d. = Presión Arterial diastólica.
P.P. = Pulso de Presión.
P.A.m. = Presión Arterial Media.
F.C. = Frecuencia Cardíaca

Control = Normotensos

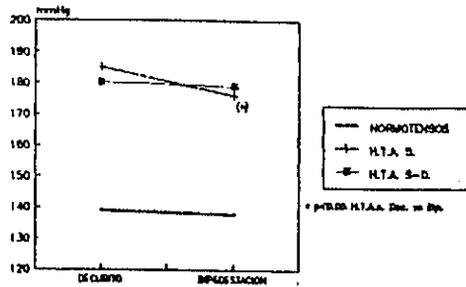
H.T.A.s. = Hipertensión Arterial sistólica

H.T.A.s-d = Hipertensión Arterial sistólico-diastólica.

- * p<0.05 H.T.A.s en decúbito vs. bipedestación
- ¶ p<0.01 H.T.A.s en decúbito vs. bipedestación
- + p<0.01 Control en decúbito vs. bipedestación
- @ p<0.05 H.T.A.s-d en decúbito vs. bipedestación

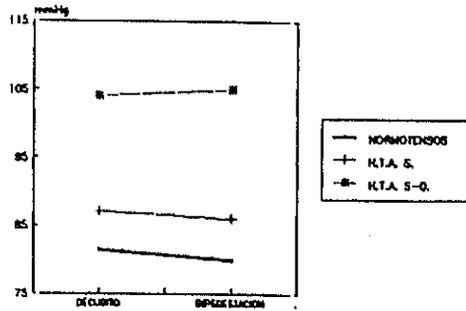
Análisis estadístico realizado con el Test de la T de Student para datos pareados.

RESPUESTA DE LA P.A. Y F.C. AL CAMBIO POSTURAL



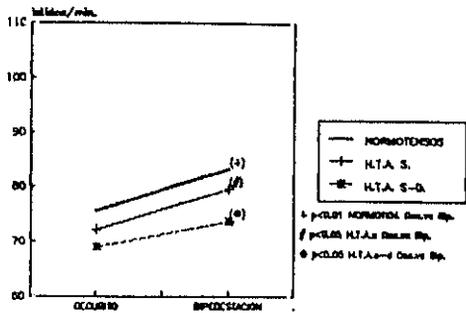
P.A. sistólica

FIGURA 4-A



P.A. diastólica

FIGURA 4-B



F. Cardiaca

FIGURA 4-C

TABLA 8: RESPUESTA DE LA P.A. Y F.C. AL TEST MENTAL, AL FINALIZAR EL TEST EN EL MINUTO 2, DE LOS TRES GRUPOS DE PACIENTES ESTUDIADOS.

	CONTROL	H.T.A.s	H.T.A.s-d
P.A.s. pretest	138.5±9.2	182.2±12	179.1±10
P.A.s. test	161.8±9	188.9±11.2	185.3±11
P.A.d. pretest	79.9±4.8	87.3±4.6 (#)	103.6±2.9
P.A.d. test	81.5±5.5	91.8±5.9	105.8±2.1
P.P. pretest	58.5±6	96.7±12	75.9±8.6
P.P. test	63.5±7.1	96.8±16.5	80.4±8.7
P.A.m. pretest	99.5±6	118.7±4.7 (*)	128.8±6 (*)
P.A.m. test	102.5±6	125.3±5.7	132.4±3.9
F.C. pretest	81±10	72.37±8.6	74.2±4.8
F.C. test	85.6±11	78.6±9.5	78.6±4.8

P.A.s. = Presión Arterial sistólica.
 P.A.d. = Presión Arterial sistólica-diastólica.
 P.P. = Pulso de Presión.
 P.A.m. = Presión Arterial media.
 F.C. = Frecuencia Cardíaca.

Control = Normotensos

H.T.A.s. = Hipertensión Arterial sistólica

H.T.A.s-d = Hipertensión Arterial sistólico-diastólica.

p<0.05 pretest vs test en H.T.A. sistólica

* p<0.05 pretest vs test en ambos grupos de hipertensos.

Análisis estadístico realizado con el Test de la T de Student para datos pareados

RESPUESTA DE LA P.A. Y F.C. TEST MENTAL

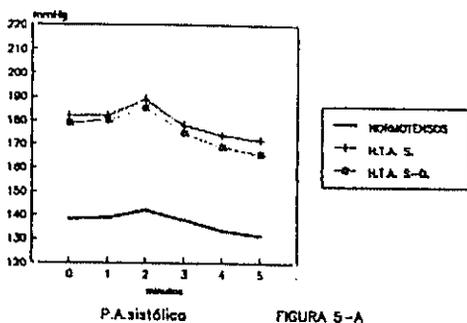


FIGURA 5-A

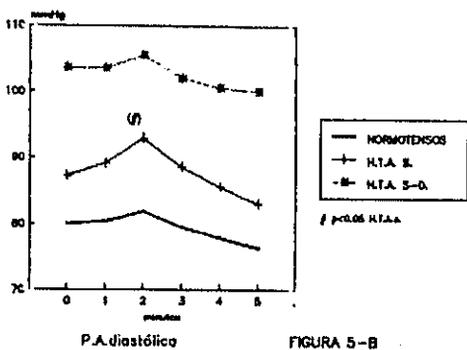


FIGURA 5-B

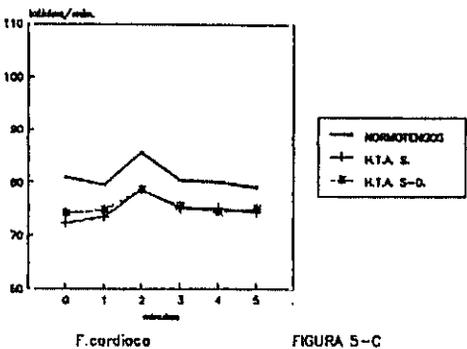


FIGURA 5-C

TABLA 2: RESPUESTA DE LA P.A. Y F.C. AL TEST DEL FRIO, EN SITUACION BASAL, DE LOS TRES GRUPOS DE PACIENTES ESTUDIADOS.

	CONTROL	H.T.A.s	H.T.A.s-d
P.A.s. pretest	138.5±9.2	182.7±12	179±10.1
P.A.s. test	140.1±14.7	180.8±19.4	174±12.8
P.A.d pretest	80±4.8	87.2±4.6	103.8±2.9
P.A.d. test	81.4±8.2	83.9±10.2	101.6±4.7
P.P. pretest	58.5±6	95.1±14	75.6±8.1
P.P. test	57.9±9.1	94.5±19.1	69.8±12.5
P.A.m. pretest	99.5±6	118.9±4.5	128.6±4.1
P.A.m. test	100.7±10	115.8±15	124.5±5.7
F.C. pretest	80.5±9.1	73.1±8.5	75.1±4.4
F.C. test	80±10.1	74.1±8.9	75.2±5

P.A.s. = Presión Arterial sistólica.

P.A.d = Presión Arterial sistólica-diastólica.

P.P. = Pulso de Presión.

P.A.m. = Presión Arterial media.

F.C. = Frecuencia Cardiaca.

Control = Normotensos

H.T.A.s. = Hipertensión Arterial sistólica

H.T.A.s-d = Hipertensión Arterial sistólico-diastólica.

Análisis estadístico realizado con el Test de la T de Student para datos pareados.

RESPUESTA DE LA P.A. Y F.C. TEST DEL FRIO

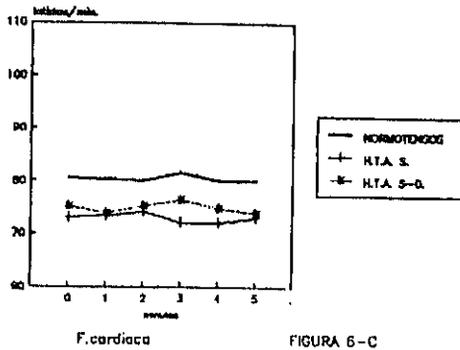
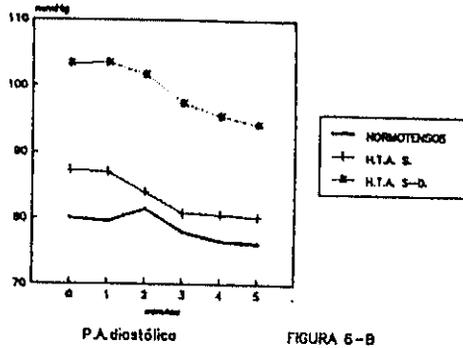
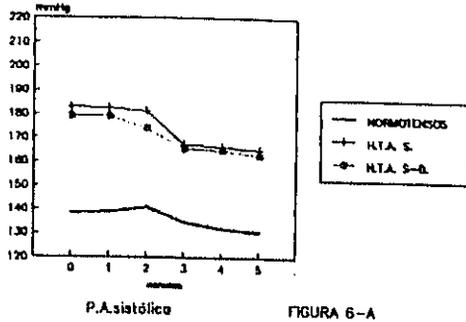


TABLA 10: RESPUESTA DE LA P.A. Y F.C. AL TEST DEL E. ISOMETRICO, EN SITUACION BASAL, DE LOS TRES GRUPOS DE PACIENTES ESTUDIADOS.

	CONTROL	H.T.A.s	H.T.A.s-d
P.A.s. pretest	138.5±9.2 (*)	183.2±11.5 (‡)	179.3±9.1 (‡)
P.A.s. test	146.5±9.5	194.8±12.2	190.1±12.3
P.A.d pretest	80±4.7	87.3±4.5 (‡)	103.9±2.5 (*)
P.A.d. test	83.1±6.6	94.5±6.6	109.2±6.8
P.P. pretest	58.5±6.3	94.9±13.8	75.6±8.7
P.P. test	65.4±7.8	97.8±14.1	82.3±12.1
P.A.m. pretest	99.5±3.2 (*)	119.1±6.5 (*)	128.8±3.8 (*)
P.A.m. test	104.7±4.4	126.4±6.2	136.6±7.7
F.C. pretest	81±9.1	73.4±8.5	73.5±4.6 (*)
F.C. test	86.3±11	80.9±9.7	81.7±4.9

P.A.s. = Presión Arterial sistólica.
P.A.d = Presión Arterial sistólica-diastólica.
P.P. = Pulso de Presión.
P.A.m. = Presión Arterial media.
F.C. = Frecuencia Cardiaca.

Control = Normotensos

H.T.A.s = Hipertensión Arterial sistólica

H.T.A.s-d = Hipertensión Arterial sistólico-diastólica.

* p<0.05 pretest vs test

‡ p<0.01 pretest vs test

Análisis estadístico realizado con el Test de la T de Student para datos pareados.

RESPUESTA DE LA P.A. Y F.C.
TEST E. ISOMETRICO

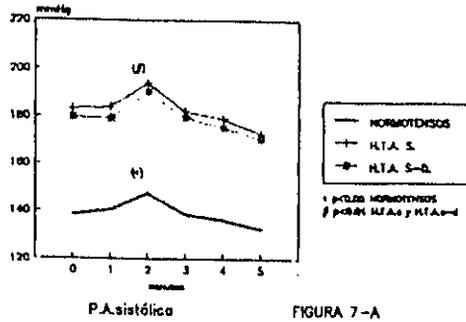


FIGURA 7-A

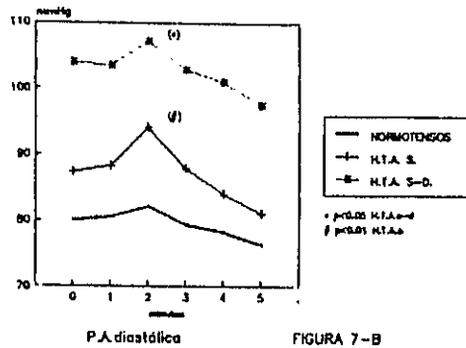


FIGURA 7-B

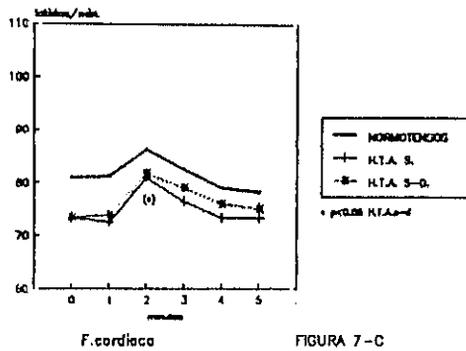


FIGURA 7-C

TABLA 11: RESPUESTA DE LA P.A. Y F.C. AL TEST DEL E. DINAMICO, EN SITUACION BASAL, DE LOS TRES GRUPOS DE PACIENTES ESTUDIADOS.

	CONTROL	H.T.A.s	H.T.A.s-d
P.A.s. pretest	138.8±9.1 (+)	183.1±10.8 (+)	178.8±9.5 (+)
P.A.s. test	168.1±6.5	216.8±14.5	210.6±22.1
P.A.d pretest	80±4.5	86.7±6.3 (#)	103.7±3.5 (#)
P.A.d. test	83.3±6.1	93.5±7.2	109.8±8.1
P.P. pretest	56±6.5 (+)	95.7±12.9 (#)	74.7±8.5 (+)
P.P. test	85±11.7	120.8±13.6	102.7±15.1
P.A.m. pretest	98.7±5.1 (#)	118.8±4.8 (+)	128.7±5.9 (#)
P.A.m. test	111.4±4.8	134.2±9	142.8±12.1
F.C. pretest	78.9±10 (+)	74.3±8.4 (+)	74.8±4.7 (+)
F.C. test	106.7±15	106.5±11.5	103.9±13.6

P.A.s. = Presión Arterial sistólica.
P.A.d = Presión Arterial sistólica-diastólica.
P.P. = Pulso de Presión.
P.A.m. = Presión Arterial media.
F.C. = Frecuencia Cardiaca.

Control = Normotensos

H.T.A.s. = Hipertensión Arterial sistólica

H.T.A.s-d = Hipertensión Arterial sistólico-diastólica.

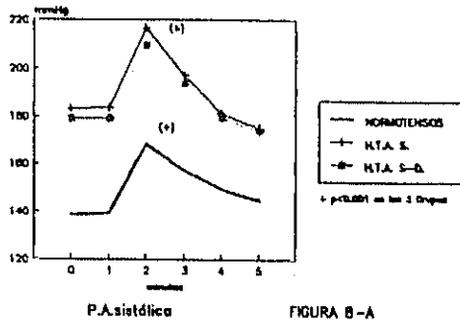
* p<0.05 pretest vs test

‡ p<0.01 pretest vs test

+ p<0.001 pretest vs test

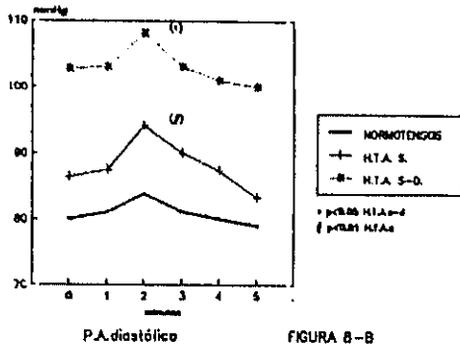
Análisis estadístico realizado con el Test de la T de Student para datos pareados.

RESPUESTA DE LA P.A. Y F.C. TEST E. DINAMICO



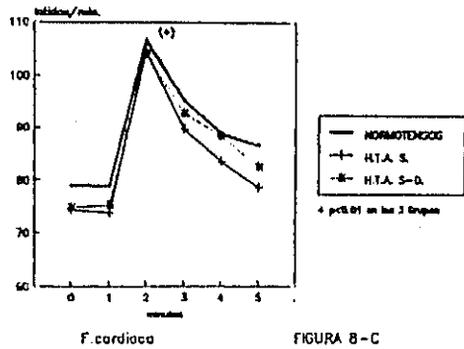
P.A. sistólica

FIGURA B-A



P.A. diastólica

FIGURA B-B



F. cardiaca

FIGURA B-C

RESPUESTA DE LA P.A. sistolica
DIFERENTES TESTS

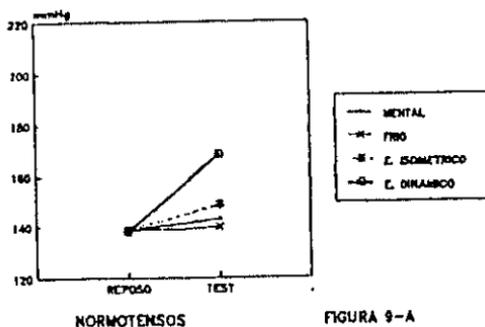


FIGURA 9-A

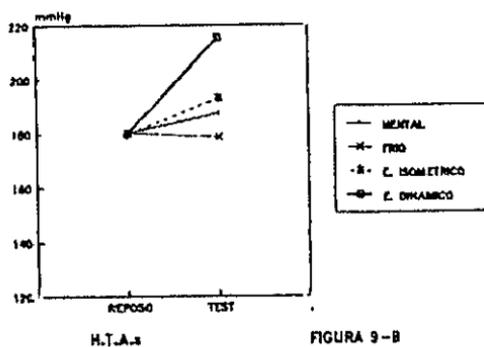


FIGURA 9-B

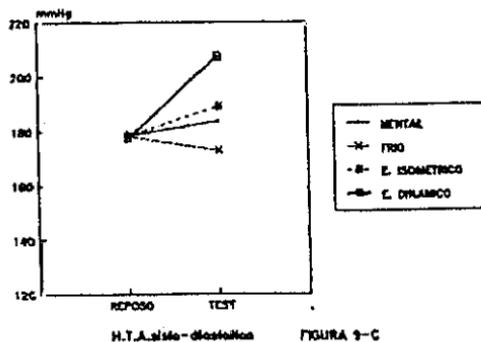
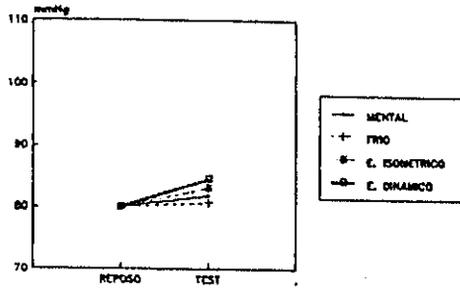


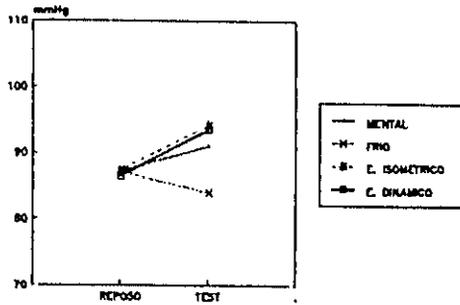
FIGURA 9-C

RESPUESTA DE LA P.A. diastolica
DIFERENTES TESTS



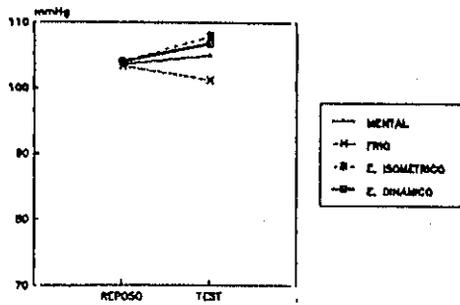
NORMOTENSOS

FIGURA 10-A



H.T.A. sistolica

FIGURA 10-B



H.T.A. sistolo-diastolica

FIGURA 10-C

RESPUESTA A LOS DIFERENTES TESTS.

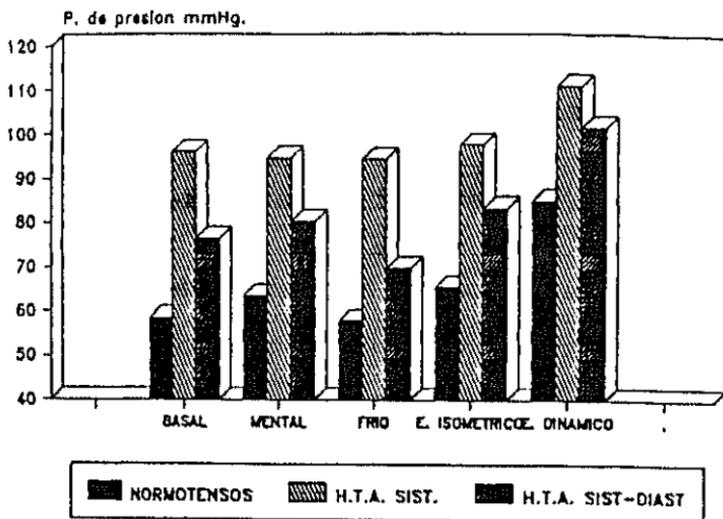


FIGURA 11-A

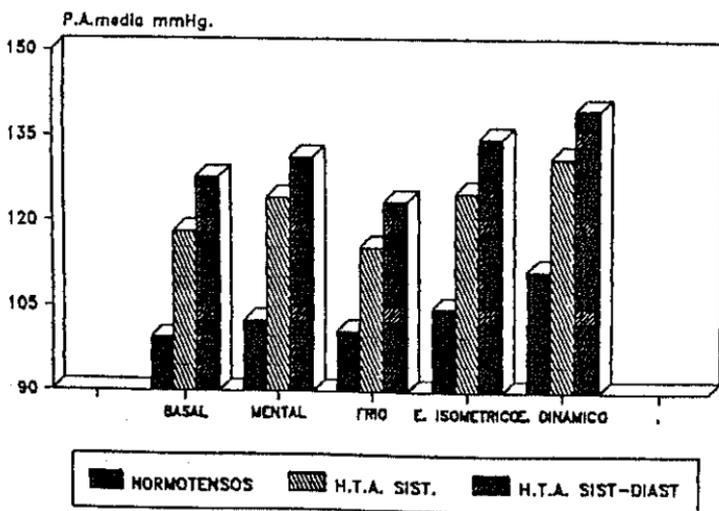


FIGURA 11-B

RESPUESTA DE LA F. cardiaca
DIFERENTES TESTS

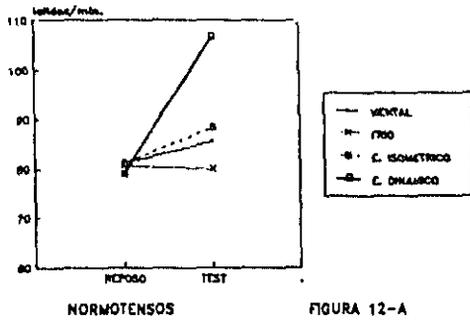


FIGURA 12-A

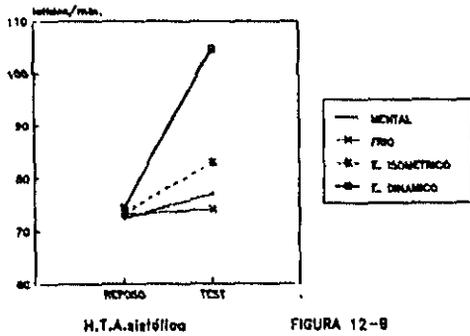


FIGURA 12-B

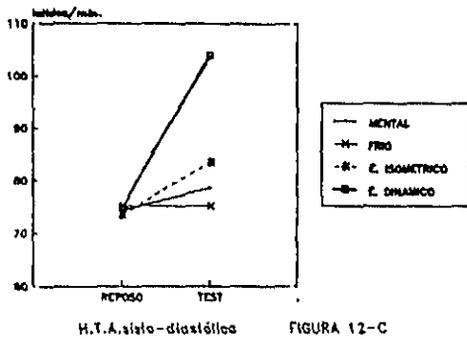


FIGURA 12-C



TABLA 12: RESPUESTA DE LA PRESION ARTERIAL Y F.CARDIACA A LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS.

GRUPO H.T.A. SISTOLICA.

	PRET ²	NITREND.	CAPTOPRIL	HCTZ+A.
P.A.s.(@)(†)	185.1±10 (*)	150.3±13.5	158.02±17.2	153.5±14.1
P.A.d. (‡)	87.1±4.7	83.5±9.4	84.5±5.7	82.1±6.3
P.P.	96.1±21 (*)	72.25±14.7	73.2±16.9	77.2±20.4
P.A.M.	121.4±15.4 (*)	107.5±8.25	110.2±7.1	107.7±9.45
F.C.	72.16±10.4	74.8±11.7	70.5±6.02	74.25±10.3

P.A.s. = Presión Arterial sistólica.
 P.A.d. = Presión Arterial sistólica-diastólica.
 P.P. = Pulso de Presión.
 P.A.m. = Presión Arterial media.
 F.C. = Frecuencia Cardiaca.

* p<0.01 PreT² vs Nitrendipina.

† p<0.05 PreT² vs HCTZ+A.

‡ p<0.05 PreT² vs Captopril.

Análisis estadístico realizado con el test de ANOVA

TABLA 13: RESPUESTA DE LA PRESION ARTERIAL Y F.CARDIACA A LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS.

GRUPO H.T.A. SISTOLICA-DIASTOLICA.

	PRET ₂	NITREND.	CAPTOPRIL	HCTZ+A.
P.A.s. (*)(\$)	180.2±15.2	147.2±25.7	159.8±22.9	145.9±17.5
P.A.d. (&)	104.1±4.1(#)	83.8±11.7	90.2±7.5	86.7±6.4
P.P. (@)	76.5±15.8	63.1±17.9	71.8±15.6	63.2±14.8
P.A.m. (+)	129.3±5.7	104.2±15.5	114.2±13.7	107.8±18.7
F.C.	69±7.2	75.8±8.1	68.9±7.3	70.4±7.3

P.A.s. = Presión Arterial sistólica.
P.A.d. = Presión Arterial sistólica-diastólica.
P.P. = Pulso de Presión.
P.A.m. = Presión Arterial media.
F.C. = Frecuencia Cardiaca.

* p<0.01 PreT₂ vs HCTZ+A.
\$ p<0.05 PreT₂ vs Captopril y Nitrendipina.
p<0.01 PreT₂ vs Nitrendipina.
& p<0.05 PreT₂ vs Captopril y HCTZ+A.
@ p<0.05 PreT₂ vs HCTZ+A.
+ p<0.01 PreT₂ vs los 3 tratamientos.

Análisis estadístico realizado con el test de ANOVA

RESPUESTA TERAPEUTICA DE LA P.A.

P.A. Sistólica.

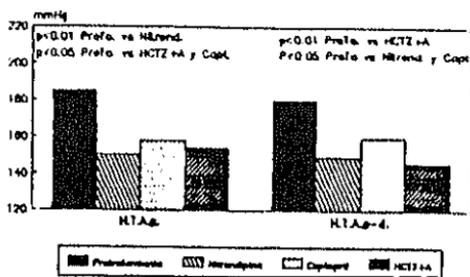


FIGURA 13-A

P.A. Diastólica.

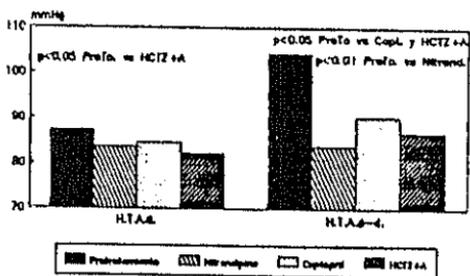


FIGURA 13-B

F. Cardíaca.

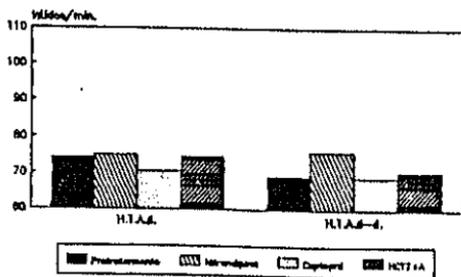


FIGURA 13-C

TABLA 14 A:

VALORES ANALITICOS EN SANGRE BAJO LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS, EN EL GRUPO DE PACIENTES CON H.T.A. SISTOLICA.

	PRET9	NITREND	HCTZ+A	CAPTOPRIL
Urea(mg/dl)	41.5±8.6	47.1±10.9	50.7±10.7	46.1±9.8
Creatinina(mg/dl)	1.18±0.1	1.23±1.6	1.32±0.18	1.28±0.18
Sodio(mEq/l)	140±2.7	141.6±2.3	140.1±2.1	140.5±2.4
Potasio(mEq/l)	4.13±0.45	4.27±0.26	4.33±0.4	4.45±0.23
CO3H(mEq/l)	26.68±3.2	26.18±2.9	26.74±2.1	26.8±3.5
A.Urico(mg/dl)	5.92±2.04	6.56±1.06	6.08±2.1	5.7±2.9
Calcio(mg/dl)	8.9±0.6	9.26±0.6	8.63±0.38	8.58±0.4
Fósforo(mg/dl)	2.95±0.44	3.13±0.5	3.27±0.37	3.38±0.73
Magnesio(mEq/l)	1.98±0.27	2.07±0.18	2.06±0.43	2.01±0.23
Prot.totales(g/dl)	6.76±0.86	7.18±0.41	6.76±0.26	6.81±0.47
Albumina(g/dl)	3.99±0.8	4.51±0.46	4.06±0.21	4.23±0.44

TABLA 14 B:

VALORES DEL METABOLISMO HIDROCARBONADO-LIPIDICO EN SANGRE BAJO LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS, EN EL GRUPO DE PACIENTES CON H.T.A. SISTOLICA.

	PRET9	NITREND	HCTZ+A	CAPTOPRIL
Glucosa(mg/dl)	104.7±10.4	105.2±13	104.2±11.7	105.4±17.3
Colesterol(mg/dl)	197.5±41	195.62±23	221.5±32.4	189.6±32
HDLColect.(mg/dl)	43.52±11	50.6±12	52.47±8.9	46.8±9.7
HDLCol/Col.total	4.69±1.02	4.02±0.63	4.36±1.13	4.39±0.96
LDLColect	132.9±41	123.2±19	146.4±30.7	131.7±16.7
Trigliceridos(mg/dl)	100.4±42	105.6±29	113.28±43	99±25.6

Análisis estadístico realizado con el Test de ANOVA.

TABLA 15 A:

VALORES ANALITICOS EN SANGRE BAJO LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS, EN EL GRUPO DE PACIENTES CON H.T.A. SISTOLICA-DIASTOLICA.

	PRET ²	NITREND	HCTZ+AMIL	CAPTOPRIL
Urea(mg/dl)	37±10	38.5±13.9	44.3±12.2	39.3±13
Creatinina(mg/dl)	1.08±0.2	1.12±0.3	1.12±0.2	1.11±0.2
Sodio(mEq/l)	141.3±1.8	139.5±3	140.7±1.8	142.8±3.2
Potasio(mEq/l)	4.16±0.28	4.13±0.26	4.16±0.4	4.41±0.27
CO ₃ H(mEq/l)	26.98±1.3	25±2.19	28.9±1.22	26.5±2.5
A.Urico(mg/dl) (*)	4.4±1.4	4.93±1.6	6.73±2.4	4.96±0.18
Calcio(mg/dl)	9.01±0.7	8.97±0.45	9.47±0.4	9.11±0.58
Fósforo(mg/dl)	3.22±0.5	3.06±0.55	3.33±0.38	2.99±0.45
Magnesio(mg/dl)	2.06±0.14	2.12±0.08	2.02±0.2	2.04±0.16
Prot.totales(g/dl)	6.7±0.6	6.8±0.31	7.08±0.32	6.85±0.38
Albumina(g/dl)	4.29±0.5	4.35±0.26	4.44±0.39	4.34±0.38

*p<0.05 PreT² vs HCTZ+A

TABLA 15 B:

VALORES DEL METABOLISMO HIDROCARBONADO-LIPIDICO EN SANGRE BAJO LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS, EN EL GRUPO DE PACIENTES CON H.T.A. SISTOLICA-DIASTOLICA.

	PRET ²	NITREND	HCTZ+AMIL	CAPTOPRIL
Glucosa(mg/dl)	103.8±7.9	105.1±5.7	104.2±7.9	105.6±9.2
Colesterol(mg/dl)	205±60.8	225.8±22	218.3±55	217.8±54
HDL-COL. (mg/dl)	55.57±16	57.3±12.4	51.9±15.5	55.98±20
HDL-COL/COL.total	4.28±1.3	4.11±0.97	4.3±0.81	4.1±1.1
LDL-COL.(mg/dl)	129.4±47	146.2±27.9	145.4±46.9	145.4±51.1
Trigliceridos(mg/dl)	103.3±32	106.7±36	105±39	97.2±44

Análisis estadístico realizado con el test de ANOVA.

TABLA 16: DATOS BIOQUIMICOS EN ORINA, BAJO LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS, EN EL GRUPO DE PACIENTES CON H.T.A. SISTOLICA.

	PRET2	NITREND	HCTZ+AMIL	CAPTOPRIL
Urea(g/24h.)	19.09±5.8	17.42±5.1	16.95±5.6	18.2±4.37
Creatinina(mg/24h.)	742.5±338	848.4±197	831.5±252	894.5±236
C.cr.(ml/min)	50.62±12	49.14±12	41.90±12	50.32±12.4
Sodio(mEq/24h.)	114.7±41.9	120.36±25	138.59±50	124.7±64
Potasio(mEq/24h.)	58.03±16.5	54.59±23	56.67±24	53.21±12
A. Urico(mg/24h.)	415±166.4	319.6±127	343.5±150	329.6±160
Calcio(mg/24h.)	110.8±43	79.06±38	79.9±26.3	91±42.3
Fósforo(mg/24h.)	564.9±206	477.2±330	515.7±195	474.7±123.6

Análisis estadístico realizado con el Test de ANOVA.

TABLA 17: DATOS BIOQUIMICOS EN ORINA, BAJO LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS, EN EL GRUPO DE PACIENTES CON H.T.A. SITOLICA-DIASTOLICA.

	PRET2	NITREND	HCTZ+AMIL	CAPTOPRIL
Urea(mg/24h.)	18.6±4.2	18.83±6.7	20.74±6.6	19.09±9.4
Creatinina(mg/24h.)	856.4±203	821.1±104	872±449.1	719.03±363
C.cr.(ml/min)	52.02±10.7	52.43±12	53.32±16.9	54.07±25.9
Sodio(mEq/24h.) (*)	93.26±37	114.17±17	139.5±35.2	109.5±51.4
Potasio(mEq/24h.)	57.9±18	62.3±0.17	62.8±19.3	63.78±20.6
A. Urico(mg/24h.)	393.4±134.4	462.1±140	397.9±235	455.9±205.7
Calcio(mg/24h.)	135.07±49	134.1±50.4	105.6±36.9	145.4±50.7
Fósforo(mg/24h.)	526.3±156.5	603.6±162	597.9±193	536.1±233

* p<0.05 PreT2 vs HCTZ+A.

Análisis estadístico realizado con el test de ANOVA

TABLA 18. COMPORTAMIENTO DEL EJE RENINA ANGIOTENSINA/ALDOSTERONA AL CAMBIO POSTURAL CON LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS EN EL GRUPO DE PACIENTES CON H.T.A. SISTOLICA.

ACTIVIDAD RENINA PLASMÁTICA (ARP) (ngAI/ml/hr.)

		Decúbito(basal)	Bipedestación
PRET2	(*)	1.24±1.54	2.66±2.6
NITRENDIPINA		2.95±4.3	6.1±9.05
CAPTOPRIL		3.6±2.85	6.2±6.03
HCTZ+A		4.15±2.1 (#)	7.1±5.8

* p<0.05 PreT2 vs HCTZ+A (decúbito)

† p<0.05 decúbito vs bipedestación.

ALDOSTERONA PLASMÁTICA (AP)(pg/ml)

		Decúbito(basal)	Bipedestación
PRET2	(*)	77.1±35.9 (#)	136.4±74.1 (+)
NITRENDIPINA		159.11±141.9	282.7±209
CAPTOPRIL		70.6±40	72.1±38
HCTZ+A		182.42±115 (#)	390±199.2

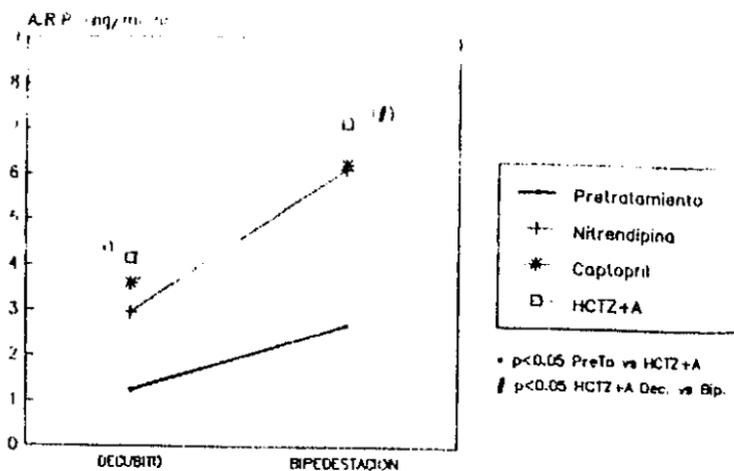
* p<0.01 PreT2 vs HCTZ+A (en decúbito).

† p<0.05 decúbito vs bipedestación. (HCTZ+A, y en PreT2).

‡ p<0.01 PreT2 vs HCTZ+A (en bipedestación)

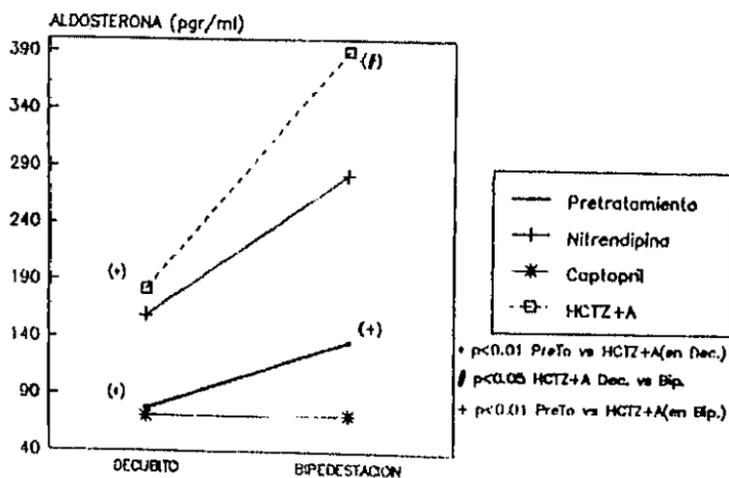
Análisis estadístico realizado con el Test de la t de Student para datos pareados.

RESPUESTA A RRF ALDOSTERONA DIFERENTES TRATAMIENTOS



H.T.A. sistólica

FIGURA 14--A



H.T.A. sistólica

FIGURA 14--B

TABLA 19: COMPORTAMIENTO DEL EJE RENINA-ANGIOTENSINA/ALDOSTERONA AL CAMBIO POSTURAL CON LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS EN EL GRUPO DE PACIENTES CON H.T.A. SISTOLICO-DIASTOLICA.

 ACTIVIDAD RENINA PLASMÁTICA (ARP) (ngAI/ml/hr.)

	Decúbito(basal)	Bipedestación
PRET ²	0.4±0.29	0.91±1.39 (#)
NITRENDIPINA	1.04±0.8	2.97±3.42
CAPTOPRIL	0.81±0.9	1.45±2.04
HCTZ+A	1.95±2.4	4.05±3.6

 # p<0.05 PreT² vs HCTZ+A (en bipedestación).

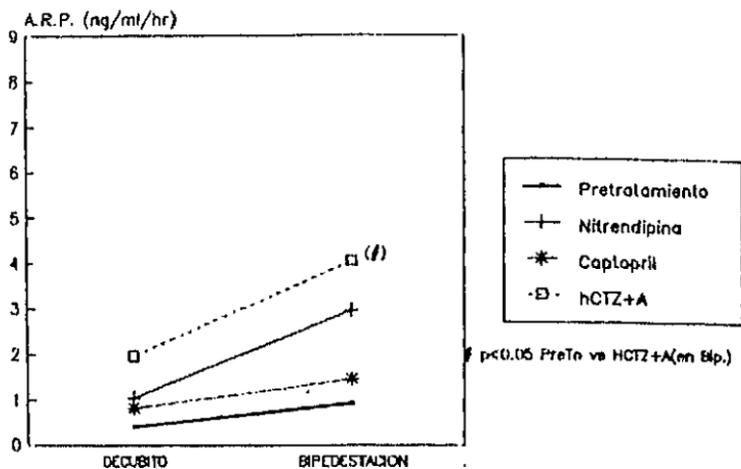
 ALDOSTERONA PLASMÁTICA (AP)(pg/ml)

	Decúbito(basal)	Bipedestación
PRET ²	80.7±38.16 (*)	132.4±105.8 (*)
NITRENDIPINA	122.4±68.7	204.1±100.1
CAPTOPRIL	71.11±54.2	75.4±49.4
HCTZ+A	204.12±61	388.22±159.19

 * p<0.01 PreT² vs HCTZ+A. (en decúbito y en bipedestación.)

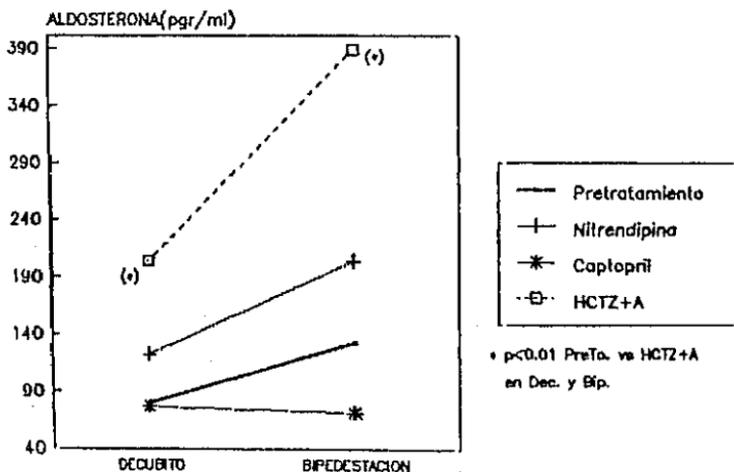
Análisis estadístico realizado con el Test de la t de Student para datos pareados.

RESPUESTA A.R.P./ALDOSTERONA
DIFERENTES TRATAMIENTOS.



H.T.A.sisto-diastólica

FIGURA 15-A



H.T.A.sisto-diastólica

FIGURA 15-B

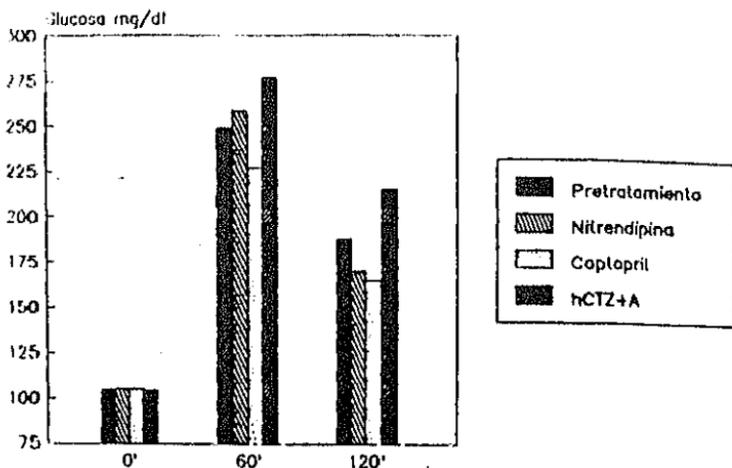
A 20: SOBRECARGA ORAL DE GLUCOSA BAJO DIFERENTES TRATAMIENTOS EN LOS PACIENTES CON H.T.A. SISTOLICA.

	PRET ^o	NITREN.	CAPTOPRIL	HCTZ+A.
osa Basal(mg/dl)	104.7±10.4	105.2±13	105.4±11.7	104.2±11.7
osa 60' (mg/dl)	249.2±69	258.4±42	227.6±65	276.8±76
osa 120' (mg/dl)	187.8±59	170.2±56	164.8±46.4	215.6±67
lina basal(uU/ml)	10.92±5.2	6.92±3.9	11.51±9	9.58±5.6
lina 60' (uU/ml)	110.6±54	62.87±26	109.6±59.2	138.1±107
lina 120' (uU/ml)	113.3±74.7	38.4±28.4(*)	116.8±103	110.5±69
/insul basal	12.1±6.8	19.7±8.8	16±11	14.8±8.1
/insul 60'	3.05±2.1	4.65±1.7	2.81±0.8	2.9±2.1
/insul 120'	2.52±1.9	7.86±4.6	2.76±3.4	2.66±2.05

0.05 Nitrendipina vs PreT^o, Captopril y HCTZ+A.

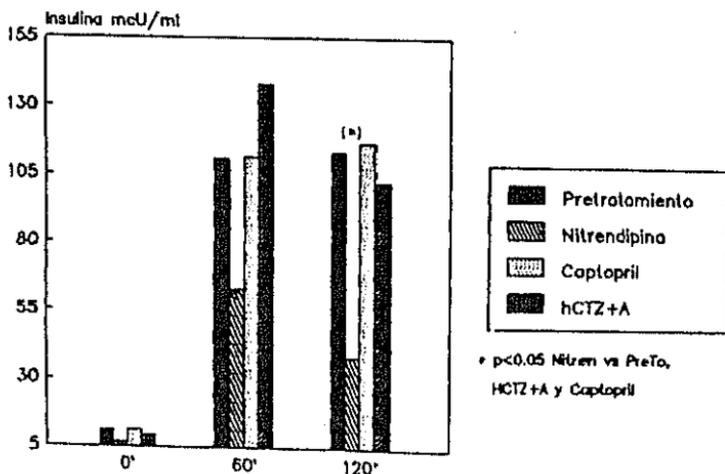
ísis estadístico realizado con el Test de ANOVA.

SOBRECARGA ORAL DE GLUCOSA.
DIFERENTES TRATAMIENTOS.



H.T.A.sistólica

FIGURA 16-A



H.T.A.sistólica

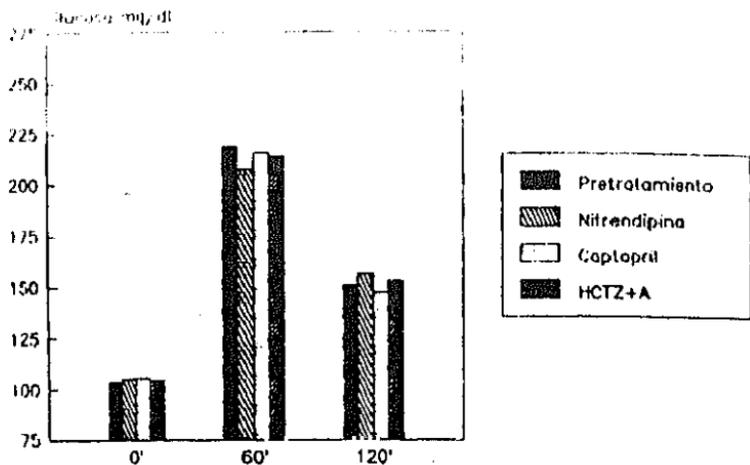
FIGURA 16-B

TABLA 21: SOBRECARGA ORAL DE GLUCOSA BAJO DIFERENTES TRATAMIENTOS EN LOS PACIENTES CON H.T.A. SISTOLICA-DIASTOLICA.

	PRET ⁹	NITREN.	CAPTOPRIL	HCTZ+A.
Glucosa Basal (mg/dl)	103.7±7.9	105.1±5.7	105±9.2	104.2±7.9
Glucosa 60' (mg/dl)	220.7±39.6	207.7±19.9	215.7±38	214.4±48.7
Glucosa 120' (mg/dl)	150.4±17	156.6±31	147±32.05	152.8±34.6
Insulina basal (uU/ml)	9.61±2.8	10.62±6.6	8.42±3.6	12.3±7.6
Insulina 60' (uU/ml)	75.75±38	89.88±49	87.1±60.7	116.6±46.8
Insulina 120' (uU/ml)	77.74±36.3	62±44.2	52.7±35.9	91.5±64.6
Gluc/insul basal	11.62±4	11.06±5.6	16.39±9.5	11.89±8.11
Gluc/insul 60'	2.99±1.4	3.34±2.9	4.9±6.7	2.06±0.8
Gluc/insul 120'	2.67±1.32	3.3±2.24	5.02±4.9	1.93±1.33

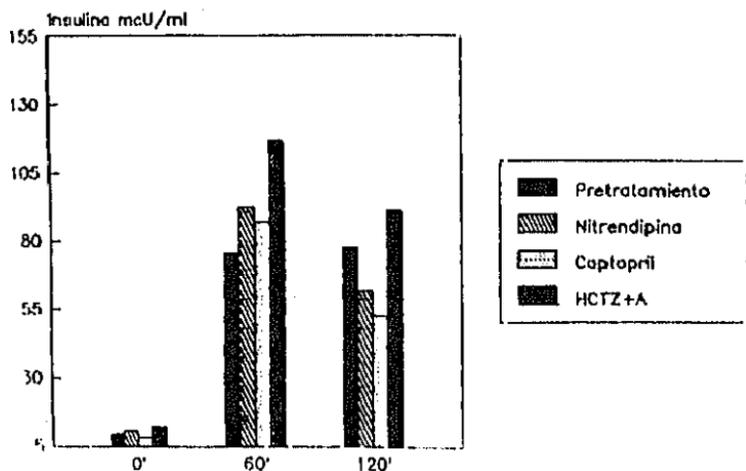
Análisis estadístico realizado con el Test de ANOVA.

SOBRECARGA ORAL DE GLUCOSA
DIFERENTES TRATAMIENTOS



H.T.A. sisto-diastólica

FIGURA 17-A



H.T.A. sisto-diastólica

FIGURA 17-B

TABLA 22: RESPUESTA DE LA P.A. Y F.C. AL CAMBIO POSTURAL BAJO
 LOS DISTINTOS TATAMIENTOS, EN EL GRUPO DE PACIENTES
 CON H.T.A. SISTOLICA

	PRET2	NITREND.	CAPTOP.	HCT2+AMIL
P.A.s decubito	185.1±10(*)	150.3±13.5	158.02±17.2	153.16±14.2
P.A.s bipedest.	177.3±13.3	149.8±14.1	156.6±23.2	151.0±17.4
P.A.d decubito	87.1±4.7	83.5±9.4	84.5±5.7	82.1±6.3
P.A.d bipedest.	86.9±3.8	81.7±6.9	84.7±8.3	81.3±5.3
P.P. decubito	96.1±21.4(*)	72.2±11.7	73.2±16.9	77.2±20.3
P.P. bipedest.	89.16±13.9	67.1±13.5	71.8±19	74±21.1
P.A.m decubito	121±5.4 (*)	107.5±8.25	110.2±7.2	107.7±9.45
P.A.m bipedest.	118.08±5.16	104±7.6	108.6±12	106±4.4
F.C. decubito	72.16±10.4	74.8±11.7	70.5±6.02	74.2±10.3
F.C. bipedest.	79.6±9.4 (#)	79.7±10 (*)	77.25±7 (#)	80±11.6(*)

P.A.s. = Presión Arterial Sistólica.
 P.A.d. = Presión Arterial Diastólica.
 P.P. = Pulso de Presión.
 P.A.m. = Presión Arterial Media.
 F.C. = Frecuencia Cardíaca

* p<0.05 decúbito vs bipedestación.

p<0.01 decúbito vs bipedestación.

Análisis estadístico realizado con el Test de la T de Student
 para datos pareados.

RESPUESTA AL CAMBIO POSTURAL
 DIFERENTES TRATAMIENTOS
 H.T.A. sistólico

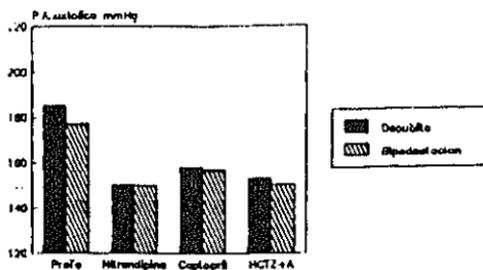


FIGURA 18-A

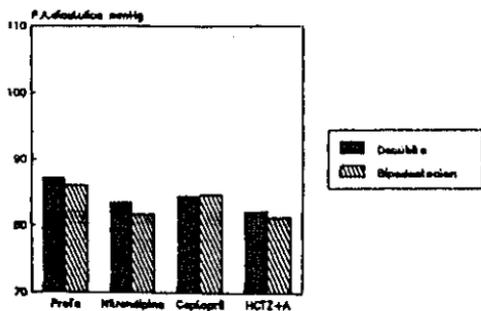


FIGURA 18-B

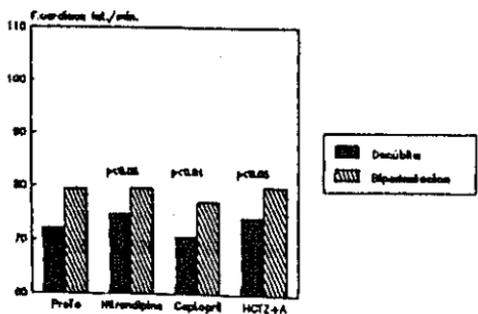


FIGURA 18-C

TABLA 23 RESPUESTA DE LA P.A. Y F.C. AL CAMBIO POSTURAL BAJO
 LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS EN EL GRUPO DE PACIENTES
 CON H.T.A. SISTOLICA-DIASTOLICA.

	PRET ^o	NITREND.	CAPTOP	HCT2+AMIL.
P.A.s decubito	180.2±15.2	147.2±25.7	159±22.9(*)	145.9±17.5
P.A.s bipedest.	179±14.3	149.9±26	153.1±23.9	150±18.1
P.A.d decubito	104.1±4.1	83.8±11.7	90.2±10.5	86.7±6.4
P.A.d bipedest.	103.3±5.8	86.9±11.3	90.8±11	88.8±5.7
P.P. decubito	76.5±15.8	63.12±17.9	71.8±15.6(*)	63.2±14.8
P.P. bipedest.	76.3±15.4	66.25±18.8	62.7±16.6	61.25±15.8
P.A.m decubito	129.3±5.7	104.3±15.5	114.2±13.7	107.81±8.7
P.A.m bipedest.	128.6±6.2	108.8±15.3	111.7±14.5	109.7±9.04
F.C. decubito	69±7.2 (*)	75±9.7 (‡)	68.9±17.3(*)	70.4±7.3(‡)
F.C. bipedest.	73.7±8.8	81.7±9	74.4±10	77.5±7

P.A.s. = Presión Arterial Sistolica.
 P.A.d. = Presión Arterial Diastolica.
 P.P. = Pulso de Presión.
 P.A.m. = Presión Arterial Media.
 F.C. = Frecuencia Cardiaca

* p<0.05 decúbito vs bipedestación.
 ‡ p<0.01 decúbito vs bipedestación.

Análisis estadístico realizado con el Test de la T de Student
 para datos pareados.

RESPUESTA AL CAMBIO POSTURAL.
 DIFERENTES TRATAMIENTOS.
 H.T.A.sisto-diastólica

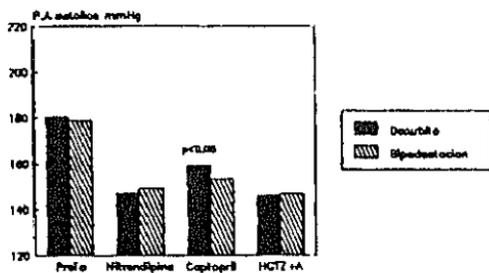


FIGURA 19-A

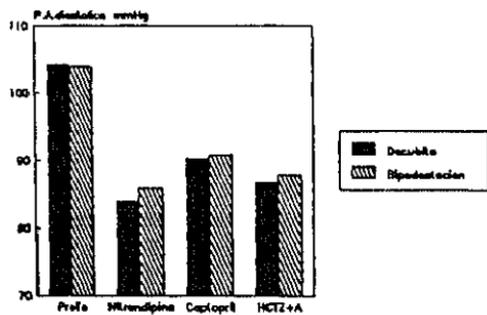


FIGURA 19-B

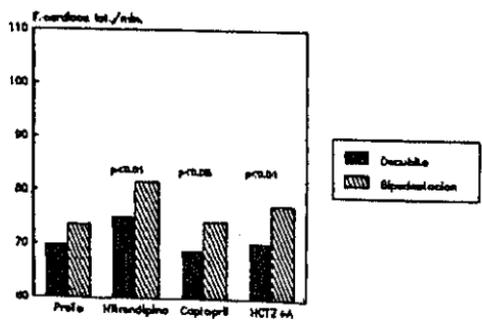


FIGURA 19-C

TABLA 24: RESPUESTA DE LA P.A. Y F.C. AL TEST MENTAL, BAJO LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS, DEL GRUPO H.T.A. SISTOLICA.

	PRETRATAMIENTO	NITRENDIPINA	CAPTOPRIL	HCTZ+A
P.A.s. pretest	182.2±12	149.8±16.5	157.5±20	154.8±18
P.A.s. test (*)	188.9±11.2 (*)	151.7±17.9	165±17.1	156.1±16.6
P.A.d. pretest	87.3±4.6	80.8±6.2	83.7±6.1	82.8±4.9
P.A.d. test(*)(&)	91.8±5.9 (#)	82.7±4.4	85.6±5.1	83.1±6.8
P.P. pretest	94.7±12	69±13	75.7±19.9	73.6±22.8
P.P. test	95.8±14.5 (@)	68.9±15.3	81.3±18.3	73.7±25
P.A.m. pretest	118.7±4.7	103.4±8.6	108.4±8.3	107.8±8.26
P.A.m. test(+)(&)	125.3±5.7	105.7±9.4	112.7±5.9	109.5±11.2
F.C. pretest	72.37±8.6	73.2±8.3	73.3±7.4	71.2±5.9
F.C. test	78.6±9.5	79±10	73.7±6.5	75.6±8

P.A.s. = Presión Arterial sistólica.
P.A.d = Presión Arterial sistólica-diastrólica.
P.P. = Pulso de Presión.
P.A.m. = Presión Arterial media.
F.C. = Frecuencia Cardiaca.

* p<0.01 pretratamiento vs Nitrendipina.
p<0.05 pretratamiento vs HCTZ+A.
& p<0.01 pretratamiento vs Nitrendipina.
& p<0.05 pretratamiento vs Captopril.
@ p<0.05 pretratamiento vs Nitrendipina.
+ p<0.01 pretratamiento vs Nitrendipina y HCTZ+A.

Análisis estadístico realizado con el Test de ANOVA.

RESPUESTA DE LA P.A.-F.C.
DIFERENTES TRATAMIENTOS.
TEST MENTAL

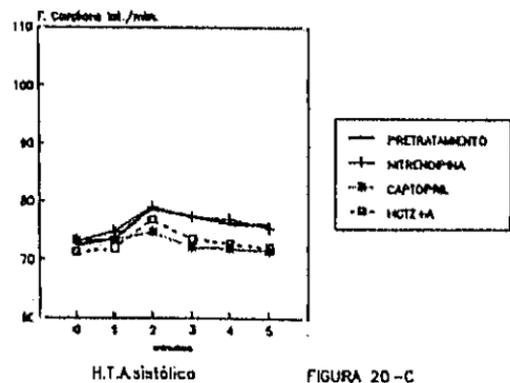
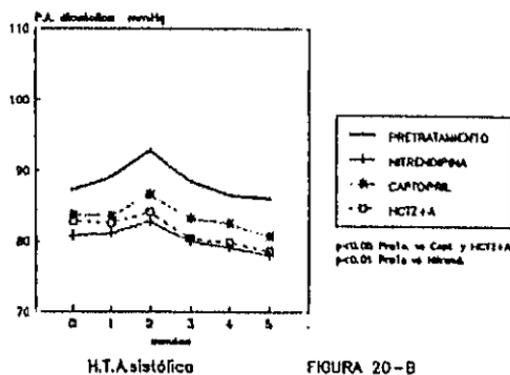
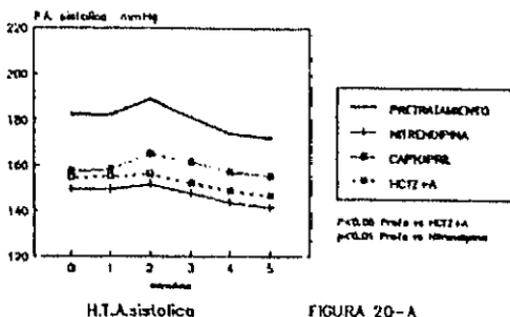


TABLA 25: RESPUESTA DE LA P.A. Y F.C. AL TEST MENTAL, BAJO LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS, DEL GRUPO H.T.A. SISTOLICA-DIASTOLICA.

	PRETRATAMIENTO	NITRENDIPINA	CAPTOPRIL	HCTZ+A
P.A.s. pretest	179.1±10	149.3±13.7	157.1±19.4	145.4±18.6
P.A.s. test (\$) 185.3±11 (*)		152.8±15.7	162±18	148.9±21
P.A.d. pretest	103.6±2.9	83.9±7.5	88.3±7.3	84±8.2
P.A.d. test(§)(&) 105.8±2.1		85±8.3	91.4±7.7	86.8±8.7
P.P. pretest	75.9±8.4	66.75±12	69.2±14.7	60.5±11.9
P.P. test (θ) 80.4±8.7		68.7±12.3	70.6±14.1	61.3±11.9
P.A.m. pretest	128.8±6	105.6±8.1	110.3±10.4	105.6±12.6
P.A.m. test(¶)(&) 132.4±3.9		108.75±10.3	114.5±10.1	107.9±14.3
F.C. pretest	74.2±4.8	76.1±8.9	68.5±7.1	68.7±6.4
F.C. test	78.6±4.8	80±11.1	73.6±9	76.5±5.9

P.A.s. = Presión Arterial sistólica.
P.A.d = Presión Arterial sistólica-diastólica.
P.P. = Pulso de Presión.
P.A.m. = Presión Arterial media.
F.C. = Frecuencia Cardiaca.

* p<0.05 pretratamiento vs Nitrendipina.
\$ p<0.01 pretratamiento vs HCTZ+A
¶ p<0.01 pretratamiento vs Nitrendipina y HCTZ+A.
& p<0.05 pretratamiento vs Captopril.
θ p<0.05 pretratamiento vs HCTZ+A.

Análisis estadístico realizado con el Test de ANOVA.

RESPUESTA DE LA P.A-F.C.
DIFERENTES TRATAMIENTOS.
TEST MENTAL

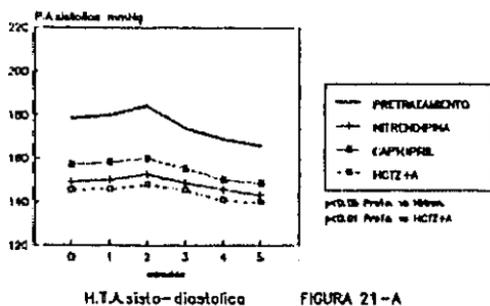


FIGURA 21-A

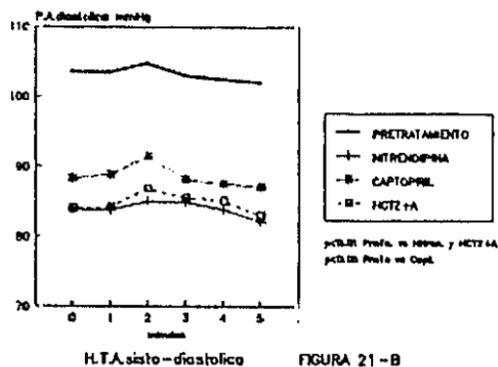


FIGURA 21-B

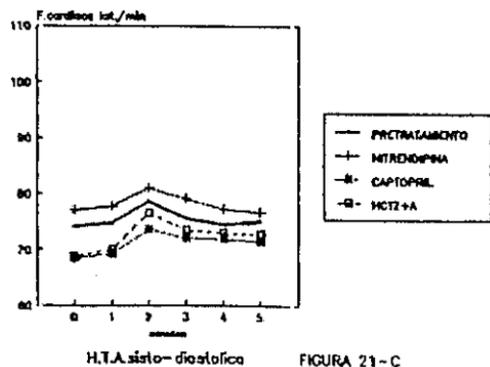


FIGURA 21-C

TABLA 26: RESPUESTA DE LA P.A. Y F.C. AL TEST DEL FRIO, BAJO LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS, DEL GRUPO H.T.A. SISTOLICA.

	PRETRATAMIENTO	NITRENDIPINA	CAPTOPRIL	HCTZ+A
P.A.s. pretest	182.7±12	148.7±19	156.5±16.9	153.6±20.3
P.A.s. test (*)	180.8±19.4	150.1±19.3	160.8±20.3	155.5±31.4
P.A.d. pretest	87.2±4.6	79.8±7.6	82±4.2	81±8.2
P.A.d. test	84.1±10.2	80.2±10.9	83.75±7.2	82.5±7.8
P.P. pretest	95.1±14	68.1±16.3	75.5±16.9	70.8±23
P.P. test	94.5±19.1	70.6±13.8	80.1±20	73.6±21
P.A.m. pretest	118.9±4.5	102.5±10.5	106.1±6.6	104.7±10
P.A.m. test	115.8±15	103.8±12.4	109.5±9.2	107±11.9
F.C. pretest	73.1±8.5	73.8±9.9	73±6.9	70.1±9.9
F.C. test	74.1±8.9	75.1±8.8	71±7.5	72.7±10.2

P.A.s. = Presión Arterial sistólica.
P.A.d = Presión Arterial sistólica-diafistólica.
P.P. = Pulso de Presión.
P.A.m. = Presión Arterial media.
F.C. = Frecuencia Cardiaca.

* p<0.05 pretratamiento vs Nitrendipina.

Análisis estadístico realizado con el Test de ANOVA.

RESPUESTA DE LA P.A.-F.C.
 DIFERENTES TRATAMIENTOS.
 TEST DEL FRIO.

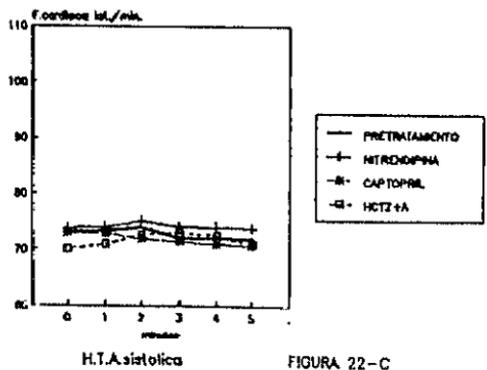
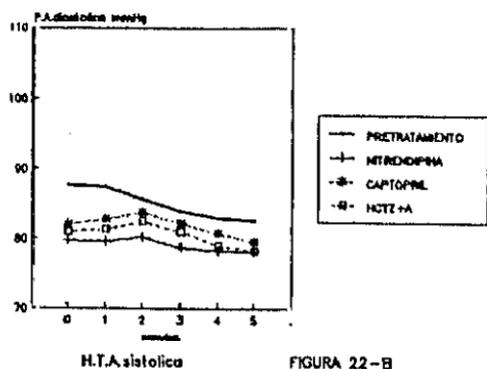
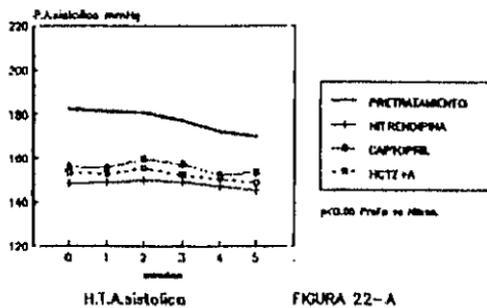


TABLA 27: RESPUESTA DE LA P.A. Y F.C. AL TEST DEL FRIO, BAJO LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS, DEL GRUPO H.T.A. SISTOLICA-DIASTOLICA.

	PRETRATAMIENTO	NITRENDIPINA	CAPTOPRIL	HCTZ+A
P.A.s. pretest	179±10.1	149.25±12	156.4±18.2	145.9±21
P.A.s. test (*)	174±12.8	150.6±19.1	158.8±20.1	148.2±24
P.A.d. pretest	103.8±2.9	82.6±5.6	88.5±6	84.1±8.7
P.A.d. test (*)	101.6±4.7(‡)	84.1±7.2	89±6.4	85.6±10.1
P.P. pretest	75.6±8.1	67.6±6	67.9±15.7	62.2±16.3
P.P. test	69.8±12.5	65.5±15.6	70.7±16.1	63.1±17
P.A.m. pretest	128.6±4.1	104.1±7.2	109.5±9.1	104.6±12.2
P.A.m. test (*)	124.5±5.7(‡)	106.3±11.5	111.5±10.2	106.1±15
F.C. pretest	75.1±4.4	76.5±9.9	69.6±7.2	71.4±7.8
F.C. test	75.2±5	76.3±6.8	73.8±4.1	74.3±8.6

P.A.s. = Presión Arterial sistólica.
P.A.d = Presión Arterial sistólica-diastrólica.
P.P. = Pulso de Presión.
P.A.m. = Presión Arterial media.
F.C. = Frecuencia Cardiaca.

* p<0.05 pretratamiento vs HCTZ+A.
‡ p<0.05 pretratamiento vs Nitrendipina.

Análisis estadístico realizado con el Test de ANOVA.

RESPUESTA DE LA P.A.-F.C.
 DIFERENTES TRATAMIENTOS.
 TEST DEL FRIO.

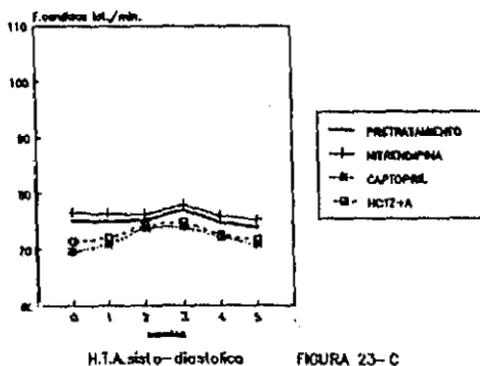
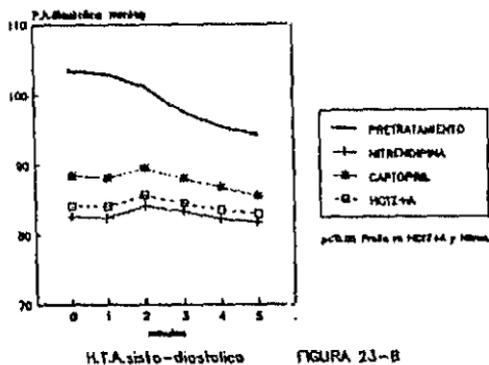
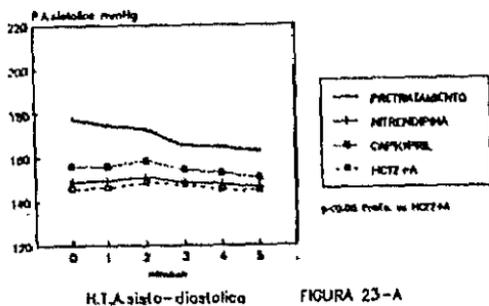


TABLA 28; RESPUESTA DE LA P.A. Y F.C. AL TEST DEL E.ISOMETRICO,
BAJO LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS, DEL GRUPO H.T.R.
SISTOLICA.

	PRETRATAMIENTO	NITRENDIPINA	CAPTOPRIL	HCTZ+A
P.A.s. pretest	183.2±11.5	149.4±16	156.7±17.9	153.5±24.1
P.A.s. test (\$)	192.8±12.2 (*)	158.2±18.3	170.1±11.6	160.1±26
P.A.d. pretest	87.3±4.5	79.8±8.3	83.2±7.5	81.8±8.2
P.A.d. test	94.1±6.6 (#)	84.5±6	89.1±4.9	86.3±9.6
P.P. pretest	94.9±13.8	70±12.5	74.5±17.9	71.6±24
P.P. test (&)	97.8±14.1 (@)	75.7±14	90.2±13	74.8±23.4
P.A.m. pretest	119.1±4.5	103.5±6.8	107.7±8.6	105.5±10.6
P.A.m. test (\$)	126.4±6.2 (*)	108.1±6.2	119.3±3.8	111.3±9.3
F.C. pretest	73.4±8.5	75.1±10	70.6±7.2	69.6±7
F.C. test	80.9±9.7	83.5±9.7	77.3±8.1	81.7±7.4

P.A.s. = Presión Arterial sistólica.
P.A.d = Presión Arterial sistólica-diastrólica.
P.P. = Pulso de Presión.
P.A.m. = Presión Arterial media.
F.C. = Frecuencia Cardiaca.

* p<0.01 pretratamiento vs Nitrendipina.
\$ p<0.05 pretratamiento vs HCTZ+A.
p<0.05 pretratamiento vs Nitrendipina.
@ p<0.01 pretratamiento vs Nitrendipina.
& p<0.05 pretratamiento vs Captopril.

Análisis estadístico realizado con el Test de ANOVA.

RESPUESTA DE LA P.A.-F.C.
 DIFERENTES TRATAMIENTOS.
 TEST E. ISOMETRICO.

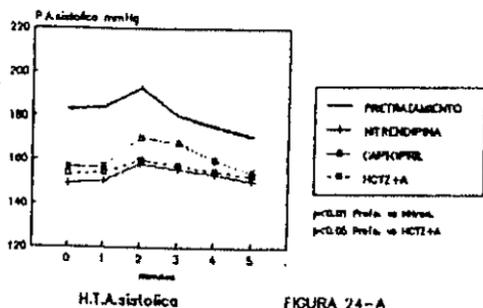


FIGURA 24-A

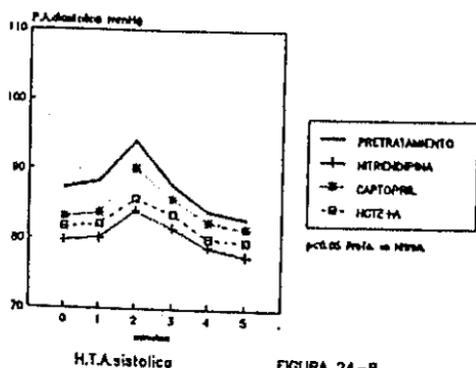


FIGURA 24-B

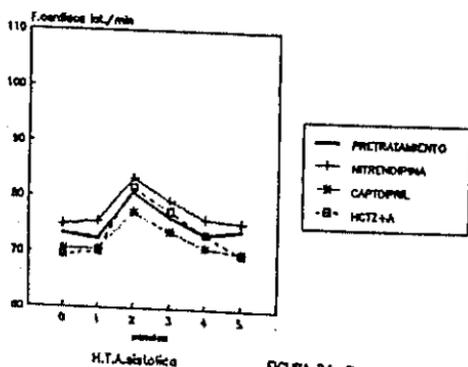


FIGURA 24-C

TABLA 29: RESPUESTA DE LA P.A. Y F.C. AL TEST DE E. ISOMETRICO,
BAJO LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS, DEL GRUPO H.T.A.
SISTOLICA-DIASTOLICA.

	PRETRATAMIENTO	NITRENDIPINA	CAPTOPRIL	HCTZ+A
P.A.s. pretest	179.3±9.1	148.7±16.6	156.7±17.6	144.8±19
P.A.s. test (*)	190.1±12.3	155.8±16.6	170.6±13.7	151±18.8
P.A.d. pretest	103.9±2.5	82.8±6.9	88.4±6.7	83.5±6.4
P.A.d. test(†)(@)	109.2±3.7	85.6±7.5	93.7±9.3	85.1±7.1
P.P. pretest	75.4±8.7	65.77±13.4	68.3±16.3	61.8±16.1
P.P. test	82.3±12.1	68±13.5	76.8±11.3	64.4±23.6
P.A.m. pretest	128.8±3.8	105±8.8	111.4±9.2	103.8±9.9
P.A.m. test (@)	136.6±4.7	109.8±8.4	120.3±11.5	107.3±14
F.C. pretest	73.5±4.6	74.7±6.9	69.2±7.9	71.9±7.8
F.C. test	81.7±6.9	83±3.9	76±5.2	77±4.8

P.A.s. = Presión Arterial sistólica.
P.A.d. = Presión Arterial sistólica-diastrólica.
P.P. = Pulso de Presión.
P.A.m. = Presión Arterial media.
F.C. = Frecuencia Cardiaca.

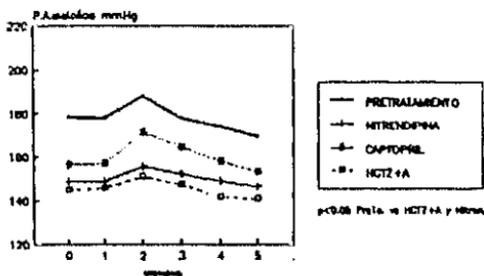
* p<0.05 pretratamiento vs Nitrendipina y HCTZ+A.

† p<0.05 pretratamiento vs Captopril.

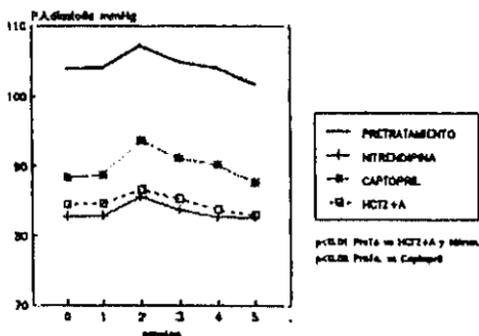
@ p<0.01 pretratamiento vs Nitrendipina y HCTZ+A.

Análisis estadístico realizado con el Test de ANOVA.

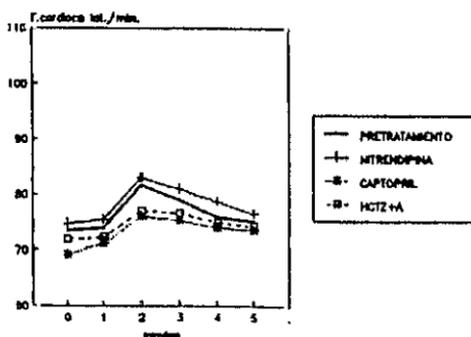
RESPUESTA DE LA P.A.-F.C.
 DIFERENTES TRATAMIENTOS.
 TEST E. ISOMETRICO.



H.T.A.sisto-diastolico FIGURA 25-A



H.T.A.sisto-diastolico FIGURA 25-B



H.T.A.sisto-diastolico FIGURA 25-C

TABLA 30: RESPUESTA DE LA P.A. Y F.C. AL TEST DEL E. DINAMICO,
BAJO LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS, DEL GRUPO H.T.A.
SISTOLICA.

	PRETRATAMIENTO	NITRENDIPINA	CAPTOPRIL	HCTZ+A
P.A.s. pretest	183.1±10.8	149.8±19	157.1±12.1	153.6±26.8
P.A.s. test	216.8±16.5 (*)	171.3±18.5	195±20.7	180.1±21.3
P.A.d. pretest	86.7±4.3	80.4±9.3	83.8±4.5	81.5±8.1
P.A.d. test	93.5±7.2 (*)	83±8.7	87.7±8.3	86.5±8.4
P.P. pretest	95.7±12.9	70.2±15.6	74.6±16.2	72.1±27.8
P.P. test	120.8±13.6	88.3±29	108.1±22.6	96.8±28.7
P.A.m. pretest	118.8±4.8	103.9±11.1	107.6±6.1	106±8.7
P.A.m. test	134.2±9 (‡)	112.6±12.6	122.25±8.7	117.6±6
F.C. pretest	74.3±8.4	76.2±6.2	72.5±7.5	74.3±4.8
F.C. test	104.5±11.5	100±8.2	98.2±12.3	97±9.6

P.A.s. = Presión Arterial sistólica.
P.A.d = Presión Arterial sistólica-diastólica.
P.P. = Pulso de Presión.
P.A.m. = Presión Arterial media.
F.C. = Frecuencia Cardiaca.

* p<0.05 pretratamiento vs Nitrendipina.

‡ p<0.01 pretratamiento vs Nitrendipina.

Análisis estadístico realizado con el Test de ANOVA.

RESPUESTA DE LA P.A.-F.C.
DIFERENTES TRATAMIENTOS.
TEST E. DINAMICO.

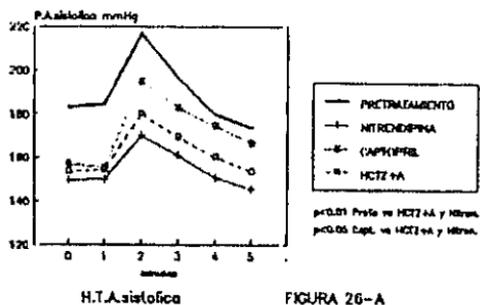


FIGURA 26-A

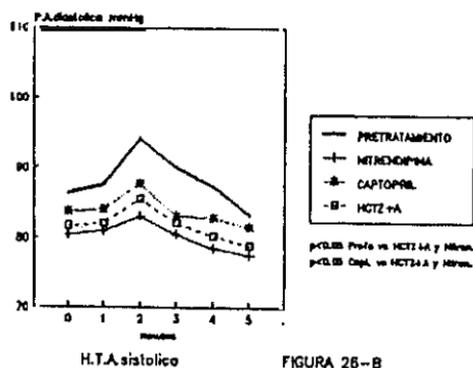


FIGURA 26-B

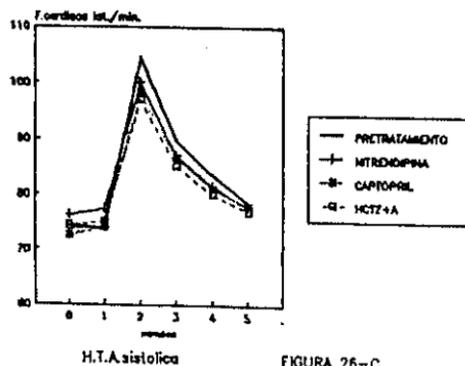


FIGURA 26-C

TABLA 31: RESPUESTA DE LA P.A. Y F.C. AL TEST DE E. DINAMICO,
BAJO LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS, DEL GRUPO H.T.A.
SISTOLICA-DIASTOLICA.

	PRETRATAMIENTO	NITRENDIPINA	CAPTOPRIL	HCTZ+A
P.A.s. pretest	178.8±9.5	149±15.8	159.6±17.5	143.9±18.1
P.A.s. test (*)	210.6±22.1	171.3±17.6	194.1±18 (@)	170.8±20.7
P.A.d. pretest	103.9±3.5	82.5±2.2	89.4±7.6	83±6.2
P.A.d. test (+)	109.8±8.1 (#)	88±6.7	96.1±7.9 (@)	87.8±5.5
P.P. pretest	74.7±8.5	66.5±13.5	69.2±12.9	61.5±15.1
P.P. test (+)	102.7±15.1	83.2±13	100.7±10.8	82.1±18.8
P.A.m. pretest	128.7±5.9	104.5±3.8	110±7	102.8±9.1
P.A.m. test (*)	142.8±12.1	115.8±9.6	128.6±10.2(@)	114.6±13.4
F.C. pretest	74.8±4.7	75.5±9.7	68.4±6.6	71.1±8
F.C. test	103.9±13.6	105.6±13	98±12.3	100.8±10.9

P.A.s. = Presión Arterial sistólica.
P.A.d = Presión Arterial sistólica-diastólica.
P.P. = Pulso de Presión.
P.A.m. = Presión Arterial media.
F.C. = Frecuencia Cardiaca.

* p<0.01 pretratamiento vs Nitrendipina y HCTZ+A.

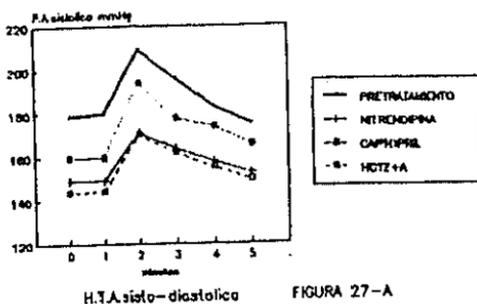
p<0.05 pretratamiento vs Nitrendipina.

+ p<0.05 pretratamiento vs HCTZ+A.

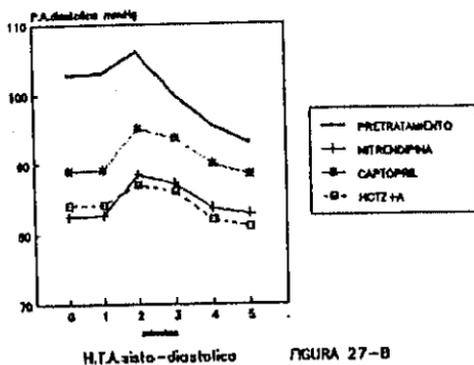
@ p<0.05 Captopril vs Nitrendipina y HCTZ+A.

Análisis estadístico realizado con el Test de ANOVA.

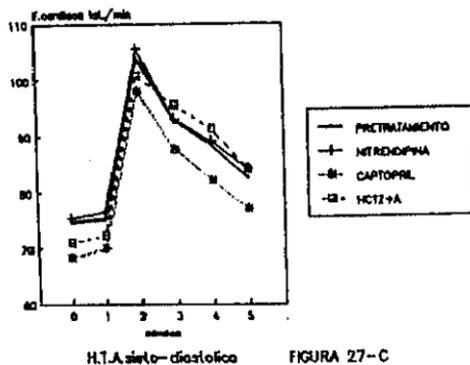
RESPUESTA DE LA P.A.-F.C.
 DIFERENTES TRATAMIENTOS.
 TEST E. DINAMICO.



H.T.A. sisto-diastrica FIGURA 27-A

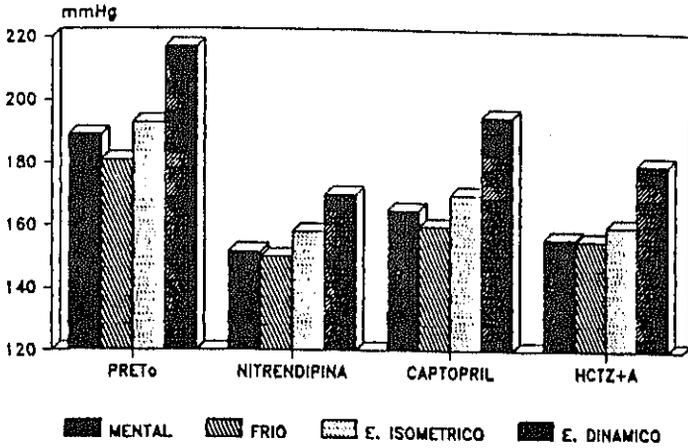


H.T.A. sisto-diastrica FIGURA 27-B



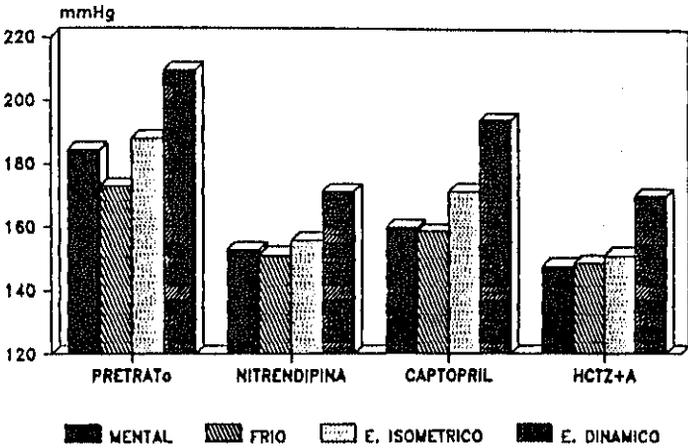
H.T.A. sisto-diastrica FIGURA 27-C

RESPUESTA DE LA P.A. SISTOLICA.
DIFERENTES TESTS Y TRATAMIENTOS.



H.T.A.sistolica

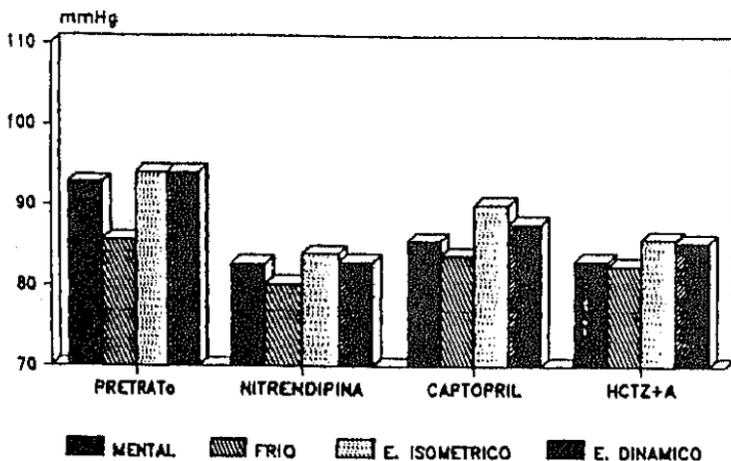
FIGURA 28-A



H.T.A.sisto-diastolica

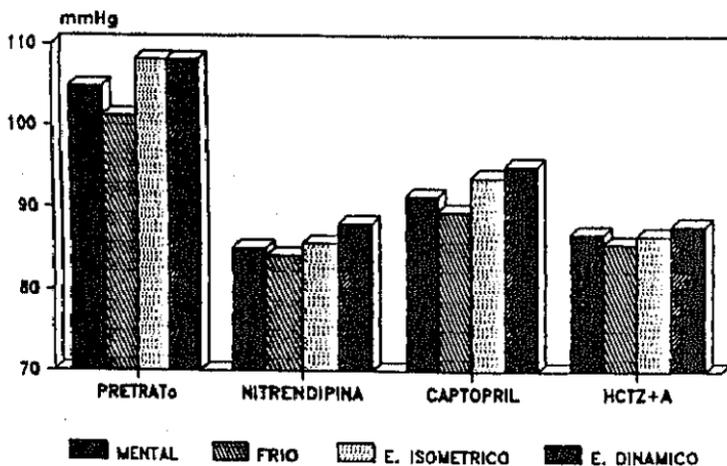
FIGURA 28-B

RESPUESTA DE LA P.A. DIASTOLICA.
DIFERENTES TESTS Y TRATAMIENTOS.



H.T.A. sistolica

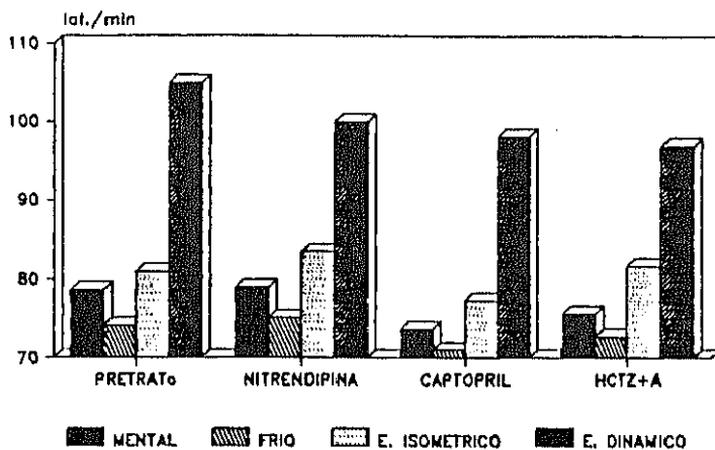
FIGURA 29-A



H.T.A. sisto-diastolica

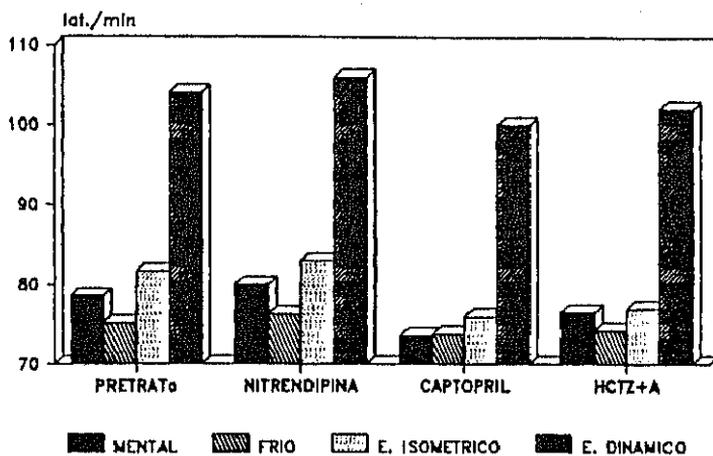
FIGURA 29-B

RESPUESTA DE LA F. cardíaca.
DIFERENTES TESTS Y TRATAMIENTOS.



H.T.A. sistólica

FIGURA 30-A



H.T.A. sisto-diastólica

FIGURA 30-B

TABLA 32: VARIACIONES PROPORCIONALES DE LA P.A. Y F.C. CON LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS EN RELACION A LAS PRUEBAS PRESORAS EN H.T.A. SISTOLICA.

TEST MENTAL				
	BASAL	NITRENDIPINA	CAPTOPRIL	HCTZ+A
△ % P.A.S	3.68±3.1	2.97±5.6	4.76±5.1	1.1±4.5
△ % P.A.D	6.8±5.5	2.3±3.6	2.56±5.5	0.86±4.1
△ % F.C.	8.8±5.4	8.9±6.5 (*)	1.3±1.9	6.7±5.9
TEST DEL FRIO				
	BASAL	NITRENDIPINA	CAPTOPRIL	HCTZ+A
△ % P.A.S	-1.03±14	1.79±10.7	3.81±6.7	2.6±6.7
△ % P.A.D	-2.5±10	1.07±9.3	2.78±10.5	2.77±2.1
△ % F.C.	1.8±9	1.51±7.6	2±9.2	3.4±5.2
TEST ISOMETRICO				
	BASAL	NITRENDIPINA	CAPTOPRIL	HCTZ+A
△ % P.A.S	10.52±4.5	8.12±5.37	10.5±8.8	7.86±9.7
△ % P.A.D	7.79±6.8	5.2±3.8	7.08±8.7	5.95±7.1
△ % F.C.	10.2±8.7	11.6±3.5	9.05±8.2	15.3±9.7
TEST E. DINAMICO				
	BASAL	NITRENDIPINA	CAPTOPRIL	HCTZ+A
△ % P.A.S	20.9±10.6	21.1±12.8	24.3±12.1	20.08±15.6
△ % P.A.D	7.64±7.2	3.9±6.8	4.77±9.1	5.7±8.6
△ % F.C.	37.65±16	32.8±12	35.2±11	30.1±11.5

* p<0.05 Captopril vs Basal y Nitrendipina.

Análisis estadístico realizado con el Test de ANOVA.

TABLA 33: VARIACIONES PROPORCIONALES DE LA P.A. Y F.C. CON LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS EN RELACION A LAS PRUEBAS PRESORAS EN H.T.A. SISTO-DIASTOLICA.

TEST MENTAL.				
	BASAL	NITRENDIPINA	CAPTOPRIL	HCTZ+A
△ % P.A.S	3.46±2.6	2.34±6.2	4.02±5.3	2.9±5.5
△ % P.A.D	3.1±3	2.2±3.1	3.58±2.9	3.03±4.4
△ % F.C.	5.9±3.9	7.5±5.8	4.48±7.3	10.9±6.1

TEST DEL FRIO				
	BASAL	NITRENDIPINA	CAPTOPRIL	HCTZ+A
△ % P.A.S	-1±7.3	1.6±6.6	2.39±8.3	2.9±6.3
△ % P.A.D	-1.9±5.1	1.81±3.6	1.53±5.1	2.09±8.8
△ % F.C.	0.46±6.3	0.17±9.4	3.42±9	3.1±6.5

TEST E. ISOMETRICO				
	BASAL	NITRENDIPINA	CAPTOPRIL	HCTZ+A
△ % P.A.S	7.77±7.8	6.74±4.2	7.6±5.4	6.05±5.5
△ % P.A.D	6.08±4.1	4.03±2.1	6.37±5.7	3.78±3.4
△ % F.C.	11.16±7	11.78±7.4	9.86±6.5	8.1±9.5

TEST E. DINAMICO				
	BASAL	NITRENDIPINA	CAPTOPRIL	HCTZ+A
△ % P.A.S	21.9±11.2	18.89±9.7	24.11±12.6	22.2±11.3
△ % P.A.D	6.5±4.7	5.38±4.9	6.1±5.7	4.98±4.4
△ % F.C.	38.8±14	39.8±18	40.5±14	38.4±29

Análisis estadístico realizado con el Test de ANOVA

DISCUSSION

1.) HIPERTENSION ARTERIAL EN LA POBLACION ANCIANA (MAYORES DE 70 AÑOS):

La hipertensión arterial es una situación que puede considerarse, al menos desde dos puntos de vista: en primer lugar como una enfermedad en sí misma y por tanto como expresión de patología; en segundo lugar, como un factor de riesgo de padecer una gran variedad de enfermedades fundamentalmente cardiovasculares(92)(96)(103).

Aunque la presión arterial aumenta con la edad, actualmente no puede considerarse como un fenómeno normal, la presencia de hipertensión arterial en la población anciana a pesar de su alta prevalencia estimada alrededor de un 30-50 % (72)(73)(74).

Siguiendo los criterios de la O.M.S., a partir de los 18 años debe considerarse hipertensión arterial cifras de presión arterial mayores de 160/95 mmHg, independientemente de la edad (15). Por encima de estas cifras, se identifican fundamentalmente dos tipos de hipertensión arterial esencial en el anciano: hipertensión arterial sistólico-diastólica con presión arterial mayor de 160/95 mmHg e hipertensión arterial sistólica aislada con P.A.sistólica mayor de 160mmHg y P.A.diastólica menor de 90-95 mmHg.

1.1 Características Clínica :

En el presente trabajo hemos estudiado una serie de 23 pacientes mayores de 70 años con ambos tipos de hipertensión arterial esencial que según los valores de presión arterial y los criterios de selección, se encuadran en una hipertensión arterial ligera (25)(26), grado I-II de la O.M.S. Este grupo de pacientes se compara con otro grupo de sujetos normotensos de edad y sexo similar.

Los pacientes con hipertensión arterial sistólica, característicamente presentan un pulso de presión claramente elevado especialmente en relación a los sujetos normotensos y en menor grado con respecto a los hipertensos sistólico-diastólicos, traduciendo la presencia de una menor distensibilidad arterial (27).

El pulso de presión arterial viene determinado por el volumen de eyección y la capacitancia arterial (27)(44). Aunque varias formas de hipertensión arterial

pueden estar relacionadas con un mayor volumen de eyección del ventrículo izquierdo, en los sujetos ancianos la elevación de la presión arterial sistólica es producida fundamentalmente por una reducción en la complianza y capacitancia arterial (27)(28)(44)(196).

No obstante, aunque en la hipertensión arterial sistólica la característica patogénica principal es esta menor distensibilidad arterial, también se evidencia un aumento de las resistencias periféricas (196)(197) al igual que en la hipertensión arterial clásica o sistólico-diastólica .

La presión arterial media se encontraba lógicamente más elevada en los pacientes hipertensos especialmente en los sistólico-diastólicos, en relación a los normotensos y que puede traducir la presencia de este aumento de las resistencias vasculares periféricas.

La frecuencia cardiaca en los normotensos era discretamente mayor que en ambos grupos de hipertensos, aunque en todos los grupos dentro de la normalidad. Si analizamos este hecho, razonablemente los pacientes con presión arterial elevada deberían presentar claramente una menor frecuencia cardiaca en base al reflejo barorreceptor, pero ello no es tan evidente por estar ajustado a un nivel superior en los sujetos hipertensos (198).

Hipertensión arterial y sobrepeso coinciden a menudo en el mismo paciente. Ambos estados afectan por separado tanto a la función como a la estructura cardiovascular, originando una carga doble para el ventrículo izquierdo, favoreciendo la cardiopatía isquémica y muerte súbita (148)(199). En los dos grupos de pacientes hipertensos pudimos comprobar la presencia de un mayor índice de masa corporal o índice de Quetelet en relación a los sujetos normotensos, aunque sin encuadrarse en un sobrepeso. A pesar de no comprobarse una obesidad, es posible que exista un mayor grado de adiposidad en base al aumento proporcional del tejido adiposo con la edad (200) y ello pueda traducirse en una mayor estimulación simpática dependiente del grado de adiposidad (199).

Desde hace muchos años se conoce que el corazón aumenta su tamaño en el proceso de envejecimiento. La mayor causa de este aumento es el engrosamiento de la pared ventricular, cuyo incremento puede ser del 30% entre los 25 y los 80 años (201). A este hecho evolutivo se suman los propios efectos del aumento de la postcarga que conlleva la propia hipertensión arterial y que favorece el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda (202).

La hipertrofia del corazón que se desarrolla en el curso de la hipertensión arterial, se cree que es un mecanismo compensador para facilitar, a través de la ley de LAPLACE, el trabajo cardiaco reduciendo el estrés de la pared del miocardio (202).

De acuerdo con estos conceptos el grado de hipertrofia cardiaca debería estar directamente relacionado con los niveles de la presión arterial. Los datos disponibles en la actualidad no han permitido establecer con total seguridad la existencia de una correlación entre el grado de hipertrofia cardiaca y las cifras de presión arterial así como el tiempo de duración de la misma (203). Se cuestiona si sólo los cambios hemodinámicos son responsables de la hipertrofia ventricular izquierda, indicando que también habría otros factores no hemodinámicos.

De los métodos diagnósticos utilizados para detectar la hipertrofia ventricular izquierda (H.V.I.), la radiografía de tórax es un procedimiento muy poco específico e insensible (204). En todos los grupos de pacientes estudiados, aunque en mayor porcentaje en ambos grupos de hipertensos, se evidenció un aumento del índice cardiotorácico que pudiera traducir la presencia de cardiomegalia y/o crecimiento ventricular izquierdo. Sin embargo, al ser un índice, su aumento puede estar motivado por un menor perímetro torácico, hecho que puede darse en la población anciana, especialmente en las mujeres (205) y por tanto mostrando su escasa rentabilidad en el diagnóstico de H.V.I.

Por otra parte, únicamente en los pacientes hipertensos pudimos evidenciar en el electrocardiograma signos de hipertrofia ventricular izquierda, aunque en un pequeño porcentaje. Posiblemente ello se deba a la baja sensibilidad del electrocardiograma en detectar la existencia de H.V.I. Siguiendo los criterios de ROMHILT Y ESTES (191) que hemos adoptado, se obtiene una sensibilidad del 31 % y un 83 % de especificidad.

En este sentido, actualmente la ecocardiografía no solo es la técnica noinvasiva más precisa en determinar la prevalencia de la H.V.I. sino que también permite una evaluación seriada de los cambios en la masa ventricular y de la propia función ventricular. Cuando se emplea esta técnica junto al ECG, se estima una prevalencia de la hipertrofia ventricular izquierda en la hipertensión arterial del 20-50% en relación al 3-5% que detecta el ECG (206)(207).

La valoración de la presencia de H.V.I. en el paciente hipertenso es importante en base a los estudios epidemiológicos (111) (208), al indicar que la hipertrofia ventricular izquierda es un factor adicional en las causas cardiovasculares de muerte.

El mecanismo del porqué la hipertrofia cardiaca promueve la morbimortalidad cardiovascular es incompletamente entendida. Se valora el aumento del consumo de oxígeno con una reserva coronaria reducida y la mayor predisposición a padecer arritmias ventriculares y consiguientemente mayor incidencia de muerte súbita (208)(209).

FROILICH (202) plantea igualmente que la hipertrofia ventricular izquierda en el seno de la hipertensión arterial mantendría una doble dualidad; beneficiosa al evitar el desarrollo de insuficiencia cardiaca ante la presencia de una elevación de la postcarga que existe en la hipertensión arterial y por otra parte perjudicial al propiciar trastornos del ritmo con aumento de ectopias ventriculares produciéndose una complicación adicional al riesgo propio de la hipertensión arterial.

En este sentido MCLENACHAN y col.(210) encuentran una mayor presencia de extrasístoles y arritmias en pacientes con hipertensión arterial e hipertrofia ventricular izquierda con un aumento de la incidencia de muerte súbita. Estas arritmias no estuvieron estrechamente relacionadas con el nivel de presión arterial ni con el tratamiento diurético.

En cuanto a los datos bioquímicos analizados en los diferentes grupos de ancianos pudimos comprobar tanto en los normotensos como en ambos grupos de hipertensos una alteración del grado de filtración glomerular, al evidenciar una disminución del aclaramiento de creatinina, por otro lado sin motivar anomalías en los valores de iones en suero.

Igualmente las cifras de Ac. úrico se encontraban dentro del rango normal, aunque en los pacientes con hipertensión arterial sistólica las cifras eran discretamente más elevadas no justificado por un claro peor funcionalismo renal ó menor uricosuria y que podría indicar una mayor producción en este grupo.

Una de las alteraciones fisiológicas con la edad es el descenso del flujo sanguíneo renal y del grado de filtración glomerular (G.F.G.) (211)(212). Esta bien establecido que a partir de los 40 años, el G.F.G.

desciende aproximadamente a razón de de 0.8 ml/min/1.73m por año (212). El filtrado glomerular medido con aclaramiento de creatinina, inulina o Cr51 EDTA disminuye con la edad no habiéndose demostrado una alteración en el manejo tubular de creatinina (213).

Dado que la creatinina sérica refleja un equilibrio entre su producción y su aclaramiento renal, y en base a la menor masa muscular con la edad y por tanto menor producción, los niveles de creatinina plasmática presentes en este grupo de edad avanzada, no fueron válidos para informar del funcionalismo renal.

Este descenso en el funcionalismo renal objetivado en todos los grupos de ancianos estudiados indica indirectamente que la hipertensión arterial no es responsable directa del mismo y viceversa, las alteraciones renales propias de la edad probablemente no jueguen un papel importante en el desarrollo de hipertensión arterial (173).

Se ha afirmado que la capacidad del riñón para responder a los cambios en la ingesta de agua así como el poder de conservación de sodio se altera con la edad (214).

Sin embargo los ancianos al igual que los jóvenes, son capaces de conservar el sodio cuando hay restricción del mismo, aunque su cinética difiere significativamente entre ambas poblaciones. En los sujetos ancianos existe un retraso en la capacidad de respuesta, precisando mayor tiempo en reducir la excreción de sodio y llegar a la zona de equilibrio. Por tanto se evidencia una mayor natriuresis antes de llegar a ese equilibrio en la población anciana (215). Este hecho es importante tenerlo presente especialmente en la indicación de restricción oral de sodio al poder ocasionar, hasta llegar a este punto de equilibrio, una hiponatremia y depleción de volumen.

En los diferentes grupos de ancianos estudiados tanto normotensos como hipertensos, no hemos objetivado diferencias significativas, en las eliminaciones urinarias de los diversos parámetros analizados. No obstante pudimos comprobar unas natriuresis relativamente bajas especialmente en la población normotensa, que indicaría la realización de una dieta hiposódica y que podría traducir un cierto poder de conservación renal de sodio.

El posible papel de los cationes divalentes (Calcio y Magnesio) en el desarrollo de la hipertensión arterial recaba una gran atención en los últimos años.

La contracción de la fibra muscular lisa y consiguientemente las resistencias vasculares periféricas depende y esta limitado por un incremento de la concentración intracelular citosólica de calcio (37)(216). No es sorprendente que exista un progresivo interés del papel que pueda jugar el calcio en la patofisiología de la hipertensión arterial.

En nuestro estudio pudimos comprobar que los niveles séricos de calcio se encontraban en los límites normales sin diferencias entre los tres grupos estudiados. Estos resultados son superponibles a los encontrados por STRAZZULO y cols (217) quienes tampoco comprobaron diferencias en los niveles séricos de calcio total e iónico entre los 55 pacientes hipertensos en relación al grupo normotenso.

Diversos trabajos que analizan los niveles séricos de calcio tanto en sujetos normotensos e hipertensos evidencian resultados contradictorios. En grandes estudios (156)(218) han demostrado un aumento significativo de la P.A.sistólica y de la P.A.diastólica con mayores niveles séricos del calcio total. A diferencia de estos resultados, McCARRON (219) objetiva que los sujetos hipertensos tenían menores niveles de calcio sérico que los controles.

RESNICK y cols.(220) únicamente encontraron una menor concentración sérica de calcio iónico en los hipertensos con niveles bajos de renina (los pacientes mayores de 65 años eran excluidos). En este estudio se propone la hipótesis que en los sujetos con hipertensión arterial con actividad de renina plasmática (A.R.P.) baja y menor calcio iónico extracelular estaría en relación a una mayor concentración intracelular de calcio iónico que condicionaría un aumento de las resistencias periféricas.

En nuestro trabajo y debido a que existe una correlación entre el calcio total y el iónico, en personas sin alteración del metabolismo ácido-base y normales concentraciones de albúmina sérica, no pudimos comprobar esta relación entre los niveles de A.R.P. y el calcio sérico.

Se ha propuesto que la existencia de un hiperparatiroidismo oculto pudiera estar implicado en algunas formas de hipertensión arterial ("sal sensible") en base a que la hormona paratiroidea puede incrementar el calcio intracelular debido a un efecto ionofórico y originar un aumento de las resistencias periféricas (39). En este sentido tampoco pudimos comprobar en las eliminaciones urinarias en 24 horas de calcio y fósforo en

relación al calcio sérico de los tres grupos estudiados un efecto hiperparatiroideo.

Es posible que la concentración sérica de calcio por si misma no intervenga de forma importante en la patogenia de los diferentes tipos de hipertensión arterial en los sujetos ancianos.

El magnesio es uno de los cationes intracelulares más prevalente y puede jugar un papel en el control de la presión arterial.

Al igual que en la concentración sérica de calcio, los estudios que valoran la relación entre los niveles séricos de magnesio y la hipertensión arterial no son del todo concluyentes.

PETERSEN y cols. (221) encontraron una relación inversa entre los niveles séricos de magnesio y presión arterial en 73 daneses de 60 años. Sin embargo estudios del metabolismo del magnesio en la hipertensión arterial no relevan consistentes anormalidades (154).

En los sujetos estudiados no pudimos encontrar diferencias significativas entre los normotensos e hipertensos. Tampoco evidenciamos diferencias en las cifras de magnesio entre los pacientes con hipertensión arterial sistólica con A.R.P. baja y los sujetos normotensos con mayor nivel de A.R.P. Estos resultados contrastan con el estudio de RESNICK y cols (220) quienes encontraron menores niveles séricos de magnesio en los hipertensos con A.R.P. baja. Dado que en este trabajo se excluyeron los pacientes mayores de 65 años con A.R.P. baja, los resultados no pueden ser del todo comparables con los hallazgos de nuestro trabajo.

Actualmente tampoco existen datos concluyentes para definir un papel importante de los niveles séricos de magnesio en la patogenia de la hipertensión arterial en el anciano

1.2. Sistema Renina Angiotensina/Aldosterona:

Es probable que el sistema Renina-Angiotensina (S.R.A.) intervenga en la patogénesis de la H.T.A en el anciano, aunque puede que no sea muy importante, en base al hecho de que el S.R.A. parece disminuir con la edad (223)(224)(225).

En principio, la disminución de la actividad de renina plasmática podría ser causada por una reducción de la renina sustrato o una disminución en su liberación. Sin embargo, con la edad no existe una reducción del sustrato, sugiriendo que la disminución de la actividad de renina plasmática refleja una reducción de la secreción de renina (226).

Aunque en general tanto los sujetos ancianos normotensos e hipertensos presentan niveles más bajos de renina que la población más joven, existe una heterogeneidad individual marcada dentro de los distintos grupos (31)(223). NIARKOS Y LARAGH (227) evidenciaron pacientes ancianos con una actividad de renina plasmática normal o elevada.

Los sujetos hipertensos ancianos y en especial los hipertensos sistólico-diastólicos estudiados mostraron una actividad de renina plasmática menor que en los sujetos normotensos. Sin embargo esta diferencia no es tan llamativa si se relaciona con la natriuresis según los diferentes nomogramas propuestos para su correcta valoración (228)(229). En este sentido sólo en los hipertensos sistólicos se pudo comprobar una relación inversa entre la natriuresis y la actividad de renina plasmática.

En otros estudios se ha observado una actividad de renina plasmática y renina inactiva que esta un 25% a un 50% más baja en los ancianos hipertensos que en los normotensos (47). Los niveles de renina plasmática parecen estar inversamente relacionados con la edad en los sujetos hipertensos (46)(225).

Esta relación de baja actividad de renina plasmática con la edad y la hipertensión arterial no esta bien aclarada. Para algunos autores este hecho podría deberse a una reducción en los pacientes ancianos hipertensos del número de receptores betaadrenérgicos renales y a una disminución de la sensibilidad para reaccionar frente a estímulos simpáticos (47)(226). A todo esto se sumaría la nefroangioesclerosis, con la aparición de degeneración hialina en las arteriolas aferentes así como una menor distensibilidad del aparato yuxtglomerular (44)(230).

Otros investigadores piensan que esta baja actividad de renina plasmática podría deberse a una excesiva ingesta de sodio o bien a una incapacidad por parte del riñón de eliminar de forma efectiva esa sobrecarga al evidenciarse una pérdida de nefronas e

hiperfiltración renal en esta población anciana que conlleve a una expansión de volumen (31)(47)(231). Esta explicación justificaría que los ancianos hipertensos responderían mejor al tratamiento diurético, al igual que otras formas de hipertensión con A.R.P. baja. (31)(47).

También se describe que Los niveles de renina plasmática con cada década de la vida no sólo descienden progresivamente en situación basal sino también con diferentes estimulaciones como en situaciones de deplección sódica (224), administración de diuréticos (232) o con la bipedestación (233).

En el presente estudio pudimos observar en la población estudiada, en relación a la bipedestación y deambulación, una elevación de la actividad de renina plasmática en todos los grupos aunque sólo fue significativa en los hipertensos sistólicos y normotensos en donde en este último grupo, este incremento fue especialmente llamativo traduciendo un aparente mejor comportamiento del eje renina angiotensina a la estimulación.

En este sentido, otros autores (223) evidencian cuando existe una restricción oral de sodio o con la bipedestación, un incremento de la actividad de renina plasmática sugiriendo que el sistema renina angiotensina permanece relativamente intacto con la edad, pero, al igual que los barorreceptores se encuentra ajustado a otro nivel (31)(41).

Por otra parte se describe que el grado de secreción de la aldosterona y el nivel plasmático de aldosterona presenta igualmente una disminución progresiva en cada grupo de edad desde los 20 años (223)(224). Una explicación a dicha alteración sería la menor respuesta adrenal a la angiotensina II, sin embargo si ello fuera así, cabría esperar un aumento compensatorio de la actividad de renina plasmática, cosa que no ocurre.

Los valores de aldosterona plasmática en la población anciana estudiada no presentaban diferencias entre los distintos grupos, pudiendo los niveles encuadrarse en el límite bajo, especialmente en los normotensos cuando estos valores se relacionan con la natriuresis (190)(228)(229).

Con la bipedestación y deambulación, se apreció un incremento de las cifras de aldosterona en todos los grupos, aunque solo fue significativo en los normotensos e

hipertensos sistólicos traduciendo una respuesta positiva a la estimulación.

A pesar del similar comportamiento con la actividad de renina plasmática, en este trabajo pudimos comprobar que los niveles plasmáticos de aldosterona de la población anciana estudiada no guardaba de forma global una proporcionalidad con los niveles de actividad de renina. Sin embargo en la bipedestación y deambulación en ambos grupos de hipertensos, pudimos comprobar una correlación estadística con la A.R.P probablemente debido a una mayor homogeneidad de los resultados. Los mayores niveles tanto en decúbito como con la bipedestación, en los pacientes hipertensos en relación a los normotensos, pudiera justificar la mayor kaliuresis observada en estos grupos.

La evidencia de una relación no proporcional entre renina y aldosterona puede ocurrir con la edad así como en pacientes con hipertensión arterial con renina baja (234).

Otros autores como MORIMOTO y cols (235) mostraron una heterogénea relación entre la renina y la aldosterona en los sujetos ancianos; mientras dos tercios presentaban una relación normal, el tercio restante presentaba una marcada respuesta a la angiotensina II. Es posible que la aldosterona pueda elevar la presión arterial y que éste sea independiente de su efecto mineralocorticoide.

Sin embargo no hay evidencia que el sistema renina angiotensina/aldosterona en la población anciana hipertensa sea diferente a los sujetos ancianos normotensos y presumiblemente no juegue un papel clínico relevante en la hipertensión arterial en el anciano (236).

A pesar de ello, el S.R.A. debe tener algún papel en el mantenimiento de la hipertensión en esta población anciana, debido a que hipertensos ancianos presentan un descenso de la presión arterial cuando son tratados con inhibidores de la E.C.A. (237)(238), sin embargo esta respuesta puede no ser tan importante en relación a otros fármacos, hecho éste observado por nosotros y que analizaremos en otro apartado posterior.

1.3. Metabolismo Hidrocarbonado y Lipídico:

Durante los últimos años se han publicado varios estudios reseñando la presencia de una relación entre los valores de glucemia y la presión arterial en sujetos no diabéticos (239)(240).

Más recientemente se comprueba que la concentración de insulina plasmática es también más elevada en pacientes con hipertensión, independientemente de la presencia de obesidad o medicación antihipertensiva (241), así como una resistencia a la captación de glucosa estimulada por insulina (242).

En los pacientes con hipertensión arterial son frecuentes las anomalías del metabolismo de la glucosa y de la insulina. Durante los últimos años se han publicado varios trabajos confirmando el frecuente hallazgo de intolerancia a la glucosa (243) y/o hiperinsulinemia (244) en pacientes con hipertensión arterial.

Por otro lado, está bien establecido y reconocido que la población anciana presenta alteraciones del metabolismo hidrocarbonado. Fue SPENCER en 1920, poco después del desarrollo de la prueba de sobrecarga oral de glucosa (S.O.G.), el primero en objetivar la existencia de una intolerancia a los hidratos de carbono en individuos mayores de 60 años.

Para valorar la posible contribución de las alteraciones del metabolismo de la glucosa e insulina en este grupo de personas de edad avanzada en la presencia de hipertensión, medimos los niveles de glucemia e insulinemia tanto en el periodo de ayuno como a los 60 y 120 minutos después de una sobrecarga oral de glucosa. En este estudio pudimos objetivar en los hipertensos, especialmente en los hipertensos sistólicos, un peor comportamiento de la curva de glucemia alcanzando niveles de glucosa mayores de 200 mg/dl a los 60 minutos.

Siguiendo las normas propuestas por National Diabetes Data Group (186), este grupo de hipertensos cumplían los criterios de una intolerancia hidrocarbonada. Sin embargo en los normotensos, aunque no alcanzaron en ningún momento de la curva de glucemia cifras de glucosa iguales o mayores de 200 mg/dl, se evidenció que la glucemia en los 120 minutos era mayor de 140 mg/dl. Este hecho traduce un comportamiento no del todo normal, según estos mismos criterios, que por otro lado no tiene en cuenta las modificaciones en la curva de glucemia con la edad.

Así DAVINSON (245), tras analizar 20 trabajos en los que se evaluaba el efecto de la edad sobre los niveles de glucemia en ayunas, comprobó que en 17 de ellos, se evidenciaba un aumento de dichos niveles conforme avanzaba la edad del orden de 1 a 2 mg/ml/década. En los trabajos en los que se midieron los niveles de glucemia obtenidos entre la 12 y 22 hora postprandial, se puso de relieve un incremento de 4 mg/dl/década a partir de los 50 años.

La base fisiopatológica de esta alteración no ha sido totalmente aclarada. Varios factores se involucran en esta respuesta anómala: Estado nutricional deficiente, inactividad física, cambios en la composición corporal con una disminución de la masa corporal magra y un aumento proporcional del grado de adiposidad durante el envejecimiento, anormalidades en la secreción y metabolismo del glucagón y de la insulina, así como una resistencia a la insulina (246)(247).

En el presente trabajo, esta intolerancia a la glucosa objetivada en los ancianos hipertensos pudiera estar en relación a la presencia de un mayor índice de masa corporal en relación a los normotensos, aunque no pudimos encontrar una correlación estadística entre los diferentes niveles de glucosa y el índice de masa corporal (I.M.C.). Se eligió el índice de masa corporal como indicador del grado de obesidad por ser ampliamente utilizado en los diferentes estudios clínicos y epidemiológicos así como su fácil medición (185).

Según este índice los pacientes ancianos hipertensos entrarían dentro del grupo de pacientes sin sobrepeso, definido este cuando el I.M.C. es mayor de 27.8 K/m en el varón y 27.3 K/m en la mujer (248). Sin embargo en los ancianos, al igual que los niños, deben hacerse algunas puntualizaciones como es el hecho que al estar alterada la composición corporal con el envejecimiento (249), este índice no traduzca el verdadero grado de adiposidad en la población anciana (200).

En este estudio pudimos observar que los hipertensos presentaban unos niveles de insulina basales discretamente más elevados en relación a los normotensos aunque dentro de niveles normales, así como una menor relación glucosa/insulina. Sin embargo los niveles de insulina obtenidos después de la sobrecarga de glucosa, fueron más elevados en los pacientes hipertensos sistólicos, aunque sin significación estadística. Esta mayor insulínemia junto a niveles más elevados de glucemia apoya la posibilidad de una resistencia a la insulina. La presencia de hiperinsulinemia acompañado de hiperglucemia o euglucemia

indica la existencia de cierto grado de resistencia a la insulina (250).

La combinación de intolerancia a la glucosa e hiperinsulinemia sugiere firmemente la presencia de un trastorno en la captación de glucosa estimulada por la insulina que conduce a un deterioro de la tolerancia a la glucosa (251). En consecuencia, los niveles de glucemia tienden a aumentar y estimulan a las células beta del páncreas a que secreten más insulina. La hiperinsulinemia resultante impide posteriores descompensaciones de la intolerancia a la glucosa. Otros hechos que se valoran como causa de hiperinsulinemia son la presencia de hiperproinsulinemia de menor poder biológico o un menor aclaramiento hepático de la insulina (252).

El conocer si esta intolerancia a la insulina participa de alguna forma en la patogenia de la hipertensión del anciano puede ser dificultoso al comprobarse en algunas publicaciones la presencia de una intolerancia a la glucosa dependiente de la edad y del propio envejecimiento (245).

Desde hace más de 40 años HIMSWORTH y KERR proporcionaron la primera evidencia de que la respuesta histórica a la insulina estaba disminuida en personas ancianas. DE FRONZO (253) utilizando técnicas de clamping (contención) hiperglucémico y euglucémico, demuestra que el factor responsable de la disminución de la tolerancia a la glucosa con la edad es una falta de respuesta histórica a la insulina.

Esta resistencia a la acción de la insulina a nivel celular puede ser debida a una alteración en la interacción insulina-receptor y/o a defectos en los procesos intracelulares localizados distalmente al lugar de la interacción insulina-receptor, es decir, defectos postreceptor (251)(254).

BOLINDER y cols. (255) llegaron a la conclusión de que el envejecimiento se acompaña de una alteración en las células diana debido a anomalías tanto a nivel del receptor como a nivel del postreceptor y que estos mecanismos pueden ser factores esenciales en el desarrollo de la intolerancia a la glucosa que tiene lugar durante el proceso de envejecimiento.

En otras publicaciones como en el trabajo reciente realizado por REAVEN y cols (256) confirman la existencia de una alteración de la tolerancia a la glucosa con la edad, pero que esta alteración es de pequeña magnitud en ancianos sanos, no obesos y físicamente activos. Esta intolerancia es

secundaria a una reducción en el grado de captación de la glucosa por encima del rango fisiológico de la concentración de insulina sérica que aparentemente no puede ser compensado con un incremento en la secreción de insulina de suficiente magnitud

Así mismo, PACINI y cols. (257) evidencian en los resultados de su trabajo que en relación a la edad no se aprecian cambios en la sensibilidad tisular a la insulina ni una actividad alterada de la células beta, sugiriendo que la edad per se, no contribuye al deterioro de la tolerancia a la glucosa

De todos estos hechos se desprende que las alteraciones en la respuesta a la insulina no son los factores más importantes a la hora de explicarnos la intolerancia a la glucosa observada en el envejecimiento.

Por otra parte la relación existente entre la intolerancia a la glucosa y la hipertensión fue reseñada por FUH y cols (211) quienes comprobaron una correlación directa entre la presión arterial tanto sistólica como diastólica y la respuesta insulínica a la sobrecarga oral de glucosa.

Resultados similares fueron encontrados por SWISLOCKI y cols (243) en cuyo trabajo se muestra una exagerada respuesta de la glucosa e insulina después de una sobrecarga oral de glucosa en pacientes hipertensos de mediana edad, quienes también presentaron mayores concentraciones de glucosa en estado de equilibrio durante un test de supresión de insulina.

En esta línea, FERRANNINI y cols (244) utilizando la técnica de clamp euglucémico hiperinsulinémico, turnover de glucosa y técnica de oxidación-glucosa total comprobaron en los sujetos hipertensos no obesos, jóvenes (edad media 38 años) y sin intolerancia a la glucosa, que la captación total de glucosa se relacionaba inversamente con la presión arterial media. En este trabajo se concluía que la hipertensión arterial era un estado de resistencia a la insulina que se localiza en los tejidos periféricos y presenta una correlación directa con la severidad de la hipertensión arterial.

Hasta ahora que nosotros conozcamos pocos trabajos analizan la relación existente entre la edad y la hipertensión arterial en relación a la intolerancia a la glucosa y la resistencia a insulina. Recientemente VERZA y cols. (258) estudiaron a un grupo de sujetos ancianos hipertensos en quienes observaron mayores niveles de glucosa e insulina después de una sobrecarga oral de glucosa

comparada con sujetos normotensos, y que era independiente de la intolerancia hidrocarbonada y del grado de obesidad. Estos resultados sugieren una resistencia a la insulina en los pacientes hipertensos, siendo confirmada por técnica de clamp euglucémico .

Nuestro estudio realizado en una población anciana evidencia un diferente comportamiento del metabolismo de la glucosa en los hipertensos con respecto a los normotensos ancianos y aunque puede sugerir cierto grado de resistencia periférica a la insulina, no podemos asegurarlo dado que no hemos realizado una técnica de clamp glucémico ni hemos determinado niveles de péptido-C.

Una posibilidad es, que esta relación sea accidental y que los cambios de la presión arterial y metabólicos carezcan de conexión casual. No es difícil especular en el significado de esta relación. En esta línea existen evidencias de que la hiperinsulinemia puede causar una mayor reabsorción tubular de sodio (259) y la consiguiente expansión de volumen, aumento del gasto cardíaco y de la presión arterial. También se ha observado que la hiperinsulinemia puede afectar el metabolismo del sodio, modificando la bomba Na-K y el cotransporte Na-K y subsiguientemente favorecer el desarrollo de hipertensión arterial (260).

Otra posibilidad podría deberse a una estimulación simpática por la insulina al comprobarse que los incrementos en la concentración de insulina se asocian a aumentos significativos de catecolaminas y que esta relación parece ser independiente de cualquier modificación en el nivel de glucemia (261).

Aunque todas estas hipótesis son atractivas existen observaciones que se oponen a estos hechos. Así HALL y cols (262) comprobaron que sólo durante los primeros días de la infusión de insulina causó una modesta retención de sodio.

Por otro lado y en la vertiente opuesta, la ingesta de glucosa asociada a hiperinsulinemia puede reducir de forma significativa la presión arterial. En el trabajo realizado por JANSSEN y cols. (263) quienes estudiando la respuesta de la presión arterial a una sobrecarga oral de glucosa en pacientes mayores de 70 años (normotensos e hipertensos) comprobaban una reducción de la presión arterial después de la sobrecarga oral de glucosa e indican que la activación del sistema simpático mediado por la insulina, no parece jugar un papel importante.

Todos estos hechos en parte controvertidos, sugieren que la intolerancia a la glucosa y la hiperinsulinemia puede en determinados sujetos predisponer al desarrollo de hipertensión arterial (261), aunque en algunos pacientes ancianos hipertensos puede no ser de gran importancia.

Parece razonable concluir que, la intolerancia a la glucosa, la hiperinsulinemia y posiblemente la resistencia a la captación de glucosa estimulada por la insulina puede presentarse en un cierto porcentaje de ancianos hipertensos.

Los lípidos y lipoproteínas cambian con la edad. El colesterol total sérico y el colesterol de baja densidad (LDL-COL) aumenta de forma progresiva entre los 30 y 50 años para después permanecer constante e incluso descender a partir de los 70 años. El colesterol de alta densidad (HDL-COL) es estable en los hombres entre los 30 y 60 años a partir del cual existe un pequeño incremento. En las mujeres, aumenta ligeramente hasta los 70 años para después descender ligeramente, permaneciendo significativamente más elevado que en el hombre durante toda la vida (264).

Los triglicéridos que reflejan las lipoproteínas de muy baja densidad, aumentan desde la edad de adulta. En la década de los 60 de la vida, el nivel de los triglicéridos en los hombres comienza a declinar mientras que en la mujer el descenso aparece a partir de los 70 años (264).

No se conoce si estos cambios en los niveles de lipoproteínas que ocurre con la edad, en las sociedades desarrolladas, es el resultado del envejecimiento propiamente dicho, o son debido a factores ambientales como la dieta, grado de actividad, mortalidad selectiva, o a una combinación de todos ellos. Varios estudios longitudinales, sugieren que estas alteraciones representan en parte, un verdadero cambio en relación a la edad (265).

El mecanismo fisiopatológico de este cambio permanece sin aclarar. Se postula que el incremento de la VLDL y LDL-COL se debe a un descenso en la actividad de la enzima lipoproteína lipasa que ocurre durante la edad media de la vida. También hay evidencia que el aumento de las LDL-COL es debido a un descenso en su catabolismo o grado de catabolismo fraccional, que a su vez sugiere una menor regulación del receptor LDL (264).

En los sujetos ancianos tanto normotensos como hipertensos evidenciamos unos niveles de lipoproteínas normales sin diferencias significativas entre los diferentes

grupos. Se destaca sin embargo unas cifras en el límite bajo de la normalidad en la determinación de HDL-COL en los pacientes con hipertensión sistólica y que en parte pudiera estar relacionado con la intolerancia a la glucosa e hiperinsulinismo objetivado en este grupo de sujetos. Estudios recientes realizados en poblaciones más jóvenes (241)(266) evidencian que los niveles de HDL-COL e insulina están inversamente relacionados pudiendo formar parte del estado de resistencia a la insulina e hiperinsulinismo (267).

A un nivel especulativo, anomalías en el metabolismo de la glucosa e insulina parece estar asociado con ciertas anomalías de las lipoproteínas y que estas parecen ser más frecuentes en pacientes con hipertensión sin tratar en relación con sujetos normotensos (268).

Puede ser importante conocer todos estos hechos al comprobarse en diferentes estudios epidemiológicos que las alteraciones en las lipoproteínas independientemente de la edad, constituye un factor de riesgo en el desarrollo de cardiopatía isquémica (269)(270) a su vez favorecida por la presencia de hiperglucemia, intolerancia a la glucosa e hiperinsulinemia (268).

2.) COMPORTAMIENTO DE LA PRESION ARTERIAL Y F.CARDIACA ANTE DIFERENTES ESTIMULOS EN LA POBLACION ANCIANA:

La presión arterial como parámetro biológico que es, no es una constante en el tiempo, si no que, al igual que diversos de sus mecanismos reguladores, presenta modificaciones durante el día y a lo largo del tiempo. Esta variación esta presente en sujetos normotensos y en hipertensos.

Estos cambios de la presión arterial se relacionan con la actividad neurovegetativa estando a su vez moduladas por la actividad tanto física como psíquica, que realiza el individuo durante la vida diaria (271). Estas modificaciones se hacen más ostensibles en sujetos con hipertensión arterial "límite" y en la senectud (272).

Por otra parte, el descenso de la presión arterial al adoptar la posición de bipedestación, es un hallazgo relativamente frecuente en la población anciana.

La interpretación de los resultados de dichas variaciones en pacientes hipertensos y mas si estos son ancianos es sin embargo dificultosa, a menos que en un correspondiente nivel de ejercicio o actividad se realice o conozca en sujetos de similar edad.

2.1. Respuesta al Cambio Postural

Varios factores de riesgo se asocian con una respuesta hipotensora con la bipedestación entre los que se incluye la presencia de enfermedad cardiaca, afectación del sistema nervioso central, Parkinsonismo, insuficiencia venosa y el seguimiento de diferentes tratamientos (57)(273).

En su presencia pueden estar implicados diversos fenómenos hemodinámicos especialmente un menor gasto cardiaco motivado a su vez por un menor volumen de eyección y/o menor respuesta de la frecuencia cardiaca. A esto se une un posible menor volumen sanguíneo circulante, junto con una disfunción de los barorreceptores (273) y disminución de la actividad simpática (274).

Como respuesta normal al adoptar la bipedestación se produce una discreta modificación de la presión arterial pudiendo evidenciarse leves aumentos o descensos de la P.A.sistólica y diastólica junto a un incremento variable de la frecuencia cardiaca. Con el envejecimiento, esta respuesta cambia, pudiéndose observar una mayor tendencia al descenso de la presión arterial singularmente la P.A.sistólica. La respuesta de la frecuencia cardiaca suele estar igualmente alterada al evidenciarse un menor incremento de lo esperado.

El sujeto anciano puede ser más susceptible a esta reducción de la presión arterial con la bipedestación por una menor sensibilidad de los barorreceptores, y una menor complianza y distensibilidad de las arterias. Algunos estudios sugieren que este cambio en la complianza vascular es el factor patogénico principal, mientras que otros valoran prioritariamente la disfunción autónoma (273)(276).

No existen criterios uniformes para definir la hipotensión ortostática. Algunos autores emplean exclusivamente los cambios de la P.A.sistólica, otros emplean la combinación de P.A.sistólica, P.A.diastólica y P.A.media y otros autores incluyen también síntomas clínicos (276).

MADER y cols. (277) estudiando 125 sujetos sanos y normotensos entre 56 y 85 años evidenciaron que un descenso de la P.A.sistólica igual o mayor de 26 mmHg., ó un descenso igual o mayor de 11 mmHg. en la P.A.diastólica después de un minuto de bipedestación debe considerarse como respuesta patológica.

Diversos estudios epidemiológicos realizados en sujetos ancianos han demostrado que la prevalencia de hipotensión ortostática varia del 4 al 33 % (276), estando en relación con la edad y a su vez favorecida por la presencia en esta población geriátrica, de enfermedades sistémicas y la polifarmacia .

CAIRD y cols. (57) encontraron un descenso igual o mayor de 20 mmHg. de la P.A. sistólica en el 24% de una población de 494 sujetos mayores de 65 años no institucionalizados. Esta prevalencia aumentaba al 30% en personas mayores de 75 años que era justificado por el mayor número de enfermedades y medicaciones. LENNOK y WILLIAMS (278) objetivaron que en 272 pacientes geriátricos en una unidad de admisión, presentaban en un 10 % de ellos un descenso de la P.A.sistólica igual o mayor de 20 mmHg. después de 1 minuto de bipedestación. En este estudio se

excluyeron los pacientes lo suficientemente enfermos para ponerse en pie.

Esta variación de la prevalencia, en parte se debe a los diferentes criterios de selección de la población estudiada, de los métodos de medida y de los criterios utilizados para definir la presencia de hipotensión postural u ortostatismo, de ahí que MACRAE y BULPITT (279) recomienden una estandarización en el estudio que permita una mejor y más precisa comparación entre los diferentes estudios.

Existen pocos estudios en donde se valore la respuesta de la P.arterial al cambio postural que incluyan pacientes cuidadosamente seleccionados. En el trabajo realizado por MADER y cols. (277) se valoró la presencia de hipotensión ortostática en 300 personas con edad media de 69.8 años, comprobándose una prevalencia del 6.4 % en los sujetos sanos y del 13.4 % en los pacientes que presentaban algún factor de riesgo. Así mismo se evidenciaba una relación con la presencia de hipertensión, pero no con la edad, clínica de caídas o síncope.

En este trabajo, observamos, al adoptar la bipedestación, una disminución de la presión arterial especialmente de la P.A.sistólica, siendo este cambio sólo significativo en los pacientes hipertensos sistólicos. Este descenso fue menor de 20 mmHg. y por tanto no considerado como verdadera hipotensión ortostática. La P.A.diastólica descendió muy ligeramente en los normotensos e hipertensos sistólicos que fue menor de 10 mmHg. En los pacientes con H.T.A. sistólico-diastólica, a diferencia de los otros dos grupos, se objetivó una mínima elevación de la P.A.diastólica que de alguna forma muestra una capacidad de vasoconstricción con la bipedestación.

La frecuencia cardiaca presentó un incremento significativo tanto en los normotensos como en ambos grupos de pacientes hipertensos ancianos con una respuesta relativamente taquicardizante cercana a un aumento de 7 latidos/min en los normotensos e hipertensos sistólicos, indicando indirectamente una correcta función barorreceptora (280).

De forma global, la respuesta clínica al cambio postural en estos sujetos ancianos normotensos e hipertensos, no evidenció la presencia de una hipotensión ortostática. Tampoco se observó sintomatología compatible con hipoperfusión cerebral sin cambios en la presión arterial denominada hipoperfusión cerebral ortostática (275). Esta ausencia de hipotensión ortostática en la

población anciana estudiada en este trabajo, probablemente se deba a los criterios de selección de los pacientes con la exclusión de otras enfermedades sistémicas que favorecen su presencia.

Por otro lado la elevación de la noradrenalina plasmática con la hipodestación tanto en los ancianos normotensos como en los hipertensos (275), una menor respuesta vasodilatadora beta-adrenérgica que favorece una respuesta alfa-adrenérgica preferentemente vasoconstrictora daría lugar a un efecto protector para el desarrollo de hipotensión ortostática.

Ni la ancianidad ni la hipertensión arterial por si misma son una explicación suficiente, debiéndose valorar la existencia de otros factores de riesgo en el desarrollo de una hipotensión ortostática .

2.2 Respuesta a diferentes Pruebas Presoras.

La presión arterial presenta variaciones a lo largo del día y de la noche. En la mañana la presión arterial es más alta que en la tarde, situándose el nivel más bajo a las 3 de la madrugada durante el sueño, empezando a elevarse rápida y progresivamente hasta antes de despertar, donde se aprecia un ascenso más acentuado de la presión arterial. La frecuencia cardíaca sigue un patrón similar. No se evidencian diferencias en el ritmo circadiano en relación a la edad del paciente (281).

Existe discusión si esta modificación mantiene un ritmo circadiano propio o en realidad esta determinado por cambios en la actividad . Varios hechos apoyan este último concepto: Si los cambios en la actividad física se minimizan, el perfil de la presión arterial se vuelve relativamente plano, con una disminución del 20% durante las horas de sueño y por último en personas que trabajan por la noche, la presión arterial es más baja durante el sueño (271).

Otros actos fisiológicos como la defecación y micción igualmente motivan cambios, usualmente un descenso de la presión arterial seguido de una elevación brusca que equivale a una maniobra de valsalva. Así mismo el caminar es un estímulo presor, originando una elevación de la presión arterial entre un 10 % y un 50 % . El incremento depende de la intensidad y duración del esfuerzo (271).

Esta elevación es más acusado en el hipertenso que en el normotenso (293).

Por otra parte este aumento, a igual grado de actividad, es influenciado por factores psicológicos que puedan ir asociados a la actividad física (282).

El estrés mental, al igual que otros actos de la vida diaria, presenta una correlación con la presión arterial, hecho constatado con monitorización ambulatoria no invasiva. PICKERING y cols (283) comprobaron una elevación de la presión arterial en las personas durante el trabajo, especialmente cuando se asociaba una gran presión psicológica, en relación a cuando permanecían en casa, y por tanto motivado por el estrés mental. En la situación inversa, la P.A.sistólica disminuye cuando existe felicidad y tranquilidad.

En base a lo anteriormente expuesto, el comportamiento de la presión arterial a lo largo del día esta determinado por la suma y superposición de todos los efectos de las actividades de cada día sobre un nivel de presión arterial basal .

Estas variaciones se observan en los sujetos normotensos y en los hipertensos. En los hipertensos, aunque presentan incrementos en las modificaciones diurnas de la presión arterial, la mayoría de estas diferencias pueden ser atribuidas a las diferencias de la presión arterial basal que en el hipertenso al estar elevada origina una desviación de la curva de presiones hacia arriba (271).

Por tanto y desde un punto de vista teórico, y según recientes estudios, el riesgo cardiovascular de la hipertensión arterial no sólo depende de la presión arterial en reposo, sino particularmente de los aumentos inducidos por la actividad física y emocional diaria .

En este sentido, pocos estudios que nosotros conozcamos, han valorado estos hechos en la población anciana. Las propias alteraciones que conlleva el envejecimiento, puede determinar cambios de la presión arterial tanto en los normotensos como en los hipertensos.

Existen individuos con P.A. normal en condiciones basales que presentan un comportamiento dinámico que podrían definirse como hipertensos y viceversa, sujetos hipertensos con un patrón dinámico de normotensión que configuran un grupo denominado pseudohipertensos (284).

Actualmente se dispone de varias posibilidades de estudio en cuanto a valorar de forma dinámica la presión arterial del individuo.

El registro ambulatorio continuo e incurso de presión arterial (Holter de presión) que nos informa de las cifras de presión arterial a intervalos de tiempo previamente fijados durante la actividad diaria del individuo. Desde un punto de vista teórico, ofrece una aproximación más fisiológica al informar de múltiples lecturas de la presión arterial (285)(286).

Sin embargo presenta las limitaciones de no haber un acuerdo que establezca los comportamientos normales para poder valorar comparativamente los que presenta el paciente. En base al nivel tensional y al tiempo se necesita definir las diferentes categorías de hipertensos. Por otro lado pueden existir falsos registros de los monitores, especialmente durante el ejercicio, en relación a la medida intrarterial (287). Tampoco puede olvidarse el coste económico así como el entrenamiento del personal y el tiempo necesario (24 horas).

La prueba ergonómica puede informar del comportamiento de la presión arterial, pero exclusivamente durante un esfuerzo isotónico aeróbico controlado, en un tiempo relativamente corto de tiempo (288). Adolece del inconveniente de necesitar de un material de coste económico no despreciable además de un entrenamiento en su manejo y por tanto sólo disponible en centros hospitalarios con un cierto nivel.

Otra posibilidad es reproducir en el mismo habitáculo de la consulta de cualquier centro sanitario, los fenómenos cotidianos y ordinarios de la vida diaria, sin necesidad de utilizar un aparataje costoso y complicado. En este sentido, el presente trabajo, realiza diversas pruebas conocidas como presoras, de forma aguda, es decir en un periodo corto de tiempo .

Las pruebas de provocación aguda que se emplean para valorar el comportamiento dinámico de la presión arterial, se eligieron por ser capaces, en mayor o menor medida, de reproducir los actos de la vida diaria y por tanto sencillos de realizar por todos los individuos y con más razón por ancianos.

Como hemos comentado antes, las respuestas presoras y depresoras relacionadas con los eventos cotidianos se encuentran integrados en un ritmo diurno básico de presión arterial. La presión arterial, además de

descender durante el reposo, sueño y cambio postural, aumenta con el estrés mental, el frío y en el esfuerzo tanto isométrico como en el isotónico ó dinámico.

La naturaleza de la respuesta presora al estrés mental, se caracteriza por un aumento de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial tanto sistólica como diastólica, aunque suele predominar la primera. Dicha respuesta se debe, en parte a la estimulación del sistema simpático y liberación de epinefrina, aunque también se involucra una vasoconstricción periférica (289).

Experimentos recientes e investigaciones clínicas han demostrado que el estrés mental, al igual que la ansiedad y el miedo puede dar origen a muerte súbita al evidenciarse un mayor consumo de oxígeno cardiaco (en relación directa a la presión arterial). DEANFIELD y cols (192) evidenciaron en 12 de los 16 pacientes estudiados (75%) a quienes se les realizó un test mental (aritmético), unas anomalías en la perfusión coronaria regional, sin clínica angoroide en 6 de ellos.

Al igual que con otros estímulos presores, el aumento de la presión arterial, es mayor en los pacientes hipertensos que en los normotensos. La mayor respuesta al estrés mental ha sido descrita como una de las características de las fases tempranas de la hipertensión arterial, así como factor predictor de desarrollo de hipertensión arterial futura en la población normotensa (290).

En el grupo de personas mayores de 70 años estudiados, después de la realización de la prueba aritmética, hemos comprobado una elevación de la presión arterial en los diferentes grupos estudiados aunque sólo alcanzo nivel significativo la presión arterial media en ambos grupos de pacientes hipertensos. El mayor nivel de presión arterial sistólica conseguida en los sujetos con ambos tipos de hipertensión arterial se valora en el seno de una presión arterial inicial más elevada con la que se parte. Este hecho valora el análogo comportamiento y grado de estímulo presor de la presión arterial sistólica tanto en los normotensos como en los hipertensos ancianos al estrés mental.

Estas observaciones , con la matización de la edad, son reseñadas por otros autores, (271)(291), valorándose esta respuesta como posible productora de patología cardiovascular (192).

El frío es otro estímulo presor conocido. El comportamiento presor probablemente se produce principalmente por una vasoconstricción periférica. Esta respuesta presora es mayor en los individuos hipertensos que en los sujetos normotensos, valorándose que esta respuesta podría utilizarse para detectar a los sujetos propensos que al cabo del tiempo desarrollarán una hipertensión arterial (292). Sin embargo anteriormente otros autores no han confirmado estas observaciones (293).

Los aspectos cuantitativos de la respuesta presora al frío son interesantes. El aumento de la presión arterial es rápido, sostenido y repetible. No se relaciona con la superficie expuesta o la localización de la piel que se enfría. La magnitud de la respuesta se relaciona de forma lineal con la intensidad del frío por debajo de 20° y el nivel inicial de la presión arterial (294).

Pocos estudios han valorado la respuesta de la presión arterial a la prueba del frío en sujetos ancianos. MOHANTY y cols (295) evidencian en 8 varones entre 55 y 65 años un incremento de la presión arterial con escasa modificación de la frecuencia cardíaca.

A diferencia de este comportamiento presor, en ambos grupos de pacientes hipertensos mayores de 70 años estudiados en este trabajo, comprobamos sin embargo, una disminución de la presión arterial y del pulso de presión al ser algo más evidente el descenso de la P.A. sistólica. No obstante de forma global dicho descenso fue poco llamativo y no significativo. Esta respuesta no se observó en los sujetos normotensos de similar edad, en quienes hubo una elevación de la P.arterial de escasa importancia.

Esta respuesta "atípica" de la presión arterial en este grupo de ancianos hipertensos puede estar en relación bien a la disfunción de los reflejos barorreceptores bien a una disregulación del sistema autónomo frecuentemente presente en los sujetos de edad avanzada (296). Se sabe que la presión arterial esta regulada mediante reflejos que provienen de los receptores arteriales y de aquellos (receptores del dolor y del frío) cuyos efectos sobre la circulación son una parte integrante de la respuesta fisiológica a su estimulación (294).

Por otro lado cada vez es más evidente que las respuestas autónomas no son aleatorias ni del tipo todo o nada y en algunas circunstancias los sistemas parasimpático y simpático no actúan de forma recíproca pudiendo explicar las diferencias en la respuesta al frío. En este sentido, la respuesta al frío observada en los pacientes de este

trabajo podría deberse a un mayor predominio del sistema parasimpático que originase un estímulo vagal.

No existen pruebas concluyentes de que estos receptores inespecíficos y los reflejos circulatorios que provocan sean diferentes en los hipertensos de los que se observan en los normotensos, ni su comportamiento en los sujetos ancianos. Sin embargo se ha observado en un grupo de personas ancianas una menor producción de escalofríos, menor vasoconstricción y menor apreciación del frío ante bajas temperaturas (297). Estos hechos junto a lo anteriormente comentado puede en los sujetos ancianos favorecer respuestas no presoras, ante la prueba del frío.

La reacción aguda de la presión arterial al esfuerzo depende del tipo de ejercicio, de la intensidad y duración del mismo (298).

El ejercicio isométrico o estático (apretón de manos, cargar peso, etc.) implica una contractura mantenida que modifica la tensión de los músculos sin alterar su longitud. La elevación de la presión arterial se caracteriza por un incremento progresivo en la P.A. diastólica hasta el punto de fatiga muscular. La P.A. sistólica sigue pasivamente a la diastólica, es decir que casi no hay aumento del pulso de presión. El aumento de la presión arterial depende del grado de intensidad y de la duración del esfuerzo isométrico (299).

Con el esfuerzo isométrico se produce una cardioaceleración atribuida a una brusca inhibición vagal, aunque para otros autores, esta respuesta de la frecuencia cardiaca guarda relación con el grado de esfuerzo realizado (194).

Este comportamiento presor se diferencia del relacionado con el del ejercicio dinámico, en que es independiente de la masa muscular participante. Esta respuesta de la P.arterial es predominantemente debida a la vasoconstricción, que afecta a todos los territorios vasculares, excepto las circulaciones cerebral y coronaria (294). La contribución del corazón al aumento de presión arterial es pequeña en la mayoría de los adultos y principalmente en los que tienen la presión arterial elevada.

EWING y cols (300) describieron dos comportamientos diferentes al esfuerzo isométrico; uno en donde se producía un aumento del gasto y frecuencia cardiaca con poca variación de la resistencia periférica y otro en donde se evidencia un aumento de las resistencias

periféricas con escasa elevación de la frecuencia cardíaca y con un pequeño o nulo incremento del gasto cardíaco. En este último grupo se observaba bien en la Rx. de tórax o en el ECG la presencia de H.V.I.

En ambos grupos de ancianos hipertensos estudiados, comprobamos una elevación significativa de la presión arterial tanto sistólica como diastólica con escasa modificación del pulso de presión. Los sujetos normotensos, a diferencia, sólo mostraron elevación significativa de la P.A. sistólica con escaso aumento de la P.A. diastólica que ocasionó un aumento del pulso de presión.

El mayor nivel de P.A. sistólica alcanzado en los sujetos hipertensos en relación a los normotensos puede en parte estar motivado, al igual que en otras pruebas, por partir de una presión arterial inicial más elevada. Sin embargo, al realizar incrementos porcentuales pudimos observar que en relación a la P.A. diastólica, los sujetos hipertensos y en especial los hipertensos sistólicos, presentaban niveles mayores aunque sin significación estadística. Este comportamiento puede justificarse en una elevación de las resistencias vasculares periféricas tanto en los hipertensos sistólicos-diastólicos como en los hipertensos sistólicos.

Por tanto no sólo en la hipertensión arterial sistólica se involucra un problema de distensibilidad vascular, existiendo también un aumento de las resistencias periféricas, hecho evidenciado mediante un modelo experimental (197).

La frecuencia cardíaca después del esfuerzo isométrico evidenció un discreto aumento en los tres grupos, aunque únicamente en los hipertensos sistólico-diastólicos alcanzó nivel estadístico. Según lo anteriormente comentado ello podría deberse a una mayor inhibición vagal o bien a un esfuerzo más intenso.

De forma global, la respuesta observada en el grupo de ancianos hipertensos ha sido similar a la observada en otras publicaciones (193)(194) una vez valorada la diferente metodología y la edad. En este sentido no hemos encontrado trabajos que valoren la respuesta al ejercicio isométrico en pacientes mayores de 70 años.

El ejercicio dinámico, aeróbico o isotónico (caminar, correr, escalar, etc.) consiste en contracturas repetitivas de los grandes grupos musculares, realizadas

con poca resistencia al movimiento, produciendo cambios en la longitud de los músculos con modificación mínima de la tensión muscular. Durante este tipo de ejercicio se produce un aumento de las demandas de oxígeno musculares, requiriendo un incremento del gasto cardiaco, que se logra merced a una disminución de las resistencias periféricas regionales (298)(301).

Si el número de músculos utilizados en el ejercicio dinámico disminuye, la reacción hemodinámica se va asemejando al ejercicio estático o isométrico.

Quando se realizan los dos ejercicios combinados, las características de la respuesta presora depende de la intensidad individual de cada uno de los tipos de esfuerzo. Es probable que la mayoría de los ejercicios realizados durante la actividad diaria sean una combinación de ambos ejercicios, como es el acto de transportar objetos pesados. En este caso, si el objeto es lo suficientemente pesado y causa fatiga muscular, puede originar elevaciones muy importantes de la presión arterial especialmente en los pacientes hipertensos (301).

Con el esfuerzo dinámico la P.A.sistólica asciende progresivamente. La intensidad de la respuesta, en los sujetos normotensos e hipertensos, depende del esfuerzo realizado. La elevación de la P.A.sistólica es un reflejo del grado de estimulación simpática del corazón (294)(301).

La P.A.diastólica presenta una respuesta bifásica con un aumento inicial y una posterior reducción. Los cambios de la P.A.diastólica son el resultado de una vasodilatación de los grupos musculares activos y una vasoconstricción de otros territorios vasculares regionales principalmente renal y cutáneo (294).

Sin embargo, en la hipertensión arterial establecida caracterizada por aumento de las resistencias periféricas, puede existir un comportamiento hemodinámico diferente con elevación de la P.A.diastólica (302).

Los sujetos ancianos normotensos presentan una mayor elevación de la presión arterial con el esfuerzo dinámico cuando se compara con personas de menor edad (303)(304). Por tanto los estudios que evalúen la respuesta de la presión arterial deben tener en cuenta tanto el estado hemodinámico inicial como la edad del paciente.

Durante el ejercicio físico dinámico la frecuencia cardíaca se eleva de forma inmediata debido a un descenso del tono vagal y a una mayor actividad simpática. Este ascenso de la frecuencia cardíaca depende del nivel o intensidad del ejercicio, hasta alcanzar un pico máximo en función de la edad, sexo y grado de entrenamiento físico (195).

LAKATTA (305) observó que la P.A. sistólica media, se incrementaba con la edad en el reposo y que esta diferencia no llegaba a ser exagerada en el esfuerzo. La P.A. diastólica, sin embargo con el esfuerzo dinámico aumentaba más en los ancianos que en los jóvenes. Por otro lado parece que las resistencias periféricas a un nivel dado de esfuerzo pueden ser equivalentes en las personas mayores en relación a los jóvenes. Todo ello indica que la presión arterial puede mantenerse en los ancianos sanos durante un esfuerzo dinámico.

En un trabajo realizado en un subgrupo de sujetos mayores sin afectación cardíaca ni coronaria, participantes en el Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA) (306), se evidenció, después de la realización de un ejercicio vigoroso, que la edad por sí misma no limita el gasto cardíaco. Sin embargo, en este grupo de edad se altera el mecanismo por el que el gasto cardíaco se mantiene durante el ejercicio. Con la edad avanzada se observa un menor incremento de la frecuencia cardíaca y una reducción del volumen sistólico final para mejor comportamiento del mecanismo de Frank-Starling.

Este perfil hemodinámico en el anciano sano puede explicarse por una menor respuesta de los órganos diana a la estimulación beta-adrenérgica (306)(307).

Con el esfuerzo dinámico, el paciente hipertenso presenta elevaciones de la presión arterial de manera similar, aunque a un nivel más alto, a los sujetos normotensos de igual edad. BAYADA y cols. (308) comprobaron, a igual grado de esfuerzo, en 9 pacientes hipertensos mayores de 70 años una elevación paralela de la presión arterial tanto de la sistólica (que evidenciaba mayor pendiente) como de la diastólica en relación a los 23 normotensos mayores de 70 años.

En el grupo de pacientes mayores de 70 años estudiados en este trabajo se observa una elevación significativa de la P.A. sistólica y P.A. media y en menor nivel la P.A. diastólica que motiva también una elevación del pulso de presión tanto en los normotensos como en ambos

tipos de hipertensos después de realizar el esfuerzo dinámico.

Analizando el incremento proporcional de la presión arterial se observa un aumento más marcado de la P.A. diastólica en los hipertensos en relación a los sujetos normotensos que pudiera traducir, tal como se comenta previamente, la existencia de resistencias periféricas elevadas, en este grupo de pacientes en relación a los sujetos normotensos.

La F. cardíaca se elevó de forma similar en los hipertensos en relación a los normotensos indicando una igualitaria respuesta autonómica.

Así pues, los datos sugieren que la regulación de la presión arterial es normal en la hipertensión arterial, pero que podría no suceder lo mismo con las resistencias vasculares periféricas. Los mecanismos reguladores son, al parecer, por completo independientes de los que ajustan la presión arterial a nivel más alto en la hipertensión arterial (35).

Por otra parte, la valoración del comportamiento de la presión arterial al esfuerzo isotónico es importante, pudiendo representar un método clínico útil para determinar el estado dinámico del sistema cardiovascular a la vez que puede tener un factor pronóstico.

En los últimos años se está adquiriendo una progresiva atención en el estudio y conocimiento de la respuesta de la presión arterial a los distintos estímulos presores. En concreto en la hipertensión arterial existe un interés por evaluar dicha respuesta durante distintos grados de esfuerzo físico, en base fundamentalmente, a que los pacientes hipertensos desarrollan una vida activa, y es en esta circunstancia, a parte de la presión arterial casual o en reposo, donde debe conocerse y valorarse (288)(309).

En este sentido, se ha puesto igualmente de manifiesto que en individuos normotensos con respuesta de la presión arterial exagerada con el esfuerzo físico podrían encontrarse en una fase previa de desarrollo de hipertensión arterial en reposo (310). En recientes publicaciones, incluso se ha valorado que la respuesta exagerada de la presión arterial al esfuerzo, podría constituir un factor de riesgo cardiovascular adicional e independiente (284)(303).

Es más, las exageradas elevaciones de la P.arterial con el esfuerzo, su frecuencia, intensidad y duración así como la demora en volver a la situación basal previa, parecen ser las responsables de la lesión de los órganos diana en la hipertensión arterial (309).

Por otra parte, se ha observado que la hipertrofia del ventrículo izquierdo, presente entre el 20-40 % de los sujetos con hipertensión arterial, es si cabe, un mayor predictor de complicaciones hipertensivas que los propios niveles de presión arterial y que otros convencionales factores de riesgo cardiovascular. En este sentido se ha observado que la respuesta exagerada de la presión arterial al esfuerzo se correlaciona con la presencia de hipertrofia ventricular izquierda (311).

La masa muscular del ventrículo izquierdo en pacientes hipertensos parece estar más estrechamente relacionada con el nivel de presión arterial existente en cada acto de la vida diaria que en relación a las cifras de presión arterial en situaciones convencionales (312).

El aumento exagerado de la presión arterial durante el esfuerzo puede ser paralelo a la respuesta presora del estrés mental o el ejercicio que ocurre con la suficiente frecuencia en el mismo sujeto para estimular el aumento de la masa muscular del ventrículo izquierdo (312).

Sin embargo en otro estudio en donde se incluyeron exclusivamente sujetos mayores de 70 años (308) se observó que la ausencia de elevación de la presión arterial y de la frecuencia cardiaca con el esfuerzo dinámico es un elemento de mal pronóstico traduciendo la presencia de patología cardiaca o insuficiencia coronaria.

Esta dualidad de respuesta en la población anciana que presentan implicaciones fisiológicas y pronósticas diferentes, podrán ser mejor comprendidas con nuevos y amplios estudios prospectivos diseñados para evaluar más claramente estos hechos.

3.) COMPORTAMIENTO DE LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS ANTIHIPERTENSIVOS EN EL ANCIANO :

Seguidamente en los pacientes ancianos con ambos grupos de hipertensión arterial comparamos, de forma randomizada, abierta y cruzada, la respuesta clínica a tres tratamientos hipotensores pertenecientes a grupos farmacológicos diferentes en régimen de monoterapia en un corto periodo de tiempo.

3.1. Aspectos Clínicos Terapéuticos:

Al final de los 30 días de terapéutica antihipertensiva con los tres fármacos (Nitrendipina, Captopril e Hidroclorotiazida asociada a Amiloride (HCTZ+A) pudimos comprobar un buen control de la presión arterial en ambos grupos de pacientes hipertensos.

Comparativamente tanto la Nitrendipina como la HCTZ+A originaron mayor descenso de la presión arterial en ambos grupos de hipertensos ancianos. Esta respuesta pareja entre ambos fármacos se reseña en otras publicaciones (313)(314)(315)(316)(317).

La eficaz respuesta de la Nitrendipina esta relacionada al bloqueo de los canales del calcio que inhibe la entrada del calcio extracelular dentro de las células musculares lisas de los vasos y por tanto impidiendo el inicio y mantenimiento de la vasoconstricción y subsiguientemente disminuyendo las resistencias vasculares periféricas (176)(177)(178), de ahí su particular interés en el tratamiento de la hipertensión en el anciano (179). Esta efectividad en el control de la presión arterial es especialmente evidente en la hipertensión con A.R.P. baja (319) y en el anciano (320)(321).

Según BUHLER (322) el efecto hipotensor de los antagonistas del calcio aumenta a medida que aumenta la edad, al contrario que con los betabloqueantes. KIOWSKI y cols.(323) encuentran en hipertensos mayores de 60 años un descenso uniforme de la presión arterial en relación a los más jóvenes. Sin embargo esta respuesta no impide que se observe con la Nitrendipina una eficacia similar en el paciente hipertenso joven (324).

Por otro lado, pudimos observar que la Nitrendipina reducía especialmente la P.A.sistólica y en menor grado la diastólica en los hipertensos sistólicos. Este hecho puede indicar que el principal mecanismo de acción de la Nitrendipina en estos pacientes sería el disminuir la compliance de la aorta y de las grandes arterias. En este sentido FERREIRA-FIHLÓ y cols. (324) comprobaron en 20 pacientes de edad media 68.3 años con hipertensión arterial sistólica, que al cabo de 1 semana de tratamiento con 10 mg/d. de Nitrendipina se evidenciaba un marcado descenso de la P.A.sistólica con escasa disminución de la P.A.diastólica.

A pesar de la vasodilatación que la Nitrendipina ocasiona en los pacientes tratados, no comprobamos una taquicardia refleja aunque si evidenciamos una discreta cardioaceleración en los hipertensos sistólico-diastólicos por otro lado sin traducción clínica y que va de acuerdo con otras publicaciones (324)(326).

En nuestro estudio pudimos comprobar que la Nitrendipina en monoterapia, en un corto periodo de tiempo así como en dosis relativamente pequeñas origina una reducción de la presión arterial en ambos tipos de hipertensión arterial en el anciano, por otra parte bien tolerada.

Este estudio también evidencia la efectividad de la Hidroclorotiazida con Amiloride (HCTZ+A) en el tratamiento de ambos tipos de hipertensión en el anciano.

Al igual que los antagonistas del calcio, los diuréticos tiazídicos son especialmente efectivos en los pacientes con hipertensión arterial con A.R.P. baja y en pacientes ancianos (47)(173)(327)(328).

En el presente trabajo evidenciamos un descenso significativo de la presión arterial tanto sistólica como diastólica en ambos tipos de hipertensión arterial en base a las propias características hemodinámicas de estos pacientes y las posibles modificaciones que el diurético tiazídico pueda motivar.

Como se ha comentado anteriormente el aumento de las resistencias periféricas es un hecho constante y característico de los hipertensos ancianos. El efecto hipotensor a largo plazo del diurético, a tenor del hecho de que el aumento de las resistencias periféricas depende en gran medida del grado contenido de sodio en las células de la musculatura lisa, podría deberse a una normalización de las resistencias periféricas, más que por reducción del

gasto cardiaco (169)(330). Es decir, existiría una disminución en el contenido de sodio en las células musculares de los vasos y secundariamente un descenso en el contenido de calcio y que en parte justificaría su similar respuesta en relación a los antagonistas del calcio (323).

Por tanto los diuréticos y en concreto la HCTZ+A no influirían desfavorablemente en la patogenia del proceso antihipertensivo. En este sentido VANDAN y cols. (331) comprobaron en 24 hombres con hipertensión arterial sistólica de edad media de 63 años una reducción de las resistencias periféricas con escasa modificación del volumen plasmático después de 1 mes de tratamiento con 50mg/d de HCTZ.

Los diuréticos tiazídicos han demostrado su eficacia en la mayoría de pacientes con hipertensión arterial moderada. Poseen la ventaja de ser fácilmente dosificables, generalmente bien tolerados, no producir pseudotolerancia además de tener un escaso coste económico (167).

Por otra parte se tiene una gran experiencia clínica con el tratamiento tiazídico en el paciente anciano. El estudio E.W.P.H.E.(129) estableció su eficacia con un control de la presión arterial en el 65 % de los pacientes tratados con 25-50 mg/d de HCTZ combinada con 50-100 mg/d de Triamterene. Similar eficacia se ha obtenido en los resultados preliminares en el estudio S.H.P.E.(131), donde 25-50 mg/d de Clortalidona producía un descenso de 17mmHg. de la presión arterial sistólica. Así mismo VANDAN y cols (331) evidenciaron en pacientes ancianos con hipertensión arterial sistólica una respuesta favorable, con reducción de más de 10 mmHg en la P.A.sistólica después de 1 mes de tratamiento con 50 mg/d de HCTZ.

También con el Captopril pudimos observar al cabo de 30 días, un descenso significativo de la presión arterial en los pacientes con ambos tipos de hipertensión .

No obstante y a pesar de existir por término medio niveles bajos de actividad de renina plasmática en los hipertensos ancianos, el S.R.A. debe jugar algún papel en el mantenimiento de la hipertensión en esta población anciana, debido a que hipertensos ancianos presentan un descenso de la presión arterial cuando son tratados con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (I.E.C.A.)(179)(332). Aunque la respuesta clínica inicial a los inhibidores de la ECA es directamente proporcional a los niveles de actividad de renina plasmática, a largo plazo esta relación se pierde.

En los últimos años se ha puesto de manifiesto la existencia de un sistema renina angiotensina histico (corazón, riñón, vasos, suprarrenal, cerebro, hipófisis y testes) interconectado con el sistema renina angiotensina circulante (333)(334).

En este sentido esta respuesta hipotensora de los inhibidores de la ECA puede estar relacionado con la inhibición del sistema renina angiotensina a nivel histico particularmente en la vasculatura periférica más que del sistema renina angiotensina circulante (335)(336). A este hecho de la inhibición competitiva de la ECA puede sumarse el poder de estimular la biosíntesis de prostaglandinas. Esta última acción se ha comprobado con el Captopril pero no con otros I.E.C.A. (180)(181)(182).

La respuesta clínica obtenida en este estudio va de acuerdo con otros estudios al poner de manifiesto que el Captopril consigue reducir la presión arterial en monoterapia tanto en hipertensos jóvenes (337) como en ancianos (237)(238)(337). Por otro lado, la dosis empleadas relativamente bajas de Captopril han sido empleadas por otros autores con similar respuesta (215)(238)(338)(339).

Esta favorable respuesta junto a la ausencia de taquicardia refleja y clínica hipotensora hace que este fármaco pueda ser utilizado en este grupo de ancianos hipertensos.

Comparativamente sin embargo, el Captopril con respecto a los otros dos fármacos ocasionó un descenso menos marcado de la presión arterial aunque se consiguió una normalización de la misma. Esta diferente respuesta puede deberse al diferente mecanismo de acción y su interacción con las propias características del desarrollo de hipertensión en el anciano .

En este sentido GENNARI y cols (340) han comprobado una menor respuesta del Captopril comparada con la Nitrendipina. Por otro lado, aunque WHO y cols (341) evidenciaron una mejor respuesta con Captopril en relación a la HCTZ en pacientes hipertensos ancianos, otros autores han objetivado una menor eficacia en relación a los diuréticos (328), y que ésta aumenta con la asociación de diuréticos (342)(343).

De forma global, los cambios apreciados de los diferentes parámetros bioquímicos en ambos grupos de hipertensos ancianos tratados han sido muy discretos cuya significación debe valorarse en el seno del corto periodo de administración (30 días).

Se destaca un leve deterioro de la función renal con elevación tanto de la urea como de la creatinina bajo el tratamiento antihipertensivo especialmente con HCTZ+A en los hipertensos sistólicos probablemente debido a que en su situación basal partían con peor funcionalismo renal. El empeoramiento de la función renal podría deberse a la reducción del volumen circulante y que incidiría negativamente sobre una función renal previamente mermada como es el caso de los pacientes estudiados.

Este hecho se describe en otros estudios (127)(131), siendo uno de los efectos indeseables más frecuentes en la población anciana. Esta respuesta sobre la función renal en parte depende de la dosis empleada (171)(173) y aunque en nuestro estudio las dosis fueron relativamente pequeñas, puede que en este grupo de hipertensos con aclaramiento de creatinina más bajo, esta dosis haya sido proporcionalmente más elevada.

Otra modificación frecuente con el empleo de tiazidas es el aumento del ácido úrico (127)(131)(173). En este estudio pudimos objetivar una elevación de este parámetro aunque sólo alcanzó nivel significativo en los hipertensos sistólico-diaastólicos. Esta alteración se enmarca en el seno del efecto que el diurético tiene en la reducción del volumen extracelular con mayor reabsorción tubular de ácido úrico (170), aunque también se valora la reducción en la excreción de Ac. úrico a nivel tubular (344).

La hipopotasemia es uno de los cambios iónicos más destacables en el empleo de tiazida (169)(171)(344) siendo una de las alteraciones implicadas en el desarrollo de arritmias ventriculares con riesgo de muerte súbita (345) y en el empeoramiento de la intolerancia hidrocarbonada (346). En el presente estudio no evidenciamos modificaciones en el potasio sérico probablemente debido a la asociación de otro diurético ahorrador de potasio como es el Amiloride. Así MYERS (367), evidenció en su trabajo realizado en una población hipertensa anciana entre 65 y 80 años que la asociación de Amiloride a la HCTZ reducía de forma significativa la presencia de hipopotasemia.

Tampoco comprobamos modificaciones reseñables en los valores de calcio y fósforo sérico con el empleo de los diferentes tratamientos. Aunque no es frecuente, puede evidenciarse hipercalcemia con el uso de tiazidas, como consecuencia de una mayor reabsorción de calcio. Sin embargo la presencia de hipercalcemia debe hacer sospechar la presencia oculta de un hiperparatiroidismo primario,

neoplasia u otras condiciones (170).

En cuanto al magnesio, se describe igualmente la presencia de hipomagnesemia especialmente en el empleo de diuréticos (170)(171)(348). En nuestro estudio no comprobamos descenso de las cifras de magnesio con HCTZ+A, aunque el poco tiempo de tratamiento haga que las posibles modificaciones no se manifiesten.

En relación a los otros dos fármacos, tanto la Nitrendipina como el Captopril no modificaron significativamente los parámetros del funcionalismo renal ni ocasionaron trastornos iónicos. Esta ausencia de trastornos se describen en otras publicaciones tanto para la Nitrendipina (178)(319) como para el Captopril (183)(238). Sin embargo con este último fármaco se reseñan la presencia de hiperkaliemia y aunque de carácter puntual el desarrollo de fracasos renales en el seno de estenosis de la arteria renal (349) y que obliga a valorar este hecho especialmente en pacientes ancianos con aterosclerosis marcada con alta probabilidad de poder tener afectada también los vasos arteriales renales y comportarse funcionalmente como una estenosis .

En cuanto a los parámetros analizados en las eliminaciones diarias de orina destaca el aumento de la natriuresis con los tres fármacos especialmente con HCTZ+A alcanzando nivel significativo en los hipertensos sistólico-diastólicos. Esta mayor natriuresis esta plenamente justificada en el seno de su acción al inhibir la reabsorción tubular de sodio . La posible contracción de volumen extracelular que conlleva motivaría una mayor reabsorción de calcio traduciendo en una menor calciuria, efecto comprobado en estos pacientes .

Otro hecho que pudimos evidenciar en este estudio fue un discreto aumento de la natriuresis con la Nitrendipina en ambos grupos de hipertensos. Este efecto se describe como una de las características que poseen los antagonistas del calcio a diferencia de otros tradicionales vasodilatadores periféricos como la Hidralacina y el Minoxidil (177). En los calcioantagonistas se evidencia un incremento en la eliminación de agua y sodio mediante una acción tubular directa (350)(351)(352).

Sin embargo esta respuesta natriurética de los antagonistas del calcio depende del tiempo de administración siendo más llamativo este efecto a corto plazo y menor con la administración crónica (176). No obstante RUILOPE y cols. (353) han comprobado la persistencia del efecto natriurético con respecto a las

eliminaciones iniciales después de incluso 6 meses de tratamiento con Nitrendipina. Esto hace que la restricción en la ingesta de sodio no sea necesaria como medida no farmacológica adicional, a diferencia del Captopril que aumenta su eficacia hipotensora con la restricción sódica (354). Este hecho es importante en la población anciana hipertensa, ante la dificultad en este grupo de sujetos de cambiar el régimen de vida así como los hábitos en la toma de alimentos (162)(173).

En este sentido, otros autores que emplearon Nitrendipina (355)(356) se comprobó una respuesta natriurética, valorándose un efecto directo sobre la reabsorción tubular de sodio no dependiente del funcionalismo renal (350)(351) y posibles acciones sutiles directas o indirectas en las características de la permeabilidad glomerular (356).

También se ha encontrado una leve natriuresis con el Captopril. Esta respuesta, en parte puede estar motivada por una inhibición en la síntesis de aldosterona que condicione una menor reabsorción tubular de sodio.

Dentro del metabolismo lipídico no se apreciaron cambios significativos con los diferentes tratamientos. Las pequeñas modificaciones del colesterol y triglicéridos observados no representaron niveles patológicos ni significación estadística.

Las alteraciones del metabolismo lipídico están reseñadas en varios de los trabajos con tratamiento tiazídico y con betabloqueantes, valorándose que estas modificaciones influirían en el desarrollo de cardiopatía isquémica y contrarrestando el efecto beneficioso de su eficacia antihipertensiva (327)(357)(358).

Las primeras alteraciones recogidas bajo el tratamiento con tiazidas evidenciaron una elevación de los triglicéridos y colesterol total. Si se revisan series seguidas a corto plazo, sobre un total de 38 trabajos recogidos por AMES (359), las alteraciones más frecuentemente encontradas fueron una elevación del colesterol total, fracción VLDL y triglicéridos. Sin embargo en muchos de estos trabajos la muestra era pequeña y no representativa.

Sin embargo si se revisan y analizan detenidamente los grandes estudios que emplearon diuréticos tiazídicos a largo plazo (116)(122)(123)(131)(135)(360)(361) los niveles de colesterol se mantenían en un parecido nivel e incluso en alguno de ellos (128)(131) por debajo

del nivel de partida y similar a los cambios del grupo placebo.

Concretamente en la población hipertensa geriátrica el estudio E.W.P.H.E. (128) evidenció después de 3 años de tratamiento con HCTZ+triamtirene que los niveles de colesterol total descendía pasando de 256 mg/dl a 238 mg/dl. En este sentido también en el programa estudio de hipertensión arterial sistólica en el anciano (S.H.E.P.) (131) se evidenció que al cabo de un año de tratamiento con clortalidona los niveles de colesterol total en el grupo de pacientes con tratamiento activo no se modificaba e incluso en los del grupo placebo aumentaba de 242 a 243 mg/dl.

De todos estos datos se desprende que los resultados no son homogéneos y las modificaciones son menos negativas de las descritas inicialmente.

Con respecto a la Nitrendipina, al igual que otros calcioantagonistas, los niveles de colesterol total, triglicéridos y HDL-colesterol no se modificaban (178)(362), con excepción de un discreto descenso del HDL-colesterol en un estudio (363). También con Captopril (238)(364) se comprueba escasos efectos en el metabolismo lipídico a más largo plazo, remarcándose esta respuesta neutra en el metabolismo lipídico como una de las características más importantes de estos fármacos.

Los efectos secundarios atribuidos a la medicación antihipertensiva y recogidos durante el estudio, se debieron en todos los casos a la Nitrendipina excepto en un paciente que ocurrió con Captopril.

Los efectos adversos más frecuentes con Nitrendipina correspondieron a las propias consecuencias del poder vasodilatador del fármaco, como cefalea, acaloramiento, enrojecimiento facial, palpitaciones y edemas maleolares.

la incidencia de alrededor del 12-18 % es menor a la reseñada en otras publicaciones (178)(320)(326), pero debido al escaso número de pacientes, este dato no es muy valorable. KIEWSKI y cols (321) valoran que la incidencia de efectos secundarios puede ser menor si el tratamiento se inicia con dosis bajas.

Estas alteraciones fundamentalmente aparecían en las primeras horas de ingesta del fármaco y en especial durante los primeros días. En ningún caso obligó a suspender la medicación aunque motivó en algunos pacientes importante preocupación. Si los enfermos eran informados de

antemano sobre los posibles efectos adversos, la tolerancia era aparentemente buena, sin ocasionar abandonos en el tratamiento.

Los edemas maleolares no son una consecuencia de la retención renal de sodio y agua. Se valora como causa del edema, el paso de plasma del espacio intersticial como consecuencia del incremento de la presión hidrostática capilar debido a la relativa selectividad de los calcioantagonistas por el lado arterial de la circulación (177).

En los estudios iniciales realizados con Captopril administrado a elevadas dosis, se observó una alta incidencia de reacciones adversas, algunas especialmente graves como el síndrome nefrótico y neutropenia, y otras menos graves pero no menos importantes como rash cutáneo y alteraciones del gusto (relacionado con la presencia del grupo sulfidrilico) (181)(183)(365) motivando un uso restringido en hipertensiones moderadas severas.

En el momento presente con la reducción de las dosis empleadas y más si el paciente es anciano (25-75 mg/d), estos efectos secundarios prácticamente han desaparecido (337)(339) manteniendo su eficacia terapéutica, lo que ha motivado su empleo generalizado en hipertensos ancianos.

Recientemente se han descrito nuevos efectos adversos, como son la presencia de angioedema y tos irritativa asociada ocasionalmente con congestión nasal (181)(366)(367).

En nuestro estudio pudimos observar en un caso, coincidiendo con el tratamiento con Captopril, la aparición de tos irritativa que desapareció al finalizar el tratamiento. Se investigaron otras posibles causas sin encontrarse. Debido a su estrecha relación con el tratamiento, se atribuyó al mismo.

La presencia de tos irritativa se describe con el empleo de los inhibidores de la E.C.A., especialmente los de acción larga como enalapril y lisonipril (181)(184). Es un efecto secundario poco frecuente, que no se ha descrito hasta su empleo generalizado. La absoluta frecuencia es difícil de asegurar debido a que en los amplios estudios, el efecto adverso no ha sido reseñado, quizá porque no se haya preguntado intencionadamente. Probablemente la incidencia sea del 1-3 % en pacientes no seleccionados, aunque quizás su frecuencia pueda ser del 13-24 % (368). No

se describe que esta incidencia sea mayor en la población anciana.

La causa directa no esta clara valorándose la producción de bradikininas o prostaglandinas (367), aunque también puede se debido a la acción de los IECA a nivel de las fibras C vagales (181).

El resto de los pacientes que siguieron tratamiento con Captopril no refirieron ninguna molestia manteniendo similar calidad de vida, hecho reseñado por otros autores (337)(369) con este fármaco.

Por otro lado la HCTZ+A presenta una tolerancia muy buena con una incidencia de efectos secundarios inferior al 5 % (168). La sintomatología más frecuente: astenia, debilidad, es totalmente inespecífica y aparece con un porcentaje similar en estudios realizados con placebo.

En el presente trabajo, con HCTZ+A no se recogio ninguna sintomatología especial y atribuible a la medicación. A pesar del aumento de las cifras de ácido úrico en suero, especialmente en los hipertensos sistólico-diastólicos, no se comprobó la presencia de artritis por microcristales de ácido úrico (Gota), efecto frecuentemente reseñado con los diuréticos tiazídicos a altas dosis (368). La administración de tiazidas en menores dosis no producen una elevación significativa a largo plazo de los niveles de ácido úrico, pero contraíndican su empleo en aquellos pacientes que tiene cifras basales elevadas (169).

3.2. Respuesta del Eje Renina-Angiotensina Aldosterona en relación a los diferentes tratamientos hipotensores:

La respuesta de la actividad de renina plasmática (A.R.P.) con los distintos tratamientos evidencia un aumento en ambos grupos de hipertensos especialmente sistólicos. Dicha respuesta presenta una mayor elevación después de la bipedestación y deambulación.

Esta respuesta esta claramente justificada en el tratamiento tiazídico y con Captopril (Inhibidor de la ECA) por su efecto en disminuir el volumen extracelular en el primer caso y en el segundo por originar un feed-back

positivo al reducir la Angiotensina II.

Similares resultados se han comprobado en ancianos hipertensos en quienes a pesar de tener una A.R.P. baja respondieron a la administración de diuréticos tiazídicos con una elevación de los niveles basales (318)(331).

Por otro lado, y a pesar de que ambos grupos de hipertensos presentaban niveles bajos de A.R.P. especialmente los sistólico-diaastólicos, pudimos objetivar con Captopril una elevación de la misma indicando una correcta regulación en este grupo de pacientes compatible con el control de retroalimentación de la liberación renal de renina y sirve para confirmar el bloqueo de la angiotensina en estos pacientes. Este hecho junto a un descenso comprobado de la presión arterial, indica que de alguna forma el sistema renina angiotensina puede participar en el mantenimiento de la hipertensión en el anciano .

En el caso de la Nitrendipina, se sabe que los calcioantagonistas pueden aumentar la liberación de renina y que esto puede ser debido por una parte a la inducción de la A.R.P. dependiente de hiperreactividad mediada por barorreceptores y aunque un efecto directo de la droga en las células yuxtglomerulares no puede excluirse, este aumento puede estar motivado por una estimulación autónoma simpática secundaria a la vasodilatación y descenso de la presión arterial (178)(319).

En diferentes estudios se comprueba que la respuesta de este aumento de los niveles de renina con los calcioantagonistas (370) y en concreto también con la Nitrendipina (319), aunque esta respuesta puede variar dependiendo del tiempo de empleo, con mayor estimulación en las primeras semanas pudiendo volver a los niveles basales con tratamiento a largo plazo (371). En nuestro estudio los niveles de A.R.P. conseguidos estarían de acuerdo con el corto periodo de tiempo de administración.

Es posible que el aumento de la A.R.P. y el aumento de la actividad simpática pueda parcialmente antagonizar el efecto antihipertensivo de la Nitrendipina, aunque el control de la presión arterial conseguida en ambos grupos de hipertensos fue satisfactorio .

Los niveles de aldosterona, al igual que la A.R.P., se ven elevados especialmente con HCTZ+A y algo menos por la Nitrendipina. En el caso de las tiazidas como diurético que es, se comprueba un incremento significativo

de la aldosterona como consecuencia de la contracción de volumen extracelular. Por tanto los hipertensos ancianos de este estudio respondieron a esta estimulación .

En estudios que valoran la respuesta de aldosterona con el empleo de Nitrendipina existe cierta disparidad con aumento en algunos (372) y mínima modificación (318) e incluso descenso en otros (373). Esta diferente respuesta depende en parte del tiempo de administración aunque también se valora el susceptible bloqueo en la producción calcio dependiente de la aldosterona por los calcioantagonistas (370).

Lógicamente la aldosterona no se elevó con el Captopril lo que traduce la inhibición en la producción de Angiotensina II e indirectamente de aldosterona. El bloqueo de aldosterona puede ser la causa de la mayor natriuresis observada en este estudio, sin embargo no justificaría la presencia de una mayor kaliuresis en los hipertensos sistólico-diastólicos.

Con la bipedestación y deambulación se comprobó una mayor elevación con la Nitrendipina e HCTZ+A y sin variación con el Captopril. Este comportamiento se observa tanto en los hipertensos ancianos sistólicos como en los sistólicos-diastólicos y esta de acuerdo con el grado de respuesta obtenido en situación de reposo.

Esta respuesta de la A.R.P. y aldosterona evidencia un similar comportamiento en los hipertensos ancianos en relación a las modificaciones descritas en los más jóvenes aunque a un nivel más inferior.

3.3. Comportamiento de la Sobrecarga Oral de Glucosa con los distintos Tratamientos Hipotensores.

Está demostrado que la intolerancia a la glucosa es un factor de riesgo independiente de patología cardiovascular, particularmente la cardiopatía isquémica, tanto en hombres como en mujeres y esta directamente relacionado con la severidad de la intolerancia a la glucosa (374). Este riesgo de enfermedad cardiovascular ocurre a un nivel bajo de intolerancia de glucosa, y a diferencia de la enfermedad microvascular, no se relaciona con un nivel específico de glucosa (375). Es crucial en el tratamiento antihipertensivo que éste no induzca o agrave la intolerancia a la glucosa.

En el presente estudio la glucemia en ayunas con los diferentes tratamientos a corto plazo presentó leves modificaciones con respecto a la situación basal y sin diferencias entre los distintos fármacos .

Se describe característicamente el desarrollo de hiperglucemia con el empleo de derivados tiazídicos (127) (375)(376). HOLLIFIELD (377) sugiere que a mayor nivel de glucemia en ayuno, mayor elevación de la glucemia con los diuréticos tiazídicos, pudiendo ser mínima la hiperglucemia cuando la glucosa basal es menor de 100 mg/dl. En nuestro estudio la ausencia de efecto hiperglucémico con HCTZ+A en parte puede ser debido al corto periodo de tiempo en su administración, aunque se describe con los diuréticos tiazídicos un claro aumento de la glucemia en semanas e incluso en días, especialmente en ancianos (375).

Tampoco la administración de Nitrendipina motivó cambios significativos en la glucemia basal. Este resultado va de acuerdo con otros estudios realizados en hipertensos ancianos en quienes no se apreciaron modificaciones significativas de la glucosa en ayunas (316)(318). En este mismo sentido tampoco con Captopril hemos objetivado cambios significativos en la glucemia postabsortiva, hecho comprobado por otros autores (238)(364).

Sin embargo, algunos tratamientos antihipertensivos inducen claro efecto hiperglucémico en situación postprandial con apenas modificación de los niveles de glucemia en situación postabsortiva (375). En este estudio hemos querido valorar las posibles modificaciones de los niveles de glucemia e insulina en respuesta a una sobrecarga oral de glucosa bajo el efecto de diferentes fármacos empleados en un corto periodo de tiempo.

La respuesta a la sobrecarga oral de glucosa con los diferentes hipotensores en los dos grupos de hipertensos estudiados, no ha sido homogénea con cambios no significativos (en parte debido a la gran dispersión observada) con respecto a la situación basal o pretratamiento, en donde ya se observaba la presencia de una intolerancia hidr carbonada.

No obstante, se evidencia de forma global un peor comportamiento de la curva de glucemia en relación al tratamiento con HCTZ+A en los hipertensos sistólicos alcanzando una glucemia mayor de 200 mg/dl a los 120 minutos. Siguiendo los criterios del National Diabetes Data Group (186) esta respuesta puede considerarse como diabotogénica.

Como causa de ello se ha propuesto el descenso en los niveles de potasio sérico (346) e hipomagnesemia que el diurético tiazídico origina, que a su vez motivaría una mayor proporción de secreción de proinsulina que de insulina con menor poder biológico (375). En este mismo sentido se ha comprobado que los suplementos de potasio minimizan la severidad en el poder hiperglucémico de los diuréticos tiazídicos (378). Sin embargo KAPLAN y cols (379) no comprobaron un mejor comportamiento de la curva de glucosa con suplementos de potasio siendo atribuido al corto tiempo de estudio.

En nuestro estudio no comprobamos en este grupo de pacientes, descenso del potasio y magnesio que pudiera contribuir a este efecto hiperglucémico, aunque no se puede excluir la posibilidad de cierto grado de deplección intracelular de potasio en el músculo esquelético, que es el órgano efector principal de la acción de la insulina (380).

Al igual que AMES Y HILL (381) pensamos más bien, que esta mayor glucemia junto con elevación en los niveles de insulina puede traducir la presencia de un mayor grado de resistencia insulínica secundaria a una menor sensibilidad tisular a la insulina. Esta suposición no puede asegurarse dado que no se realizó técnica de clamp glucémico ni se determinó niveles de péptido-C.

Alternativamente, los fármacos diuréticos tiazídicos pueden aumentar las catecolaminas circulantes (318), lo que podía contribuir a una disminución de la sensibilidad a la insulina (375).

Bajo tratamiento con Captopril, por el contrario en este mismo grupo de pacientes hipertensos sistólicos, el comportamiento de la curva de glucosa fue discretamente mejor, con menores elevaciones de la glucosa a 60 y 120 minutos pero sin variación significativa. Esta respuesta junto a unos niveles de insulina similares, pudiera traducir una mayor sensibilidad tisular a la insulina.

En este sentido, POLLARE y cols. (364) compararon mediante estudio a doble ciego, randomizado y cruzado el efecto del Captopril e HCTZ en el metabolismo de la glucosa en un grupo de pacientes hipertensos con edad media de 58 años. El trabajo comprobó mediante la utilización del clamp euglucémico-hiperinsulinémico, que la sensibilidad a la insulina estaba reducida con HCTZ mientras con el Captopril la sensibilidad era mayor.

Por otra parte con Nitrendipina, en el grupo de hipertensos sistólicos, pudimos observar una respuesta insulínica claramente menor sin traducirse en un peor comportamiento de la curva de glucemia. En esta línea POLLARE y cols.(382) observaron con otro calcioantagonista (Diltiazem) una menor respuesta insulínica, que tampoco afectó la tolerancia a la glucosa.

En los seres humanos las repercusiones sobre el metabolismo de la glucosa de los calcioantagonistas han mostrado resultados contradictorios, al menos en ensayos agudos y a corto plazo. Así, se ha observado un aumento de la glucosa y una reducción de la secreción de insulina con Diltiazem, Nifedipina y Verapamil. Sin embargo otros estudios han demostrado que la secreción basal de insulina no esta influida por esos mismos fármacos(370). Si la elevación de la glucosa ocurre, suele ser transitoria y probablemente secundaria a causas extrarrenales, como una activación del sistema autónomo simpático (370).

En estudios realizados con células pancreáticas aisladas se ha demostrado que la liberación de insulina esta estimulado, además de por los agonistas beta-adrenérgicos, por el influjo de calcio. Por ello se ha sugerido que los bloqueantes del calcio podrian inhibir la liberación de insulina, no obstante este hecho no se comprueba en otros estudios clínicos (373)(383).

En los estudios a nivel clínico con Nitrendipina no se objetiva aumento de la glucemia basal (362)(384) ni se comprueba la presencia de intolerancia hidrocabonada (363) a diferencia de la HCTZ (385), aunque en otros pudo observarse una elevación no significativa y transitoria de la glucosa (313)(363) así como también un descenso en los niveles de insulina (386).

De todo lo expuesto y en base a la diferente respuesta en la secreción de insulina por parte de los dos grupos de hipertensos en relación al tratamiento con Nitrendipina, se valora que los resultados contradictorios podrian deberse en parte al grado de estimulación que el propio páncreas mantenga en situación normal determinando respuestas diferentes, sin olvidar la posible resistencia periférica a la insulina que a su vez interferiría en el grado de estimulación de las células pancreáticas.

Por otro lado no debemos olvidar que la respuesta en el anciano puede ser diferente y que el mecanismo intimo podría ser aclarado en estudios más amplios y en donde se empleara la técnica de clamp glucémico. Hasta ahora, que nosotros conozcamos, no se han realizado estudios que

utilicen la técnica de clamp en la población anciana para valorar los efectos de la medicación antihipertensiva en el metabolismo de la glucosa.

4.) RESPUESTA DE LA PRESION ARTERIAL Y F.CARDIACA ANTE DIVERSOS ESTIMULOS CON DIFERENTES TRATAMIENTOS HIPOTENSORES

4.1. Respuesta al Cambio Postural con los Distintos Tratamientos Hipotensores:

Se describe que una de las causas que contribuyen a la presencia de hipotensión ortostática en el anciano es el empleo de medicación antihipertensiva (57)(273)(276).

En el presente estudio, en los hipertensos sistólicos pudimos comprobar la ausencia de hipotensión con la bipedestación en relación a los diferentes fármacos empleados en el estudio, a pesar del descenso de la presión arterial en situación basal o pretratamiento. Tampoco evidenciamos la presencia de datos clínicos de hipotensión. Por otra parte la frecuencia cardiaca aumentó de forma significativa e indica el aparente buen comportamiento de los barorreceptores y sistema autónomo.

No obstante, el Captopril fue el único fármaco que motivó un descenso significativo de la P.A.sistólica con la bipedestación en los hipertensos sistólico-diastólicos. La respuesta no puede considerarse como verdadera hipotensión ortostática al no comprobarse un descenso mayor de 20 mmHg.

No obstante, esta modificación de la presión arterial ha sido mayor a la observada por BAKER (338) quien evidenció en 16 pacientes con hipertensión arterial clásica de edad media 76,3 años tratados con 25-50 mg/d de Captopril ausencia de hipotensión ortostática con descenso en la P.A.sistólica del orden de 3-4 mmHg. Sin embargo otros autores como JONES y cols.(387) comprobaron que la administración de otro IECA (enalapril) (20-40 mg/d) en 15 pacientes con hipertensión arterial de edad media 56 años originaba un descenso significativo de la P.A.sistólica (-13 mmHg.) con escasa modificación de la P.A.diastólica (-3 mmHg.) al cambio postural de 60º grados de inclinación.

En condiciones normales, bajo tratamiento con Captopril no se describe la presencia de ortostatismo en la población hipertensa anciana, aunque en pacientes en tratamiento previo con diuréticos o insuficiencia cardiaca, el Captopril al igual que otros I.E.C.A., pueda ocasionar una hipotensión ortostática (388).

Por otra parte y a pesar de la acción vasodilatadora periférica que la Nitrendipina conlleva, tampoco con este fármaco se evidenció una modificación significativa de la presión arterial con la bipedestación probablemente debido a la ausencia de interferencia en los mecanismos reflejos de regulación de la presión arterial.

Así JANSEN y cols.(318) objetivaron sólo en un paciente de los 15 con hipertensión arterial mayores de 70 años, la presencia de hipotensión ortostática con descenso de la P.A.sistólica en 20 mmHg. después de 30 días de tratamiento con Nitrendipina (20 mg/d). Este ortostatismo desaparecía a las 8 y 12 semanas. También en este estudio otro paciente de los 16 que fueron asignados al tratamiento con 50 mg/d de HCTZ presentó hipotensión ortostática con un similar comportamiento.

En este mismo sentido, con la HCTZ+A pudimos constatar la ausencia de clinostatismo que en parte podría deberse a las dosis relativamente bajas empleadas y por tanto minimizando el efecto de contracción de volumen. Se sabe que el empleo de dosis menores de tiazídicos, máxime si se utilizan en la población anciana, ocasiona la reducción de efectos secundarios manteniéndose el efecto terapéutico (173). En esta línea en un estudio realizado por MYERS (347) evidenció que solo en un 4,6 % de los pacientes tratados con tiazidas presentaban hipotensión postural en relación al 3,4% de los no tratados (sin diferencia estadística).

La ausencia de hipotensión ortostática en el seno del tratamiento con los fármacos empleados en este estudio condiciona que otros factores al margen de la propia reducción de la presión arterial puedan intervenir en su presencia. De hecho la hipotensión ortostática se describe fundamentalmente con antihipertensivos con inhibición adrenergica tanto a nivel central como la alfa-metildopa, como a nivel periférico tal es el caso del prazosín (273). Por tanto su propio mecanismo de acción puede interferir en la regulación refleja de los barorreceptores ya de por si disfuncionantes con la edad.

4.2. Eficacia de los Diferentes Tratamientos Hipotensores en Relación a los Test Presores:

Hasta la actualidad, el control de la presión arterial en reposo parece haber representado la finalidad de todo tratamiento antihipertensivo. Por otro lado es bien conocido que el paciente adulto hipertenso realiza habitualmente una actividad física durante el día con elevaciones de la presión arterial de grado variable y este hecho no difiere del hipertenso anciano con las matizaciones de su propia capacidad física.

Por tanto es recomendable que los diferentes fármacos antihipertensivos utilizados deban atenuar los incrementos intermitentes de la presión arterial en respuesta a las diferentes situaciones estresantes que se originan durante el día, que pueden estar implicadas en la inducción de cambios morfológicos en las paredes arteriales y corazón (312).

Por ello, uno de los aspectos a tener en cuenta en la búsqueda del antihipertensivo ideal, debería ser, en nuestra opinión, el que ejerza su acción y mantenga su eficacia tanto en reposo como durante las actividades psíquicas y físicas .

Las consideraciones que se han hecho sobre la contribución hemodinámica de la aterosclerosis arterial precoz, han alentado a considerar que los fármacos que suprimen los aumentos exagerados de la presión arterial debido a estímulos cotidianos probablemente deberían ser un componente de los diferentes protocolos antihipertensivos (288) (302).

Por otro lado, conocemos que un adecuado control de la presión arterial en reposo no siempre se acompaña de una protección eficaz ante las distintas actividades presoras presentes en la actividad diaria y que existe una diferencia entre los distintos fármacos antihipertensivos en el control de estas situaciones presoras, aun en el caso de presentar una eficacia similar en reposo (389).

En nuestro estudio hemos tratado de valorar la respuesta de la presión arterial y frecuencia cardiaca en diversas situaciones consideradas como presoras bajo el efecto de tres fármacos en régimen de monoterapia con acción antihipertensiva diferente.

Comparativamente y de forma conjunta tanto la Nitrendipina como la HCTZ+A controlaron mejor las respuestas presoras a los diferentes test con un comportamiento parejo. El Captopril también redujo la presión arterial en relación a los niveles conseguidos en las diferentes pruebas, pero a un menor nivel.

La Nitrendipina fue eficaz en ambos grupos de hipertensos (especialmente sistólicos) en controlar la presión arterial sistólica en el test mental y en ambos tipos de esfuerzos (isométrico y dinámico) sin un mayor incremento proporcional de la frecuencia cardiaca originando por tanto un efecto beneficioso en el consumo de oxígeno miocárdico. Esto es singularmente relevante en el esfuerzo dinámico, al ser el único fármaco que atenuó significativamente la presión arterial tanto sistólica como diastólica.

La HCTZ+A. también controló la presión arterial sistólica y diastólica en todas las pruebas aunque sin alcanzar nivel significativo en el esfuerzo dinámico en los hipertensos sistólicos. En los hipertensos sistólico-diastólicos la respuesta fue similar o discretamente superior a la Nitrendipina, aunque sin diferencia estadística entre los fármacos. Igualmente y de forma global la frecuencia cardiaca en respuesta a estos test bajo el efecto de la HCTZ+A no presentó variación significativa.

Existen varios trabajos que valoran la eficacia de estos fármacos en monoterapia ante diversos estímulos, aunque prácticamente la mayoría se han realizado en poblaciones más jóvenes en relación al esfuerzo dinámico y con diferente metodología, lo que hace difícil su comparación.

En un estudio doble ciego y randomizado realizado por GILES y cols. (390) se comparaba la respuesta de la presión arterial al ejercicio dinámico en un grupo de 18 pacientes hipertensos mayores de 50 años (edad media 64 años) al tratamiento con Nitrendipina o HCTZ y comprobaron que ambas drogas eran igualmente efectivas en reducir la P.A. sistólica y diastólica en situación de reposo y en el esfuerzo, aunque sólo la Nitrendipina modificó significativamente la presión arterial diastólica y el doble producto. La frecuencia cardiaca varió exclusivamente con la HCTZ.

Sin embargo MASSIE y cols. (391) en un estudio multicéntrico, randomizado y doble ciego, empleando estos dos mismos fármacos, en 69 pacientes de 64 años de edad

media, comprobaron que la respuesta de la presión arterial en reposo era similar con reducción significativa de la misma, aunque durante el esfuerzo submáximo solo la HCTZ redujo significativamente la presión arterial sistólica.

También BYYNY y cols (316) objetivaron en una población hipertensa anciana (edad media 65-68 años), un buen comportamiento de la Nitrendipina. No obstante la HCTZ presentó mejor respuesta, al atenuar significativamente el incremento de la P.A. diastólica en el ejercicio dinámico.

En otros trabajos en donde se compara la Nitrendipina con beta-bloqueantes se comprueba una respuesta similar en el control de la presión arterial tanto en reposo como en el esfuerzo pero con un comportamiento hemodinámico diferente.

NANNAN y cols. (392) evidenciaron un descenso similar de la presión arterial en reposo y con el esfuerzo dinámico bajo el efecto de Nitrendipina y Atenolol aunque solo se observaba una disminución de las resistencias periféricas con la Nitrendipina. La frecuencia cardiaca se incrementaba con la administración aguda de este fármaco aunque este efecto desaparecía con el empleo crónico.

Así mismo RUDEL y cols. (393) en un estudio simple randomizado, realizado en una población hipertensa joven (edad media 43 años) evidencian una similar respuesta de la presión arterial en reposo y al test mental con Nitrendipina y Oxprenolol. Sin embargo SCHMIEDER y cols. (394) comparando esas dos mismas drogas comprueban en el test mental, una peor respuesta de la presión arterial diastólica con Oxprenolol, objetivándose un aumento de las resistencias vasculares periféricas a diferencia de la Nitrendipina que mostraba un aumento del gasto cardiaco con reducción de las resistencias periféricas.

Estos hechos van de acuerdo con los resultados obtenidos con otro antagonista del calcio por RAM y cols. (395) al objetivar el hecho de que mientras el propranolol aumenta las resistencias periféricas y disminuye el gasto cardiaco con el esfuerzo, la nicardipina reduce las resistencias periféricas con aumento del gasto cardiaco sin apenas modificación en el aumento de la frecuencia cardiaca.

Por tanto este perfil hemodinámico de aumento del gasto cardiaco y descenso de las resistencias periféricas, que se evidencia con la Nitrendipina, es el ideal para el hipertenso anciano (396). Es más, en otro trabajo, realizado con otro calcioantagonista (Verapamil) se observa una regresión de la hipertrofia ventricular izquierda aumentando

sus ventajas terapéuticas y que puede estar en relación a la disminución de la postcarga tanto durante los momentos basales como en las diferentes actividades de la vida diaria (397).

Estos resultados, junto a la ausencia de alteraciones metabólicas reseñales, justifican plenamente su sitio en el primer peldaño del tratamiento antihipertensivo en los ancianos.

La HCTZ+A mostró una especial eficacia en la atenuación de la elevaciones de la P.A.sistólica provocadas por los diferentes tests en los hipertensos sistólico-diastólicos de edad avanzada, traduciendo en un descenso de la P.A.media. El aumento de la P.A. diastólica igualmente se controló con este fármaco durante el test mental y ambos tipos de esfuerzos.

Varios trabajos han confirmado su buena respuesta en estas situaciones (316) como comentamos previamente, aunque en otros su eficacia fue menor. Sin embargo estos fueron realizados en grupos de hipertensos de edad más joven en donde se involucran mecanismos patogénicos, sino diferentes, si de distinta importancia. Por otro lado están las propias características del envejecimiento.

En este sentido LEE y cols. (398) en un estudio abierto y randomizado realizado en 15 hipertensos con edad media de 40 años evidenció que la HCTZ no reducía el aumento de la presión arterial tanto sistólica como diastólica durante el esfuerzo dinámico a diferencia de la alfa-metildopa, aunque sí reducía la presión arterial durante el reposo.

Así mismo FRANZ (389) evidenció en 24 pacientes hipertensos de edad comprendida entre 24 y 57 años, un menor control de la presión arterial al esfuerzo dinámico con HCTZ+A en relación a un beta-bloqueante (Acebutolol).

También WU y cols. (399) comparando el efecto de la HCTZ+A en relación a un beta-estimulante (atenolol) y un inhibidor de la ECA (enalapril) evidenciaron que la HCTZ+A no disminuía de forma significativa la P.A. sistólica durante el esfuerzo dinámico ni la P.A.diastólica en ambos tipos de esfuerzo (isométrico y dinámico) así como una más lenta recuperación que los otros dos fármacos. Este estudio al igual que el previo se realizó en personas jóvenes (entre 20 y 50 años).

Esta diferencia de edad con respecto a nuestro grupo es importante en su valoración, dado que precisamente los hipertensos jóvenes responden a la terapéutica con beta-bloqueantes e inhibidores de la ECA y los ancianos a los diuréticos tiazídicos y calcioantagonistas (368).

Reservado al principio para tratar H.T.A. severas, el Captopril ha demostrado su utilidad y buena tolerancia en la hipertensión arterial leve-moderada.

En este estudio aunque con Captopril se ha comprobado su capacidad en reducir la presión arterial sistólica y diastólica en reposo sin modificación de la frecuencia cardiaca en ambos grupos de hipertensos, esta respuesta hipotensora es menos evidente al no reducir de forma significativa la P.A. sistólica, durante ambos tipos de esfuerzo (isotónico e isométrico). No obstante la P.A. diastólica descendió significativamente durante el esfuerzo isométrico en los hipertensos sistólico-diastólicos, pero con menor grado de significación en relación a los otros dos fármacos.

En este sentido FAGARD y cols. (400) comprobaron en 21 pacientes entre 20 y 59 años, un descenso de la P.A. sistólica y diastólica con la administración de Captopril tanto en reposo como con el esfuerzo dinámico objetivándose durante el estudio hemodinámico una disminución de las resistencias periféricas con un pequeño incremento de la frecuencia cardiaca mientras que el aumento del gasto cardiaco permanecía inalterado. Este hecho sugería que la angiotensina II podría jugar un papel importante en mantener la presión arterial durante la actividad física. SCHIEDER y cols. (401) en esta misma línea también comprobaron una reducción de las resistencias periféricas con otro inhibidor de la ECA (Enalapril) durante un test mental, al igual que con Nitrendipina.

En otro estudio utilizando medición intrarterial llevado a cabo por JONES y cols (387) con enalapril realizado en hipertensos más jóvenes demostraron que existía una eficacia antihipertensiva a lo largo del día, pero el fármaco no controlaba de igual forma los incrementos de la presión arterial durante el esfuerzo.

La menor respuesta al Captopril objetivada en este estudio, en parte pueda ser debido a la menor A.R.P y que justifica la buena respuesta a los diuréticos y antagonistas del calcio en esta población hipertensa anciana. Sin embargo en esta menor eficacia en relación a los otros dos fármacos debe intervenir otros factores sobre los que no actúan los inhibidores de la ECA.

Un hecho que puede observarse en nuestros resultados, es que los diferentes tratamientos no interfirieron en la normal elevación de la presión arterial con el esfuerzo dado que si existiera una marcada disminución de la presión arterial ello reflejaría un gasto cardíaco reducido, lo que conduciría a una disminución en la capacidad de la actividad (302)(402).

Por otro lado evidenciamos que a diferencia de un descenso de la presión arterial con el test del frío en situación basal o pretratamiento, con los diferentes tratamientos pudimos observar que al realizar este test se producía una leve elevación no significativa de la presión arterial. Esta respuesta paradójica puede ser debida a una menor disfunción de los barorreceptores al partir de una presión arterial normalizada por la medicación antihipertensiva. Se sabe que la propia elevación de la presión arterial independientemente de la edad afecta la regulación refleja de los barorreceptores (43).

No tenemos información de otros estudios en hipertensos mayores de 70 años que valoren la respuesta de la presión arterial ante los diferentes tratamientos antihipertensivos en relación a las distintas pruebas presoras y su comportamiento hemodinámico para poder interpretar todos estos resultados en su correcta vertiente.

En diversos trabajos se reseña, que los estudios en la población anciana son dificultosos y poco realizables debido a la poca colaboración y adhesión a los diferentes tratamientos (403). Sin embargo el estudio S.H.P.E.(404) mostró que es posible incluir pacientes muy mayores en un estudio clínico. Los pacientes mayores eran buenos cumplidores del tratamiento acudiendo a las distintas revisiones, aunque descendía a partir de los 80 años, el control de la presión arterial fue correcta en la gran mayoría de los pacientes, la evaluación de los efectos secundarios presentaron un problema potencial aumentando con la edad y creando dificultades en distinguir el efecto propio de cada droga.

En el presente trabajo y una vez concluido el estudio, pudimos comprobar un buen grado de colaboración en la realización del mismo así como una correcta cumplimentación a los diferentes tratamientos antihipertensivos e indica que la población anciana, en contra de la creencia general, puede seguir las diferentes recomendaciones médicas al igual que los jóvenes y que ello no es excusa para no tratar a la población hipertensa anciana.

De todo ello se deduce que al igual que los hipertensos más jóvenes, el hipertenso anciano con ciertas matizaciones de las características propias de este grupo de población que obliga a reducir las dosis y una vigilancia más estrecha, puede ser tratado con los diferentes fármacos estudiados, pertenecientes a los distintos grupos antihipertensivos situados en el primer peldaño del esquema terapéutico propuesto por W.H.O./I.S.H.

CONCLUSIONES

1.) La población anciana, tanto normotensa como hipertensa, presenta un deterioro de la función renal. Esta alteración no puede justificarse por la propia hipertensión arterial.

2.) El grado de natriuresis observada en los pacientes hipertensos y en los controles normotensos demuestra el buen grado de adhesión a la dieta administrada.

3.) En reposo la Actividad de Renina Plasmática (A.R.P.), fue mayor en los sujetos normotensos en relación a los pacientes con hipertensión arterial. No obstante esta diferencia puede ser menor de la observada si se compara con la natriuresis. Los niveles de Aldosterona plasmática fueron discretamente menores en los sujetos normotensos en relación a ambos grupos de hipertensos ancianos. Los valores de A.R.P. y Aldosterona plasmática en los diferentes grupos de ancianos estudiados, normotensos e hipertensos, se encontraban en el rango inferior, al relacionarlo con la natriuresis.

4.) La bipedestación y deambulación ocasionó una elevación de la A.R.P. y Aldosterona que alcanzó nivel significativo en los normotensos e hipertensos sistólicos.

5.) Los pacientes hipertensos ancianos comparado con los sujetos normotensos, presentaron peor comportamiento de la curva de glucemia a la sobrecarga oral de glucosa traduciendo una intolerancia hidrocarbonada. En los hipertensos sistólicos, esta intolerancia hidrocarbonada se asoció con cifras elevadas de insulina.

6.) Aunque ambos grupos de pacientes con hipertensión arterial presentaron mayor índices de Quetelet o índice de masa corporal, éste no presentó correlación con la respuesta glucémica a la sobrecarga oral de glucosa.

7.) Los ancianos con H.T.A. sistólica presentaron descenso significativo de la P.A. sistólica, P.A. media, y pulso de presión con la bipedestación. Este descenso no es lo suficiente importante para producir hipotensión ortostática.

8.) Con la bipedestación se evidencia un aumento significativo de la F. cardiaca en los tres grupos de pacientes traduciendo un aparente buen comportamiento de los barorreceptores.

9.) La respuesta clínica al test mental produce elevación de la presión arterial media en los sujetos ancianos con ambos tipos de hipertensión arterial. Esta prueba ocasiona en los hipertensos sistólicos un aumento significativo de la P.A. diastólica.

10.) El test del frío en la población anciana estudiada, no originó la respuesta presora esperada. Es mas, en los pacientes hipertensos se evidenció un leve descenso de la presión arterial, especialmente en los hipertensos sistólicos, aunque no significativa.

11.) Después del esfuerzo isométrico se comprobó un aumento de la presión arterial en los tres grupos de personas mayores de 70 años. El nivel de P.A. diastólica conseguido en los pacientes hipertensos fue más elevado con un mayor incremento proporcional.

12.) El esfuerzo dinámico ocasionó la mayor elevación de la presión arterial en los diferentes grupos de ancianos estudiados. En los hipertensos la P.A. diastólica aumentó de forma significativa con un mayor incremento proporcional.

13.) La frecuencia cardiaca aumentó en las distintas pruebas con excepción del test del frío. El esfuerzo dinámico motivó la mayor elevación alcanzando nivel significativo.

14.) Tanto la Hidroclorotiazida+Amiloride (HCTZ+A.) como Nitrendipina y Captopril ocasionaron un descenso de la presión arterial al cabo de un mes de tratamiento en ambos grupos de pacientes ancianos hipertensos. Este descenso fue más significativo con Nitrendipina e HCTZ+A.

15.) Al finalizar el tiempo de tratamiento con HCTZ+A. se objetivó un aumento significativo de Ac. úrico en los hipertensos sistólico-diastólicos.

16.) Con los tres fármacos se evidenció un aumento de la natriuresis aunque sólo en los pacientes con hipertensión sistólica-diastólica y bajo tratamiento con HCTZ+A., fue significativa.

17.) Los diferentes parámetros analizados del metabolismo lipídico no sufrieron variaciones ostensibles en ambos grupos de pacientes hipertensos con los diferentes tratamientos a corto plazo.

18.) La Nitrendipina ocasiono, en relación a los otros dos tratamientos, mayor sintomatología dependiente de su efecto vasodilatador por otro lado bien tolerado. El Captopril produjo en un caso tos irritativa que cedió después de su retirada. Con La HCTZ+A. no se recogió ninguna molestia subjetiva.

19.) En ambos grupos de pacientes hipertensos ancianos con los diferentes tratamientos se objetivó una estimulación de la A.R.P. en reposo, aunque sólo con HCTZ+A alcanzó nivel significativo. Con la bipedestación esta elevación fue más evidente.

20.) La Aldosterona plasmática aumentó en ambos grupos de pacientes hipertensos ancianos con Nitrendipina e HCTZ+A. tanto en reposo como con la bipedestación y deambulación, aunque únicamente alcanzó nivel significativo con este último fármaco. Lógicamente los niveles de aldosterona descendieron con la administración de Captopril traduciendo el bloqueo del eje renina angiotensina.

21.) Con la administración de Nitrendipina se evidenció una menor respuesta insulínica después de la sobrecarga oral de glucosa especialmente en el minuto 120 en los hipertensos sistólicos. Esta respuesta insulínica no se tradujo en una mayor glucemia. A diferencia, en este grupo de pacientes con H.T.A. sistólica, y bajo tratamiento con HCTZ+A., se evidenció un peor comportamiento de la curva de glucemia en la sobrecarga de glucosa así como de un incremento de la insulinemia, aunque sin significación estadística.

22.) Los tres tratamientos, no originaron hipotensión ortostática. El discreto descenso pero significativo de la presión arterial en los hipertensos sistólico-diaastólicos al adoptar la bipedestación con Captopril, no fue suficiente para ocasionar una verdadera hipotensión ortostática.

23.) El aumento de la F. cardiaca que la bipedestación ocasiona, en ambos grupos de hipertensos, no es interferida o bloqueada con los distintos tratamientos.

24.) La nitrendipina atenuó la respuesta presora a los diferentes test de provocación realizados en ambos grupos de pacientes hipertensos, siendo el único fármaco que redujo significativamente la presión arterial en el esfuerzo dinámico en los pacientes con hipertensión arterial sistólica.

25.) El Captopril aunque descendió la presión arterial en situación basal en ambos grupos de pacientes hipertensos, no redujo significativamente la presión arterial en el esfuerzo dinámico. Exclusivamente controló el aumento de la P.A. diastólica motivada por el test mental y esfuerzo isométrico en este último caso en los hipertensos sistólico-diastólicos.

26.) La HCTZ+A mostró, de forma global, un buen control de la respuesta presora a los diferentes test de estimulación en los hipertensos, singularmente en los sistólico-diastólicos. En los pacientes con H.T.A. sistólica no se objetivó un descenso significativo de la presión arterial en el esfuerzo dinámico.

27.) Ningún tratamiento modificó de forma significativa la frecuencia cardíaca en las diferentes pruebas presoras.

28.) El presente trabajo comprobó un buen grado de colaboración durante al estudio y adhesión a los diferentes tratamientos por parte de la población hipertensa anciana.

29.) El paciente hipertenso anciano puede ser tratado con los diferentes fármacos valorados y pertenecientes a grupos antihipertensivos, actualmente situados en el primer peldaño del esquema terapéutico escalonado recientemente propuesto por la W.H.O., aunque teniendo presente las propias características de este grupo de pacientes ancianos.

RESUMEN

En este trabajo hemos estudiado primeramente, a un grupo de 23 pacientes mayores de 70 años con hipertensión arterial esencial (11 sujetos con H.T.A. sistólico-diastólica y 12 con H.T.A. sistólica aislada). Se describen los distintos parámetros de la presión arterial, función renal, diferentes valores bioquímicos, metabolismo hidrocarbonado y lipídico así como el estado del Sistema Renina-Angiotensina/Aldosterona. Igualmente se valora el comportamiento de la presión arterial al cambio postural y a distintos estímulos presores (test mental, prueba del frío, esfuerzo isométrico y esfuerzo dinámico). El estudio se contrasta con otro grupo de 11 personas normotensas de similar edad y sexo.

En este grupo de pacientes hipertensos no se evidencian alteraciones bioquímicas reseñables. Sin embargo se objetiva un deterioro de la función renal. Esta alteración no puede atribuirse a la propia hipertensión arterial.

Aunque en los normotensos la actividad de renina plasmática (A.R.P.) era mayor que en los hipertensos, globalmente se encontraban bajos en relación a la natriuresis. No obstante con la bipedestación y deambulación se aprecia un incremento de la A.R.P.. Los niveles de Aldosterona en reposo no guardan relación con los de A.R.P., estando proporcionalmente más elevados en los hipertensos. La bipedestación y deambulación motiva igualmente un aumento en los niveles de aldosterona.

Después de la realización de una sobrecarga oral de glucosa (S.O.G.), los pacientes hipertensos, y en especial los sistólicos, presentan una curva de glucemia patológica traduciendo una intolerancia hidrocarbonada. Esta intolerancia hidrocarbonada en este grupo de pacientes, se asocia a niveles elevados de insulinemia, pudiendo traducir la presencia de resistencia a la insulina. Esta respuesta patológica no puede justificarse totalmente por el propio envejecimiento ni por la presencia de obesidad. Se discute la posible relación entre esta alteración del metabolismo hidrocarbonado e hipertensión arterial.

Sólo los hipertensos sistólicos presentan descenso de la presión arterial con la bipedestación aunque sin sintomatología clínica y sin traducirse en una hipotensión ortostática. Con el cambio postural, la frecuencia cardiaca se incrementa de forma significativa en todos los grupos pudiendo traducir un aparente buen funcionamiento de los barorreceptores.

El test mental motiva un aumento de la presión arterial media, aunque sólo fue significativo en ambos grupos de pacientes hipertensos. La prueba del frío no originó la respuesta presora esperada. Es más, en los pacientes ancianos con hipertensión arterial se evidencia un leve descenso no significativo de la presión arterial. Con ambos tipos de esfuerzo (isométrico y dinámico) se comprueba en los normotensos e hipertensos una elevación de la presión arterial, aunque el incremento porcentual de la presión arterial diastólica fue mayor en los hipertensos. Con las diferentes pruebas la frecuencia cardiaca se comportó de forma similar entre los diferentes grupos, correspondiendo al esfuerzo dinámico el mayor incremento significativo de la misma.

En la segunda parte del estudio , se compara de forma randomizada, abierta y cruzada la respuesta clínica a tres tratamientos hipotensores pertenecientes a grupos farmacológicos diferentes en régimen de monoterapia y en un corto plazo de tiempo.

Después de 4 semanas de tratamiento con Nitrendipina, Captopril e Hidroclorotiazia+Amiloride (HCTZ+A), se evidencia en ambos grupos de hipertensos un descenso de la presión arterial, sin modificación de la frecuencia cardiaca. Esta respuesta es más significativa con Nitrendipina e HCTZ+A.

Bajo tratamiento con HCTZ+A se objetiva un aumento de urea, creatinina y ácido úrico. Sin embargo sólo en los hipertensos sistólico-diastólicos, el aumento del ácido úrico alcanza un nivel significativo. Por otra parte, aunque los tres fármacos ocasionan un aumento de la natriuresis, únicamente alcanza nivel significativo con HCTZ+A en este grupo de pacientes.

Los reacciones adversas fueron más frecuentes bajo el tratamiento con nitrendipina, ocasionado por su efecto vasodilatador, de presentación en las primeras horas de la toma con desaparición en el resto del día. Este hecho no impide que globalmente sea bien tolerado. El Captopril origina en un paciente tos irritativa que cede con su retirada. La HCTZ+A no produce ninguna sintomatología atribuible a dicho fármaco.

La Actividad de Renina Plasmática (A.R.P.) en ambos grupos de pacientes hipertensos aumenta con los diferentes tratamientos siendo significativo con HCTZ+A. Con la bipedestación y deambulación, este aumento es más marcado traduciendo un buen comportamiento . Así mismo se evidencia un aumento de la aldosterona en reposo y en

bipedestación con excepción del Captopril en relación al bloqueo del eje renina-angiotensina.

Después de la sobrecarga oral de glucosa, en los hipertensos sistólicos, se observa un peor comportamiento de la curva de glucemia con HCTZ+A alcanzando niveles de glucosa mayores de 200 mgr/dl a los 120 minutos que traduce un cierto poder diabotogénico. La Nitrendipina motiva en este mismo grupo de pacientes, menores niveles de insulina que no se traduce en un peor comportamiento de la curva de glucemia. El Captopril no origina modificaciones ostensibles de la glucemia ni insulinemia. Por otra parte, los tres tratamientos hipotensores no ocasionaron cambios reseñables de los parámetros analizados del metabolismo lipídico.

Aunque al cambio postural con el Captopril en los hipertensos sistólico-diaastólicos se observa un descenso leve pero significativo de la presión arterial sistólica, no se comprueba la presencia de verdadera hipotensión ortostática con los tres fármacos que a su vez no interfirieren en el aumento de la frecuencia cardiaca que la bipedestación provoca.

En conjunto la Nitrendipina es el fármaco que motiva mejor respuesta de la presión arterial a las diferentes pruebas presoras especialmente en los hipertensos sistólicos al ser el único tratamiento en reducir de forma significativa la presión arterial durante el esfuerzo dinámico. Similar comportamiento se observa con HCTZ+A, especialmente en los hipertensos sistólico-diaastólicos, que ocasiona un buen control de la respuesta presora en el test mental y en ambos tipos de esfuerzo (isométrico y dinámico). Aunque en los hipertensos sistólico-diaastólicos el Captopril reduce la presión arterial diaastólica en el esfuerzo isométrico, no controla la respuesta presora al esfuerzo dinámico. Por otra parte pudimos observar, que bajo los diferentes tratamientos antihipertensivo, desaparece la respuesta hipotensora "atípica" de la presión arterial con el frío.

En este estudio pudimos observar por parte de la población anciana un buen grado de colaboración y adhesión a los diferentes tratamientos. El paciente hipertenso anciano biológicamente " joven " puede ser tratado con el esquema terapéutico escalonado recientemente propuesto por la W.H.O., aunque teniendo siempre presente las propias características y peculiaridades de la población hipertensa anciana.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Report of the world Assembly of aging; United Nation. Vienna; 26 July to 5 August, 1982; pag 50.
- 2.- Recomendaciones de la Sociedad Española de Geriatria y Gerontologia. En SEGG y Bernard Krief ed. Libro Blanco " El médico y la Tercera Edad " . Madrid; 1986.
- 3.- KATZ S.; BRANCH L.G.; BRANSON M.H.; PADSIDERO J.A.; BECK J.C.; GREER D.S.: Active life expectancy.- N Engl J Med. 1983; 309: 1218-1924.
- 4.- PIEDROLA GIL G.: Glosa y comentarios al año internacional de la 3ª edad. Anales Real Academia Nacional de Medicina. 1982; 99: 627-628.
- 5.- PADILLAT P.: Viellimente des populations.- Bourlière Gerontologie, Biologie et clinique. Paris, Flamamarion. 1982; 355-364.
- 6.- CABALLERO GARCIA J.C.: Asistencia geriátrica: un problema sin resolver.- Rev. Clin. Esp. 1989; 184: 206-208.
- 7.- PARDELL H.: Beneficios de un mejor control de la hipertensión arterial.- Med Clin (Barc). 1990; 95: 139-140.
- 8.- ROSENBLATT R.; CHERKIN D.C.; SCHNEEWEISS R.; HART L.G.: The Content of Ambulatory Medical Care in the United States: An Interspecialty Comparison.- N Engl J Med. 1983; 309: 892-897.
- 9.- PARDELL H.; BOHIGAS L.: Perspectiva económica del problema sanitario de la hipertensión arterial.- International Society of Hypertension. 1988 Hipertensión Yearbook (Ed.Esp.). Barcelona: Ed. Consulta 1989; 1-14
- 10.- PICKERING G.W.: Hypertensión: Definición, natural history and consequences. Am. J. Med. 1972; 52: 570-583.
- 11.- ROCCELLA E.J.; BOWLER A.E.; HORAN M.: Epidemiologic Considerations in Defining Hypertension.- Med Clin North Am 1987; 71:785-801.
- 12.- MIALL W.E.; LOVELL H.G.- Relation between change of blood pressure an age.- Br Med J. 1967; 2: 660-664
- 13.- DYER A.R.; STAMLER J.; SKHEKLE R.B.; SCHENBERGER J.A. FARINARO E.: Hypertension in the elderly.- Med. Clin, North Am. 1977; 61: 513-529.
- 14.- MASTER A.M.; LASSER R.P.- Blood pressure elevation en the elderly . In Brest AN, Moyer JH, Eds. Hypertension: Recent Advances- Second Mahneman Symposium on Hypertension Disease Philadelphia: Lea and Febiger 1961; 23-24

- 15.- WHO : Report of a WHO Expert Committee. Arterial hypertension. WHO Techn. Rep. Ser. 1978; 628.
- 16.- AMERY A.; HANSSON L.; ANDREN L.; GUDBRANDSSON T.; SIVERTSSON R.; SVENSSON A.: Hypertension in the elderly.- Acta Med Scand. 1981; 210: 221-229.
- 17.- COODLEY E.L.: Hypertension in the elderly.- Angiology 1985; 23: 45-52.
- 18.- GIFFORD R.W. : Myths about hypertension in the elderly.- Med. Clin. North Am. 1987; 71: 1003-1011.
- 19.- MEDRANO M.; GUILLEN F.; JIMENEZ CASADO M.: Criterios diagnósticos. Incidencia. Hipertensión arterial como factor de riesgo en el anciano. En: Guillen F, ed. Hipertensión arterial en geriatría. Barcelona, Sandoz, 1985; 13-30.
- 20.- CABARCOS A.; LARRION J.L.: Hipertensión arterial en geriatría.- Med Clin (Barc) 1986; 86: 461-465.
- 21.- BUBU T.; NAZIR F.; RAO D.B.: What is normal blood pressure in the age.- Geriatrics 1977; 32: 73-77.
- 22.- BREST A.N.; MAJDAM J.: Hypertension in the elderly.- In Noble R.J. eds. Geriatric Cardiology. Philadelphia. F.A. Davis Co. 1981; 161-167.
- 23.- FRANKLIN S.S. : Hipertensión en geriatría.- Med. Clin North Am (ed. Esp.) 1983; 2: 387-407.
- 24.- NIARCHOS A.P.; LARAGH J.H.: Hypertension in the elderly. II. Diagnosis and treatment .- Mod Concepts of Cardiovasc Dis. 1980; 49: 49-53.
- 25.- THE 1988 REPORT OF THE JOINT NATIONAL COMMITTEE ON DETECTION, EVALUATION AND TREATMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE:- Arch. Intern. Med. 1988; 148: 1023-38.
- 26.- CHOBANIAN A.V.; JULIUS S.; NOTH R.H.; BORHANI N.O.; MITCHELL PERRY H.: University of California, Davis, Conference: Mild Hypertension.- Am J Med 1988; 85:675-695.
- 27.- SALTZBERG S.; STROH J.A.; FRISHMAN W.H.: Isolated Systolic Hypertension in the Elderly.- Med Clin North Am 1988; 72:523-547.
- 28.- ROWE J.W.: Clinical consequences of age-related impairments in vascular compliance.- Am. J. Cardiol. 1987; 60: 68G-71G.
- 29.- AGNER E.; MARCK H.I.: Arterial hypertension in 70-80 years old men and women.- Acta med. Scand (Suppl.) 1981; 646: 19-28.

- 30.- ABRAMS W.B.: Seminar on Hypertension. Introduction.- J Am Geriatr Soc. 1989; 37: 777-779.
- 31.- LAKATTA E.G.: Mechanisms of Hypertension in the Elderly.- J Am Geriatr Soc. 1989; 37:780-790.
- 32.- MESSERLI F.H.: Essential hypertension. Matching pathophysiology and pharmacology.- Postgrad. Med. 1987; 81: 165-180.
- 33.- FROHLICH E.D.: Hemodynamic considerations in clinical hypertension.- Med Clin North Am 1987; 71:803-812.
- 34.- MESSERLI F.H.; De CARVALHO J.G.R.; CHRISTIE B. FROHLICH E.D.: Systemic and regional hemodynamics in low, normal and high cardiac output borderline hypertension.- Circulation 1978; 58: 641-648.
- 35.- JULIUS S.: Fisiopatología de la hipertensión. Aspectos hemodinámicos.- En International Society of Hypertension, ed. Hipertensión Yearbook, 1987. Londres, Gower Academic Journals 1987; 63-64.
- 36.- JULIUS S. ; PASCUAL A.V.; SANNERSTEDT R. : Relationship between cardiac output and peripheral resistance in borderline hypertension.- Circulation 1971; 43: 382-90.
- 37.- BLAUSTEIN M.P.: Sodium ions, calcium ions, blood pressure regulation and hypertension: a reassessment and a hypothesis.- Am. J. Physiol. 1977; 232: C165-173.
- 38.- DE WAEDERNER H.; MAC GREGOR G.A.: Dhal's hypothesis that a saluretic substance may be responsible for a sustained rise in arterial pressure: its possible role in essential hypertension.- Kidney Int. 1980; 18: 1-9
- 39.- ZEMEL M.B.; SOWERS J.R.: Salt Sensitivity and Systemic Hypertension in the Elderly.- Am J Cardiol 1988; 61:7H-12H.
- 40.- MESSERLI F.H.; SUNDBAARD-RIISE K.; VENTURA H.O.; DUNN F.G.; GLADE L.B.; FROHLICH ED.: Essential hypertension in the elderly: hemodynamics, intravascular volumen, plasma renin activity, and circulating catecholamine levels.- Lancet.1983; 2: 983-986.
- 41.- PICKERING T.H.: Pathophysiology of hypertension.- Am. J. Cardiol. 1986; 58: 12D-15D.
- 42.- CANGIANO J.L.; MARTINEZ-MALDONADO M.: Hypertension in the elderly.- Nefrologia. 1987; VII (supl 1); 24-30.

- 43.- RANDAL O.; ESLER M.; CULP B.; JULIUS S.; ZWEIFLER A.: Determinants of baroreflex sensitivity in man.- J Lab Clin Med 1978; 91: 514-519.
- 44.- CHOBANIAN A.V.: Pathophysiologic Considerations in the Treatment of the Elderly Hypertensive Patient.- Am J Cardiol 1983; 52:49D-53D.
- 45.- MOTULSKY H.J.; INSEL P.A.: Adrenergic receptors in man: Direct identification, physiologic regulation, and clinical alterations.- N. Engl. J. Med. 1982; 307: 18-29.
- 46.- WEBER M.A.; NEUTEL J.M.; CHEUNG D.G.: Hypertension in the Aged: A Pathophysiologic Basis for Treatment.- Am J Cardiol 1989; 63:25H-32H.
- 47.- TUCK M.L.; GRIFFITHS R.F.; JOHNSON L.E.; STERN N.; MORLEY J.E.: Hypertension in the Elderly.- J Am Geriatr Soc 1988; 36: 630-643.
- 48.- SPENCE J.D.; SIBBALD W.J.; CAPE R.D.: Pseudohypertension in the elderly.- Clin Scien Mol Med 1978; 55:399s-402s.
- 49.- TAGUCHI J.T.; SUWANGCOOL P.: " Pipe-stem" brachial arteries: A cause of pseudohypertension.- J.A.M.A. 1976; 228: 733.
- 50.- VARDAN S.; MOOKHERJEE S.; WARNER R.; SMULYAN H.: Systolic hypertension. Direct and indirect blood pressure measurements.- Arch. Intern. Med. 1983; 143: 935-938.
- 51.- KIRKENDALL W.M.; HAMMOND J.J. : Hypertension in the elderly.- Arch. Intern. Med. 1980; 140: 1155-1161.
- 52.- MESSERLI F.H.: Osler's Maneuver, Pseudohypertension, and True Hypertension in the Elderly.- Am J Med 1986; 80:906-910.
- 53.- HLA K.M.; FEUSSNER J.R.: Screening for Pseudohypertension. A Quantitative, Noninvasive Approach.- Arch Intern Med 1988; 148:673-676.
- 54.- ROSENFELD J.: Hypertension in the elderly.- Kidney Int. 1983; 23:540-547.
- 55.- O,CALLGHAN W.; FITZGERALD D.J.; O,MALLEY K.; De SWIET E.: Accuracy of indirect blood pressure measurement in the elderly.- Br. Med. J. 1983; 286: 1545-1546.
- 56.- KIRKENDALL W.M.; FEINLEIB M.; FREIS E.D.; MARK A.L.: American Heart Association recommendations for human blood pressure determinations by sphygmomanometers.- Circulation 1978; 62: 1146A-1155A.

- 57.- CAIRD F.I.; ANDREWS G.R.; KENNEDY R.D.: Effect of posture on blood pressure in the elderly.- Br Hearth J 1973; 35:527-530.
- 58.- LIPSTIZ L.A.; NYQUIST P.; WEI J.Y.; ROWE J.W.: Post prandial reduction in blood pressure in the elderly.- N Engl J Med 1983; 309:81-83.
- 59.- PEITZMAN S.J.; BERGER S.R.: Postprandial blood pressure decrease in well elderly persons.- Arch Intern Med 1989; 149:286-288.
- 60.- ARMITAGE .; FOX W.; ROSE G.A.; TIABER C.U.: The variability of casual blood pressure: Survey experience.- Clin. Sci. 1966; 30: 337- 345.
- 61.- LITTLER W.A.; WEST M.J.; HONOUR A.J.; SLEIGHT P.: The variability of arterial pressurs.- Am Heart. J. 1978;95: 180-186.
- 62.- MENARD J.; CORVOL P.: La variabilidad de la tensión arterial.- La presse Medicale. (Ed. Esp.) 1983; 2: 381-383.
- 63.- MANCIA G.: Blood pressure variability at normal and high blood pressure.- Chest 83; 83(Suppl.2):317-320.
- 64.- KANNEL W.B.; SORLIE P.; GORDON T.: Labile Hypertension: A faulty concept ?. The Framingham study.- Circulation 1980; 61: 1183-1187.
- 65.- MANCIA G.; FERRARI A.; GREGORINI L.; GRASI G.; ZANCHETTI A.: Blood pressure variability in man: its relation to high blood pressure, age and baroreflex sensitivity. - Clin Sci 1980; 59: 401-404.
- 66.- The Working Group on Hypertension in the Elderly. Statement on hypertension in the elderly.- J.A.M.A. 1986; 156: 70-74.
- 67.- EMERIAU J.P.; DECAMPS A.; MANCIET G.; DPOY-BRAUD E.; GALLEY P.: Hypertension in the elderly.- Am. J. Med. 1988; 84: 92-97.
- 68.- DAVIDSON R.A.: Hypertension in the Elderly.- Med Clin North Am 1989; 73:1471-1481.
- 69.- KANEL W.B.: Role of blood pressure in cardiovascular morbidity an mortality.- Prog. Cardiovasc Dis. 1974; 17: 5-24.
- 70.- KANEL W.B.: Some lessons in cardiovascular epidemiology from Framingham.- Am. J. Cardiol.1976; 37:269-274
- 71.- National Health Examination Survey, United States, 1960-1962.(Plublication 1000, Series 11 n2 4 and 5) Washington,D.C. Unites States Public Health Service. 1964.

72.- National Health and Nutritional Examination Survey I: National Center for Health Statistics; blood pressure levels of person 6-74 years; United States, 1971-1974. (Series 11, n2 203.) Hyattsville, Maryland: National Centes for Health Statistics. 1977

73.- National Health and Nutritional Examination Survey II: National Center for Health Statistics; blood pressure levels of person 6-74 years; United States, 1976-1980. (Series 11, n2 204.) Hyattsville, Maryland: National Centes for Health Statistics. 1982.

74.- KANNEL W.B.: Prevalence, incidence, and hazards of hypertension in the elderly.- Am Heart J 1986; 112:1362-1363.

75.- SHEKELLE R.B.; OSTFELD A.; AWANS H.L.: Hypertension and risk of stroke in an elderly population.- Stroke. 1974; 5:71-75.

76.- FORETTE F.; HENRY J.F.; FORETT B.; BERTHAUX P.: Hypertension artérielle du sujet âgé: prévalence en long séjour.- Presse Med.1975; 4: 2997-2998.

77.- KANEL W.B.; DAWBER T. R.; MCGEE D.L.: Perspectives on systolic hypertension. The Framingham study.- Circulation. 1980; 61: 1179-1182.

78.- WILKING S.V.B.; BELANGER A.; KANNEL W.B.; D'AGOSTINO R.B.; STEEL K.: Determinants of Isolated Systolic Hypertension.- J A M A. 1988; 260: 3451-3455.

79.- GARLAND C.; BARRETT-CONNER E., SUAREZ L.; CRIQUI M.H.: Isolated systolic hypertension and mortality after age 60 years: a prospective population-based study.- Am J Epidemiol 1983; 118: 365-376.

80.- WING S.; AUBERT R.; HANSEN J.: Isolated systolic hypertension in Evans County. I. Prevalence and screening considerations.- J Chronic Dis. 1982;35:735-742.

81.- VOGT T.M.; IRELAND C.C.; BLACK D.; CAMEL G.; HUGHES G.: Recruitment of elderly volunteers for multicenter clinical trial; the SHEP pilot study.- Controlled Clin. Trials. 1986; 7: 118-133.

82.- DANNENBERG A.L.; GARRISON R.J.;KANNEL W.B.: Incidence of Hypertension in the Framingham Study.- Am J Public Health 1988; 78:676-679.

83.- CURB J.D.; BORHANI N.O.; SCHNAPER H. KASS E.; EUTWISLE G.; WILLIAMS W.: Detection and Treatment of Hypertension in Older Individuals.- Am J Epidemiol 1985; 121:371-376.

- 84.- COLANDREA M.A.; FRIEDMAN G.D.; NICHAMAN M.Z.; LYND C.N.: Systolic Hypertension in the Elderly. An Epidemiologic Assessment.- Circulation 1970; XLI:239-245.
- 85.- PARDELL H.: Epidemiología de la hipertensión arterial en España.- Nefrología 1987; VII(supl.1): 31-35.
- 86.- VERA J.; FERNANDEZ C.; CARRION M.; GARCIA M.; TEJA C.; GARCIA R.; DELGADO A.; RUIZ R.: Prevalencia de la hipertensión arterial en una muestra de la población de más de 60 años de la comarca de Marchena (Sevilla).- En: Pardell H. ed.c.: Hipertension arterial en España.(2ª edic.). Liga Española para la lucha contra la hipertension arterial. Madrid, 1986; Pag. 517-526.
- 87.- SOUVIRON A.: La hipertension arterial en España. Ed. por la . Liga Española para la lucha contra la hipertension arterial. Madrid. 1985.
- 88.- RAMON M.C.; ECOCHEAGA M.I.; MARTELL N.; FERNANDEZ M.C.; LUQUE M.: Estudio epidemiológico en la hipertensión arterial en el anciano.- Rev. Esp. Geriatr y Gerontol. 1988; 23 (4) : 199-205.
- 89.- GUILLEN LLERA F.; MARTIN M.: Hipertensión arterial en Geriatria, Concepto, clasificación , frecuencia, y cifras límites.- Rev. Esp. de Geriatria y Gerontología. 1976; 11: 5-20.
- 90.- SMITH W. M.: Epidemiology of hypertension in older patients.- Am J Med 1988; 85(suppl 3B): 2-6.
- 91.- KASHYAP M.L.: Cardiovascular disease in the elderly: Current Considerations.- Am. J. Cardiol. 1989; 63: 3H-4H.
- 92.- KANNEL W.B.; DAWBER T.R.: La Hipertensión como componente de la curva de riesgo Cardiovascular.- Br. J. Hosp. Med. (Ed. Esp) 1974; Octubre:714-736.
- 93.- ROBERTS W.C.: Frequency of systemic hypertension in various cardiovascular diseases.- Am. J. Cardiol. 1987; 60: 1E-8E.
- 94.- PATHY S.J.: hypertension and associated diseases in the elderly patients.- J Hypertens. 1988; 6 (suppl 1): S37-S40.
- 95.- MILLIKAN C.H.; SIEKERT R.G.; WHISNANT J.P.: The clinical pattern in certain types of occlusive cerebrovascular disease.- Circulation. 1960; 22: 1002-1010.
- 96.- BECHGAARD P.: The natural history of arterial hypertension in the elderly. A fifty years follow-up study.- Acta Med. Scand. (suppl.) 1983; 676: 9-14.

- 97.- MacMAHON S.; PETO R.; CUTLER J.; COLLINS R.; SORLIE P.; NEATON J.; ABBOTT R.; GODWIN J.; DYER A.; STAMLER J.: Blood pressure, stroke, and coronary heart disease: Part.1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias.- *Lancet*. 1990;335: 765-74.
- 98.- BORHANI N.O.: Isolated systolic hypertension in the elderly.- *J Hypertens*. 1988; 6 (suppl 1): S15-S19.
- 99.- KANNEL W.B.; WOLF P.A.; MCGEE D.L.; DAWBER T.R.; MCNAMARA P.; CASTELLI W.P.: Systolic Blood Pressure, Arterial Rigidity, and Risk of Stroke. The Framingham Study.- *JAMA* 1981; 245:1225-1229.
- 100.- LINDHOLM L.; SCHERSTEN B.; THULIN T.: High blood pressure and mortality in the elderly.- *Lancet*. 1983; 2: 745-746.
- 101.- RAJALA S.; HAAVISTO M.; HEIKINHEIMO R.; MATTILA K.: Blood pressure and mortality in very old.- *Lancet*. 1983; 2: 520-521.
- 102.- RUTAN G.H.; KULLER L.H.; NEATON J.D.; WENTWORTH D.N.; MCDONALD R.H.; SMITH M.W.: Mortality associated with diastolic hypertension and isolated systolic hypertension among men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial.- *Circulation* 1988; 77:504-514.
- 103.- VOKONAS P.S.; KANNEL W.B.; CUPPLES L.A.: Epidemiology and risk of hypertension in the elderly: the Framingham study.- *J Hypertens* 1988; 6 (suppl1): S3-S9.
- 104.- KANNEL W.B.; DAWBER T.R.; SORLIE P.; WOLF P.A.: Components of blood pressure and risk of atherothrombosis brain infarction. The Framingham study.- *Stroke*. 1976; 7: 327-331.
- 105.- Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Effects of Treatment on Morbidity in Hypertension. III Influence of Age, Diastolic Pressure, and Prior Cardiovascular Disease; Further Analysis of Side Effects.- *Circulation* 1972; XLV:991-1004.
- 106.- OSTFELD A.M.; SHEKELLE R.B.; KLAWARS H.; TUFFO H.M.: Epidemiology of stroke in an elderly population.- *Am. J. Public Health*. 1974; 64: 450-458.
- 107.- SCHROLL M.; KIRKBY H.; KIRKCHOFF M.: Arterial hypertension as risk factor for cerebrovascular disease 15 years follow up the 1914 population in Glostrup. Arterial hypertension in the elderly.- *Acta Med. Scand*. 1983; 676; 33-36.
- 108.- KOCH-WESER J.: The therapeutic challenge of systolic hypertension.- *N. Engl. J. Med.*- 1973; 289: 481-483.

109.- ARONOW W.S.: Cardiac risk factors: Still important in the elderly.- Geriatrics 1990; 45:71-80.

110.- KANNEL W.B.; CASTELLI W.P.; McNAMARA C.: Role of blood pressure in the development of congestive heart failure.- N. Engl. J. Med. 1972; 287: 781-787.

111.- LEVY D.; GARRISON R.J.; SAVAGE D.; KANNEL WB; CASTELLI W.P.: Left ventricular mass and incidence of coronary heart disease in an elderly cohort: The Framingham heart study. Ann. Intern. Med. 1989; 110: 101-107.

112.- FORETTE F.; DE LA FUNETE X.; GOLMARD J-L.; HENRI J-F.; HERVY M-P.: The prognostic significance of isolated systolic hypertension in the elderly: results of a ten-year longitudinal survey.- Clin. Exp. Hypertens.1982; A4: 1177-1191.

113.- Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Effects of Treatment on Morbidity in Hypertension. Results in Patients with Diastolic Blood Pressures Averaging 115 Trough 129 mmHg.- JAMA 1967; 202:1028-1034.

114.- Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Effects of Treatment on Morbidity in Hypertension. II Results in Patients with Diastolic Blood Pressure Averaging 90 Trough 114 mmHg. JAMA 1970; 213:1143-1152.

115.- Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group.: Five-year Findings of the Hypertension Detection and Follow-up Program. I. Reduction in Mortality of Persons With High Blood Pressure, Including Mild Hypertension.- JAMA 1979; 242:2562-2571.

116.- Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group.: Five-year Findings of the Hypertension Detection and Follow-up Program. Mortality by race, sex and age.- JAMA 1979; 242:2572-2577.

117.- Management Committee of the Australian Therapeutic Trial in Mild Hypertension.: the Australian Therapeutic Trial in Mild Hypertension.- Lancet 1980; 1: 1261-1263.

118.- Management Committee. Treatment of Mild Hypertension in the elderly. A study initiated and administered by the National Heart Foundation of Australia.- Med. J. Aust. 1981; 2: 389-402.

119.- The Effect of Treatment on Mortality in " Mild " Hypertension: Results of the Hypertension Detection And Follow-up program.- N Engl J Med. 1982; 307: 976-980.

120.- Hypertension-Stroke Cooperative Study Group: Effect of antihypertensive treatment on stroke recurrence.- J.A.M.A. 1974; 229: 409-418.

121.- CARTER A.B.: Hypotensive therapy in stroke survivors.- Lancet. 1970; 1: 485-489.

122.- HELGALAND A.: Treatment of mild hypertension: A five-year controlled drug trial. The Oslo study. Am. J. Med. 1980; 69: 725-732.

123.- GRUPO DE TRABAJO DEL MEDICAL RESEARCH COUNCIL : Estudio del Medical Research Council para el tratamiento de la hipertensión moderada: resultados principales.- Br. Med. J.(ed Esp) 1986; 1:39-51.

124.- KURAMOTO K.; MATSUSHITA S.; KUWAJIMA.; MURAKAWI M.: Prospective study on the treatment of mild hypertension in the aged.- Jpn. Heart. J. 1981; 22: 75-85.

125.- MORGAN T.; ADAM W.; CARNEY S.; GIBBARD R.; BROWN S.; WHEELER D.: Treatment of mild hypertension in elderly males.- Clin. Sci. 1979; 57: 355s-357s.

126.- SPRACKLING M.E.; MITCHELL J.R.A.; SHORT A.H.; WATT G.: Blood pressure reduction in the elderly: a randomised controlled trial of methyldopa.- Br Med J 1981; 283:1151-1153.

127.- AMERY A.; BERTHAUX P.; BIRKENHÄGER W.; BOEL A.; BRIKKO P.; BULPITT C.; CLEMENT D.; DE PADUA F.; et al.: Antihypertensive therapy in patients above age 60 years (Fourth Interim Report of the European Working Party on High Blood Pressure in Elderly: EWPE). Clin Sci Mol Med 1978; 55:263s-270s.

128.- AMERY A.; BRIKKO P.; CLEMENT D.; DE SCHAEPPDRYVER A.; FAGARD R.; FORTE J.; HENRY L-F. et al.: Mortality and Morbidity Results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial.- Lancet 1985; June:1349-1354.

129.- AMERY A.; BRIKKO P.; CLEMENT D.; DE SCHAEPPDRYVER A.; FAGARD R.; FORTE J.; HENRY L-F. et al.: Eficacia del tratamiento farmacológico antihipertensivo en función de la edad, sexo, tensión arterial y enfermedad cardiovascular previa en pacientes de más de 60 años de edad.- Lancet(Ed.Esp.) 1987; 10:20-23.

130.- COOPE J.; WARRENDER T.S.: Randomized trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care.- Br. Med. J. 1986; 293: 1145-51.

- 131.- HULLEY S.B.; FURBERG C.D.; GURLAND B.; McDONALD R.; MITCHELL PERRY H.; SCHAPER H.W.; SCHOENBERGER J.A.; MAFATE SIMITH W. et al.: Systolic hypertension in the Elderly Program (SHEP): Antihypertensive efficacy of Chlorthalidone.- Am J Cardiol 1985; 56:913-920.
- 132.- PERRY M.H.; SMITH M.W.; MCDONALD R.H.; BLACK D.; CUTLER J.A.; FURBERG C.D.; GREENLICK M.R.; KULLER L.H. et al.; Morbidity and Mortality in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) Pilot Study.- Stroke 1989; 20:6-13.
- 133.- COLLINS R.; PETO R.; MacMAHON S.; HEBERT P.; FIEBACH N.H.; EBERLEIN K.A.; GODWINJ.; QIZILBASH N.; YAYLOR J.O. HENNERKENS C.H.: Blood pressure, stroke, and coronary heart disease: Part 2; short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context.- Lancet 1990; 335: 827-838.
- 134.- CRUICKSHANK J.M.: Coronary flow reserve and the "J" curve relation between diastolic blood pressure and myocardial infarction.- Br Med J 1988; 297:1227-1230.
- 135.- The Heart Attack Primary Prevention in Hypertension trial Research Group. Beta-blockers versus diuretics in Hypertensive men: main result from the HAPPHY trial.- J.Hypertens. 1987; 5: 561-572.
- 136.- STAESSEN J.; BULPITT C.; CLEMENT D.; De LEEUW P.; FAGARD R.; FLETCHER A.; FORETTE F.; LEONETTI G.; NISSINEN A. et al.: Relation between mortality and treated blood pressure in elderly patients with hypertension: report of the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly.- Br. Med. J. 1989; 289: 1552-1556.
- 137.- COOPE J.; WARRENDER T.S.: Lowering blood pressure.- Lancet. 1987; i: 1380.
- 138.- DAVIDSON R.A.; CARANASOS G.J.: Should the Elderly Hypertensive Be Treated?. Evidence From Clinical Trials.- Arch Intern Med 1987; 147:1933-1937.
- 139.- MESSERLI F.H.; LOSEM C.J.: Antihypertensive therapy in the elderly.- Clin. Geriatric Med. 1990; 6(2): 335-344.
- 140.- O'MALLEY K.; O'BRIEN E.: Management of hypertension in the elderly.- N. Engl. J. Med. 1980; 302: 1397-1401.
- 141.- BARLOW D.T.: Treatment of hypertension.- Am. Heart J. 1978; 95: 809-810.

142.- AMERY A.; STAESSEN J.; FAGARD R.; LIJNEN P; Van HOOF R.: Hypertension in the elderly.- En International Society of Hypertension. Ed. hypertension yearbook, 1987. Londres. Gower Academic Journals. 1987; 65-73.

143.- O.M.S.: Memorandum O.M.S./ S.I.H. Normas para el tratamiento de la hipertensión arterial ligera.- Bol. W.H.O. 1983; 61: 53-56.

144.- O'MALLEY K.; McCORMACK P.; O'BRIEN E.T.: Isolated systolic hypertension: data from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly.- J hypertens. 1988; 6 (suppl1): S105-S108.

145.- AAGAARD G.N.: Management of hypertension in the elderly. The case for "hygienic" measures over drug therapy.- Postgrad Med 1984; 76:61-67.

146.- KAPLAN N.M.: Non-drug treatment of hypertension.- Ann. Intern. Med. 1985; 102: 359-373.

147.- OBERMAN A.; WASSERTHEIL-SMOLLER S.; LANGFORD H.G.; BLAUFox M.D.; DAVIS B.R.; BLASZKOWSKI T.; ZIMBALDI N.; HAWKINS C.M.: Pharmacologic and nutritional treatment of mild hypertension: Changes in cardiovascular risk status.- Ann Intern Med 1990; 112: 89-95.

148.- REISIN E., FROIHLICH E.D.; MESSERLI F.H.: Cardiovascular changes after weight reduction in obesity hypertension.- Ann. Intern. Med. 1983; 98: 315-319.

149.- MESSERLI F.H.: La obesidad en la hipertensión: ¿inocente hasta qué punto?.- Am. J. Med. (Ed. Esp.) 1984; 20: 442-446.

150.- ROCA-CUSACHS COLL A.: Nuevas orientaciones en el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial en el anciano.- Med. Clin. (Barc.). 1988; 90: 73-75.

151.- LUQUE OTERO M.; FERNANDEZ PINILLA C.; MARTELL CLOROS N.; RUIZ TOVAR N.; FERNANDEZ CRUZ A.: Sal e hipertensión arterial: excreción de sodio en la hipertensión arterial esencial no tatada.- Rev. Esp. Cardiol. 1984; 37: 312-315.

152.- MEYERS J.; MORGAN T: The effect of sodium intake on the blood pressure related to age and sex.- Cli. Exper. Hypertens 1983 (A)5: 99.

153.- LONGWORTH D.L.; DRAYER J.I.M.; WEBER M.A.; LARAGH J.H.: Divergent blood pressure responses during short-term sodium restriction in hypertension.- Clin. Pharmacol. Ther. 1980; 27: 544-546.

- 154.- MAXWELL M.H.; WAKS A.U.: Cations and hypertension: Sodium, Potassium, calcium, and Magnesium.- Med. Clin. North Am. 1987; 71: 859-875.
- 155.- MacCARRON D.A.; MORRIS C.D.: Blood pressure response to oral calcium in persons with mild hypertension.- Ann Intern. Med. 1985; 103: 825-831.
- 156.- KESTELOOT H.; GEBOERS J.: Calcium and blood pressure.- Lancet. 1982; 1: 813-815.
- 157.- POSNER J.D.; GORMAN K.M.; GITLIN L.N.; SANDS L.P.; KLEBAN M.; WINDSOR L. et al.: Effects of Exercise Training in the Elderly on the Occurrence and Time to Onset of Cardiovascular Diagnoses.- J Am Geriatric Soc. 1990; 38:205-210.
- 158.- SHEPHARD R.J.: The scientific basis of exercise prescribing for very old.- J Am Geriatric Soc 1990; 38:62-70.
- 159.- NELSON L.; ESLER M.D.; JENNINGS G.L.; KORNER P.I.: Efecto de la modificación del nivel de actividad física sobre la tensión arterial y los parametros hemodinamicos en la hipertension esencial.- Lancet (Ed Esp) 1987; 10:8-11.
- 160.- HOLLOSZY J.O.; SCHULTZ J.; KUSNIERKIEWICZ J.; HAGBERG J.M.; EHSANI A.A.: Effects of Exercise on Glucose Tolerance and Insulin Resistance. Brief Review and Some Preliminary Results.- Acta Med Scand. 1986; suppl. 711:55-65.
- 161.- RABINAD E.: Hipertensión arterial en el anciano. Un tema abierto.- Med Clin (Barc). 1988; 90: 288-291.
- 162.- WEINBERGER M.H.: Lowering Blood Pressure in Patients without Affecting Quality of Life.- Am J Med 1989; 86(suppl 1B):94-103.
- 163.- PERIS ARSO A.: El fármaco antihipertensivo ideal.- Med. Clin. (Barc.) 1987; 88: 804-806.
- 164.- YUEN G.J.: Altered pharmacokinetics in the elderly.- Clin. Geriatric Med. 1990; 6: 257-267.
- 165.- FEELY J.; CAOKLEY D.: Altered pharmacodynamics in the elderly.- Clin Geriatric. Med. 1990; 6: 269- 283.
- 166.- GIFFORD R.W.: Essential Hypertension: Cost-Effective Evaluation and Treatment.- Am J Med 1986; 81(suppl 6C):33-38.
- 167.- 1989 Guidelines for the management of mild hypertension: memorandum from a WHO/ISH Meeting.- J Hypertens 1989; 7:689-693.

- 168.- ONROT J.; WOOD A.J.J.: Hypertension in the elderly: The benefits of therapy.- Postgrad med. 1984; 76: 46-57.
- 169.- ALCAZAR J.M.; RUILOPE L.M.; RODICIO.: Utilización de diuréticos en la hipertensión arterial esencial.- Nefrología. 1990; 10 (supl 1): 86-94.
- 170.- MACIAS J.F.: Utilización de diuréticos en geriatría.- Nefrología. 1990; 10 (supl 1): 101-103.
- 171.- HYAMS D.E.: The elderly patient. A special case for diuretic therapy.- Grugs 1986; 31 (suppl 4): 138-153.
- 172.- BERTEL O.; BHULER F.R.; KIOSKI W.; LUTOLD B.E.: Decreased beta-adrenoreceptor responsiveness as related to age, blood pressure, and plasma catecholamine in patients with essential hypertension.- Hypertension. 1980; 2: 130-138.
- 173.- APPELEGATE W.B.: Hypertension in Elderly Patients.- Ann Intern Med 1989; 110:901-915.
- 174.- STONE P.H.; ANTMAN E.M.; MULLER J.E.; BRAUNWALD E.: Calcium channel blocking agents in the treatment of cardiovascular disorders. Part I: Basic and clinical electrophysiologic effects.- Ann. Intern. Med. 1980; 93: 886-904.
- 175.- BRAUNWALD E.: Mechanism of action of calcium channel blocking agents.- N. Engl. j. med. 1982; 307: 1618-1627.
- 176.- KATZ A.M.: Mechanisms of action and differences in calcium channel blockers.- Am. J. Cardiol. 1986; 58: 20D-22D.
- 177.- MAN IN'T VELD A.J.: Calcium antagonists in hypertension.- Am. J. Med. 1989. 86 (suppl 4A) 6-14.
- 178.- GOA K.L.; SORKIN E.M.: Nitrendipine: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in the treatment of hypertension.- Drugs 1987; 33: 123-155.
- 179.- BURSZTYN M.; GABRAS I.; GAVRAS H.: Hypertension in the Aging Patient. Implications for the Selection of Drug Therapy.- J Am Geriatric Soc 1989; 37:814-818.
- 180.- ROTMENSCH H.H.; VLASSES P.H.; FERGUSON R.K.: Angiotensin-converting enzyme inhibitors.- Med. Clin. North Am. 1988; 72: 399-425.
- 181.- WILLIAMS G.H.: Converting-enzyme inhibitors in the treatment of hypertension. N Egl J Med 1988; 319: 1517-1525.

- 182.- EDWARDS C.R.W.; PADFIELD P.L.: Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina: Pasado, presente y brillante futuro.- *Lancet* (ed. Esp.). 1985; 6: 339-344.
- 183.- VIDT D.G.; BRAVO E.L.; FOUAD F.M.: Captopril.- *N Engl J Med*. 1982; 306: 214-219
- 184.- AMADIO P.; AMADIO P.B.; CUMMINGS D.M.: ACE inhibitors. A safe option for hypertension and congestive heart failure. *Postgrad Med* 1990; 87:223-243.
- 185.- GRAY D.S.: Diagnóstico y prevalencia de obesidad.- *Clin. Med. North. Am.* (Ed. Esp.) 1989; 1: 1-15.
- 186.- National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and others categories of glucose intolerance.- *Diabetes*. 1979; 28: 1039-1057.
- 187.- Study Group, European Atherosclerosis Society: The recognition and management of hyperlipidaemia in adults: A policy statement of the European Atherosclerosis Society.- *Eur Hearth J* 1988; 9: 571-600.
- 188.- HALES C.N.; RANDLE P.J.: Immunoassay of insulin with insulin antibody precipitate.- *Biochem J*. 1963; 88: 137-146.
- 189.- HARBER E.; KOERNER T.; PAGE L.B.; KLIMAN B.; PURNOCK A.: Application of a radioimmunoassay for angiotensina I to the physiological measurement of plasma renin activity in normal subjects.- *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1969; 29: 1349-1354.
- 190.- SANCHO J.; HABER E.: A direct microassay for aldosterone in plasma extracts.- *J. Cli. Endocrinol. Metab*. 1978; 47: 391-396.
- 191.- ROMHILT D.W.; ESTES E.H.: A point score system for the E.C.G. diagnosis of left ventricular hypertrophy.- *Am. Heart J*. 1968; 75: 752-758.
- 192.- DEANFIELD J.E.; KENSETT M.; WILSON R.A.; SHEA M.; HORLOCK P.; DE LANDSHEERE C.M. et al.: Isquemia miocardica silente debida a estres mental.- *Lancet* (Ed Esp) 1985; 6:163-167.
- 193.- MORRISON S.C.; CHIR B.; KUMANA C.R.; RUDNICK K.V.; HAYNES B.; JONES N.L.: Selective and nonselective beta-adrenoceptor blockade in hypertension: responses to changes in posture, cold and exercise.- *Circulation* 1982; 65:1171-1177.
- 194.- GUARRY V.M.; SPODICK D.H.: Cardiac responses to isometric exercise. Comparative effects with different postures and levels of exertion.- *Circulation* 1974; XLIX:905-920.

- 195.- LEXTER M.; SHEFFIELD L.T.; TRAMMELL P.; REEVES T.J.: The Effect of age and athletic training on the maximal heart rate during muscular exercise.- *Am Heart J* 1968; 76:370-376.
- 196.- GIFFORD R.W.: Isolated Systolic Hypertension in the Elderly. Some Controversial Issues.- *JAMA* 1982; 247:781-785.
- 197.- BERGER D.S.; LI J.K.J.: Concurrent Compliance Reduction and Increased Peripheral Resistance in the Manifestation of Isolated Systolic Hypertension.- *Am J Cardiol* 1990; 65:67-71.
- 198.- IGLESIAS-GERRERO M.; ARAUKO-VILLAR D.; MALLO FERRER F.; CABEZAS CERRATO J.: Arco barorreflejo e hipertensión arterial esencial.- *Rev. Clin. Esp.* 1989; 186: 11-14.
- 199.- BIOSCA M.; TOVAR J.L.: Obesidad e hipertensión arterial.- *Med Clin(Barc)* 1984; 82:358-361.
- 200.- MacDONALD F.C.: El índice de Quetelet como indicador de obesidad.- *Lancet.* (Ed. Esp.). 1986; 9: 222-223.
- 201.-MORLEY J.E.; REESE S.S.: Clinical implications of the aging heart.- *Am J Med.* 1989; 86: 77-86.
- 202.- FROHLICH E.D.: Cardiac hypertrophy in hypertension.- *N. Engl. J. Med.* 1987; 317: 831-833.
- 203.- FROHLICH E.D.; TARAZI R.C.: Is arterial pressure the sole factor responsible for hypertensive cardiac hypertrophy? .- *Am. J. Cardiol.* 1979; 44: 959-963.
- 204.- FROHLICH E.D.: Hypertension 1986. Evaluation and treatment-why and how.- *Postgrad Med* 1986; 80:28-46.
- 205.- AMERY A.; WASIR H.; BULPITTC.; CONWAY J.; FAGARD R.; LIJNEN P.; REYBROUCK T.: Aging and the cardiovascular system.- *Acta Cardiologica.* 1978; 33: 443-467.
- 206.- WEBER J.R.: Left ventricular hypertrophy: its prime importance as a controllable risk factor.- *Am. heart J.* 1988; 116: 272-279.
- 207.- LEVY D.. left ventricular hypertrophy: epidemiological insights from the Framingham heart study.- *Drugs* 1988; 35 (suppl 5): 1-5.
- 208.- LEVY D.; ANDERSON K.M.; SAVAGE D.D.; KANNEL W.DB.; CHRISTIANSE J.C.; CASTELLI B.P.: Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factors: the Framingham Heart study.- *Ann. Intern. Med.* 1988; 108: 7-13.

209.- LEVY D.; GARRISON R.J.; SAVEGE D.D.; KANNEL W.B.; CASTELLI W.P.: Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart study.- N. Engl. Med. 1990; 322: 1561-1566.

210.- McLENACHAN J.M.; HENDERSON E.; MORRIS K.I.; DARGIE H.J.: Ventricular arrhythmias in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy.- N. Engl. Med. 1987; 317: 787-792.

211.- ANDERSON S.; BRENNER B.M.: Effects of aging on the renal glomerulus.- Am. J. Med. 1986; 80: 435-441.

212.- ROBERT MEYER B.: Renal function in aging.- J Am Geriatric Soc. 1989; 37: 791-860.

213.- MACIAS NUNEZ J.F.; GARCIA IGLESIAS C.; TABERNEO ROMO J.M.; BONDIA A.: Estudio del filtrado glomerular en viejos sanos.- Rev. Esp. Geriatr. y Gerontol. 1981; 16: 113-124.

214.- ROWE J.W.; ANDRES R.; TOBIN J.D.; MORRIS A.H.; SHOCK N.W.: The effect of age on creatinine clearance in men: A cross-sectional and longitudinal study.- J. Gerontol. 1976; 31: 155-163.

215.- EPSTEIN M.; HOLLENBERG N.N.: Age as a determinant of renal sodium conservation in normal man.- J. Lab. Clin. Med. 1976; 87: 411-416.

216.- BLAUSTEIN M.P.; HAYLYN J.M.: Sodium transport inhibition, cell calcium, and hypertension. The natriuretic hormone/ Na⁺ Ca²⁺ exchange/ hypertension hypotesis.- Am. J. Med. 1984; 77 (4 A): 45-59.

217.- STRAZZULLO P.; NUNZIATA V.; CIRILLO M. GINNATTASIO R.; MANCINI M.: Abnormalities of calcium metabolism in essential hypertension.- Clin. Sci. 1983; 65: 137- 141.

218.- ROBISON D.; BAYLEY A.R. WILLIAMS P.T.: Calcium and blood pressure.- Lancet.1982; 2: 1215-1218.

219.- McCARRON D.A.: Low serum concentrations of ionized calcium in patients with hypertension.- N. Engl. J. Med.1982; 307: 226-228.

220.- RESNICK L.M.; LARAGH J.H.; SEALEY J.E.; ALDERMAN M.H.: Divalent cations in essential hypertension: Relations between serum ionized calcium, magnesium, and plasma renin activity.- N Engl J Med. 1983; 309: 888-891.

221.- PETERSEN B.; SCHROLL M.; CHRISTIANSEN C.; TRANSBOL I.: Serum and erythrocyte magnesium in normal elderly danish people.- Acta Med Scand 1977; 201: 31-34.

- 222.- ALBERT D.G.; MORITA Y.; ISERI L.T.: Serum magnesium and plasma sodium levels in essential vascular hypertension.- *Circulation*. 1958; 17: 761-764.
- 223.- GRANE M.G.; HARRIS J.J.: Effect of aging on renin activity and aldosterone excretion.- *J Lab Clin Invest*. 1976; 87: 947-59.
- 224.- NOTH R.H.; LASSMAN N.; TAN S.Y.; FERNANDEZ-CRUZ A.; MULROW P.J.: Age and the renin-aldosterone system.- *Arch Inter Med*. 1977; 137: 1414-1417.
- 225.- SKOTT P.; GIESE J.: Age and renin-angiotensin system.- *Acta Med Scand*. 1983; 676(suppl) 65.51.
- 226.- HALL J.E.; COLEMAN T. G.; GUYTON A.C.: The Renin-Angiotensin System. Normal Physiology and Changes in Older Hypertensives.- *J Am Geriatric Soc* 1989; 37:801-813.
- 227.- NIARCHOS A.P.; LARAGH J.H.: Renin dependency in isolated systolic hypertension.- *Am J Med*.1984; 77: 607-616.
- 228.- BRUNNER H.R.; LARAGH J.H.; BAER L.; NEWTON M.A.; GOODWIN F.T.; KRAKOFF L.R.; BARD R.H.; BUHLER F.R.: Essential hypertension: renin and aldosterone, heart attack and stroke.- *N Engl J Med*. 1972; 286: 641-649.
- 229.- LARAGH J.H.; SEALEY J.E.; BRUNNER H.R.: Control de la secreccion de aldosterona en el hombre normal y en el hipertenso: patrones anormales de renina-aldosterona en la hipertensiones hiporeninémica: En *Manual de hipertension*. Laragh J.H. Ed. Doyma, Barcelona. 1976. pag. 196-225
- 230.- ABRAMS W.B.: Pathophysiology of Hypertension in Older Patients.- *Am J Med* 1988; 85(suppl 3B):7-13.
- 231.- LARAGH J.H.: Vasoconstriction-volumen analysis for understanding and treating hypertension. The use of renin and aldosterone profiles.- *Am J. Med*. 1973; 55: 201-274.
- 232.- LUFT F.C.; GRIM C.E.; FINEBERG N; WEINBERGER M.C.: Effects of volume expansion and contraction in normotensive whites, blacks, and subjects of different ages.- *Circulation*. 1979; 59: 643-50.
- 233.- WEIDMANN p.; BRETTEA-PICCOLI C.; ZEIGLER W.H.; KEUSCH G.; GLUCK Z.; REUBI F.C.: Age versus urinary sodium for judging renin, aldosterone, and catecholamine levels.- *Kidney Int*. 1978; 14: 619-628.

234.- BÜHLER F.R.; LARAGH J.H.; SEALEY J.E.; BRUNNER H.R.: Plasma aldosterone-renin interrelationships in various forms of essential hypertension: studies using a rapid assay of plasma aldosterone.- *Am J Cardiol.* 1973; 32: 554-561.

235.- MORIMOTO S.; UCHIDA K.; MIYAMOTO M.: Plasma aldosterone response to angiotensin II in sodium-restricted elderly subjects with essential hypertension.- *J A G S.* 1981; 29: 302-307.

236.- OGIHARA T.; HATA T.; MARUYAMA A.; MIKAMI H.; NAKAMARU M.; MANDAI T.; KUMAHARA Y.: Studies on the renin-aldosterone system in elderly hypertensive patients with an angiotensin II antagonist.- *Clin Sci.* 1979; 57: 461-463.

237.- JENKINS A.C.; KNILL J.R.; DRESLINSKI G.R.: Captopril in the treatment of elderly hypertensive patients.- *Arch Intern Med.* 1985; 145: 2020-2031.

238.- NIETO J.; ALCAZAR J.M.; RUILOPE L.M. RODICIO J.L.: Captopril en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial en la tercera edad.- *Med Clin (Barc).* 1988; 90: 50-52.

239.- HELGELAND A.; LEREN P.; FOSS O.P.; HOLME I.; LUND LARSEN P.G.: Niveles de glucemia durante una observación a largo plazo de varones con hipertensión ligera tratados y no tratados. El estudio de Oslo.- *Am J Med (Ed. Esp.)* 1974; 19: 333-335.

240.- STAMLER J.; RHOMBERG P.; SCHOENBERGER J.A. SHEKELLE R.B.; DYER A.; SHEKELLE S.; STAMLER R.; WANNAMAKER J.: Multivariate analysis of the relationship of seven variables to blood pressure: Findings of the Chicago Heart Association project in industry, 1967-1972.- *J Chron Dis.* 1975; 28: 527-548.

241.- FUH M.M.-T.; SHIEH S.-M.; WU D.-A.; CHEN Y.-D. I. REAVEN G.M.: Abnormalities of carbohydrate and lipid metabolism in patients with hypertension.- *Arch Intern Med.* 1987; 147: 1035-1038.

242.- SHEN D.-C.; SHIEH S.-M.; FUH M. M.-T.; WU D.-A. CHEN Y.-D I.; REAVEN G.M.: Resistance to insulin-stimulated-glucose uptake in patients with hypertension.- *J Clin Endocrinol Metab.* 1988; 66: 580-583.

243.- SWISLOCKI A.L.M.; HOFFMAN B.B.; REAVEN G.M.: Resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa e hiperinsulinemia en pacientes con hipertensión.- *Am J Hypertens.* 1989; 2: 419-423.

- 244.- FERRANNINI E.; BUZZIGOLI G.; BONADONNA R.; GIORICO A.A.; OLEGGINI M.; GRAZIADEI L.; PEDRINELLI R.; BRANDI L.; BEVILACQUA S.: Insulin resistance in essential hypertension.- *N Engl J Med* 1987; 317: 350-357.
- 245.- DAVINSON M.: The effect of aging on carbohydrate metabolism. A review of the English literature and a practical approach to the diagnosis of diabetes mellitus in the elderly.- *Metabolism*. 1979; 28: 688-705.
- 246.- LIPSON L.G.: Diabetes in the elderly: Diagnosis, Pathogenesis, and therapy.- *Am J Med*. 1986; 80 (suppl 5A): 10-21.
- 247.- GRIERA BORRAS J.L.; FREIRE MACIAS F.J.; LIGERO DOMINGUEZ A.; DURAN GARCIA S.: Intolerancia hidrogenocarbonada en el anciano.- *Med Clin* 1987; 88:559-563.
- 248.- TAYBACK M.; KUMANYIKA; CHEE E.: Body weight as a risk factor in the elderly.- *Arch Intern Med*. 1990; 150: 1065-1072.
- 249.- VARRICCHIO M.; PAOLISSO G.; TORELLA R.; D'ONOFRIO F.: Diabetes and hypertension in the elderly.- *J Hipertens*. 1988; 6 (suppl 1): S61-S64.
- 250.- ISSARAGRISIL S.; VANNASAENG S.; PIANKIJAGUM A.: Glucose intolerance, hyperinsulinemia and insulin resistance in aplastic anemia.- *Metabolism*. 1989; 38: 204-207.
- 251.- DeFRONZO R.A.; FERRANNINI E.: The pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes. An update.- *Medicine*. 1982; 61: 125-140.
- 252.- MBANYA J.-C.N.; THOMAS T.H.; WILKINSON R.; ALBERTI K.G.; TAYLOR R.: Hypertension and hyperinsulinaemia: a relation in diabetes but not essential hypertension.- *Lancet* 1988; 1: 733-734.
- 253.- DeFRONZO R.A.: Glucose intolerance and aging.- *Diabetes care*. 1981; 4: 493-501.
- 254.- KAHN C.R.: Insulin resistance: A common feature of diabetes mellitus.- *N Engl J Med*. 1986; 315: 252-254.
- 255.- BOLINDER J.; OSTMAN J.; ARNER P.: Influence of aging on insulin receptor binding and metabolic effects of insulin on human adipose tissue.- *Diabetes* 1983; 32: 959-964.
- 256.- REAVEN G.M.; CHEN N.; HOLLENBECK C.; CHEN D.I.: Effect of Age on Glucose Tolerance and Glucose Uptake in Healthy Individuals.- *J Am Geriatr Soc*. 1989; 37:735-740.

- 257.- PACINI G.; VALERIO A.; BECCARO F.; NOSADINI R.; COBELLI C.; CREPALDI G.: Insulin Sensitivity and Beta-Cell Responsivity are not Decreased in Elderly Subjects with Normal OGTT.- J Am Geriatr Soc. 1988; 36:317-323.
- 258.- VERZA M.; D'AVINO M.; CACCIAPUOTI F.; ACETO E.; D'ERRICO S.; VARRICCHIO M.; GIUGLIANO D.: Hypertension in the elderly is associated with impaired glucose metabolism indepently of obesity and glucose intolerance.- J. Hypertens. 1988; 6 (suppl1): S45-S48.
- 259.- LANDSBERG L.: Insulin and hypertension: Lessons from obesity.- N Engl J Med. 1987; 317; 378-379.
- 260.- RESNICK L.M.: Hypertension and abnormal glucose homeostasis. Possible role of divalent ion metabolism.- Am J Med. 1989; 87 (suppl 6A): 17S-22S.
- 261.- REAVEN G.M.; HOFFMAN B.B.: Posible papel de la insulina en la etiología y evolución de la hipertensión.- Lancet (Ed. Esp) 1988; 12: 46-52.
- 262.- HALL J.E.; COLEMAN T.G.; LELAND MIZELLE H.: Does chronic hyperinsulinemia cause hypertension ?.- Am J Hypertens. 1989; 2: 171-173.
- 263.- JANSEN R.W.; PENTERMAN B.J.; VAN LIER H.J.; HOEFNAGELS W.H.: Blood pressure reduction after oral glucose loading and its relation to age, blood pressure and insulin.- Am J Cardiol 1987;
- 264.- ETTINGER W.H.: Lipid levels and risk of atherosclerotic coronary hearth disease in the older person.- Med Clin North Am 1989; 73: 1525-1530.
- 265.- HERSHCOPF R.J.; ELAHI D.; ANDRES R.: Longitudinal changes in serum cholesterol in man: An epidemiologic search for etiology.- J Chronic Dis. 1982; 15: 101-114.
- 266.- ZAVARONI I.; BONORA E.; PAGLIARA M.; DALL'AGLIO E.; LUCHETTI L.; BUONANNO G.; BONATI P.A.; BERGONZANI M. GNUDI L.; PASSERI M.; REAVEN G.: Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance.- N Engl J Med 1989; 320: 702-706.
- 267.- FOSTER D.W.: Insulin resistance - A secret killer ?.- N Engl J Med. 1989; 320: 733-734.
- 268.- REAVEN G.M.; HOFFMAN B.B.: Hypertension as a disease of carbohydrate and lipoprotein metabolism.- Am J Med. 1989; 87 (suppl 6A): 2S-6S.

- 269.- DENKE M.A.; GRUNDY S.M.: Hypercholesterolemia in the elderly persons: resolving the treatment dilemma.- *Ann Intern Med.* 1990; 112: 780-792.
- 270.- BENFANTE R.; REED D.: Is elevated serum cholesterol level a risk factor for coronary heart disease in the elderly?.- *J A M A* 1990; 263: 393-396.
- 271.- PICKERING T.G.: The influence of daily activity on ambulatory blood pressure.- *Am Hearth J* 1988; 116:1141-1145.
- 272.- GONZALEZ-JUANATEY J.R.; POSE REINO A.: Hipertensión arterial y ejercicio físico.- *Hipertension.* 1989; 6: 593-599.
- 273.- LIPSITZ L.A.: Orthostatic hypotension in th elderly.- *N Engl J Med.* 1989; 321: 952-957.
- 274.- De BIASE L.; AMOROSI C.; SULPIZII L.; De FELICE M.; GALLO P.; CAMPA P.P.: Cardiovascular reactions to physiological stimuli in the elderly and the relationship with the autonomic nervous system.- *J Hypertens.* 1988; 6 (suppl1): S63-S65.
- 275.- JANSEN R.W.M.M.; LENDERS J.W.M.; THIEN T.; HOEFNAGELS W.H.L.: The Influence of Age and Blood Pressure on the Hemodynamic and Humoral Response to Head-Up Tilt.- *J Am Geriatr Soc* 1989; 37:528-532.
- 276.- MADER S.L.: Orthostatic Hypotension.- *Med Clin North Am* 1989; 73:1337-1349.
- 277.- MADER S.L.; JOSEPHSON K.R.; RUBENSTEIN L.Z.: Low Prevalence of Postural Hypotension Among Community-Dwelling Elderly.- *J A M A.* 1987; 258:1511-1514.
- 278.- LENNOX I.M.; WILLIAMS B.O.: Postural hypotension in the elderly.- *Clin Exp gerontol.* 1980; 2: 313-329.
- 279.- MACRAE A.D.; BULPITT C.J.: Assessment of Postural Hypotension in Elderly Patients.- *Age Ageing* 1989; 18:110-112.
- 280.- JULIUS S.: The therapeutic dilemma of hypertension in th elderly.- *Drugs.* 1988; 36(suppl 1): 7-17.
- 281.- MILLAR-CRAIG M.W.; BISHOP C.N.; RAFTERY E.B.: Circadian variation of blood-pressure.- *Lancet* 1978; April:795-797.
- 282.- BLAIN S.N.; GOODYEAR N.N.; GIBBONS L.W.: Physical fitness and incidence of hypertension in healthy normotensive men and woman.- *J A M A* 1984; 252: 487-490.

283.- PICKERING T.G.; HARSHFIELD G.A.; KLEINERT H.D.; BLANK S.; LARAGH J.H.: Blood pressure during normal daily activities, sleep, and exercise.- J.A.M.A. 1982; 247:992-996.

284.- GONZALEZ JUANATEY J.R.; POSE REINO A.; AMARO CENDON A.; TORRE CARBALLADA J.A.; CALVO GOMEZ C.; GIL DE LA PEÑA M. et al.: Ejercicio dinámico e hipertensión arterial. Valoración del comportamiento de hipertensos ligeros y moderados-graves.- Med Clin(Barcelona) 1985; 84:730-733.

285.- ZACHARIAH P.K.; SHEPS S.G.; SMITH R.L.: Clinical Use of Home and Ambulatory Blood Pressure Monitoring.- Mayo Clin Proc 1989; 64:1436-1446.

286.- TORRIANI S.; WAEBER B.; PETRILLO A.; Di STEFANO R.; MOOSER V.; SCHERRER U.; NUSSBERGER J.; HOPSTETTER J.-R. BRUNNER H.R.: Ambulatory blood pressure monitoring in the elderly hypertensive patient.- J Hipertens. 1988; 6 (suppl 1): S25-S27.

287.- WHITE W.B.; LUND-JOHANSEN P.; OMVIK P.: Assessment of four ambulatory blood pressure monitors and measurements by clinicians versus intraarterial blood pressure at rest and during exercise.- Am J Cardiol 1990; 65:60-66.

288.- GONZALEZ-JUANATEY J.R.; POSE REINO A.: Hipertensión arterial: Un concepto dinámico.- Med Clin (Barc).1989; 93: 460-462.

289.- HOUBEN H.; THIEN T.; DE BOO T.; LEMMENS W.; BINKHORST R.; VAN'T LAAR A.: Hemodynamic effects of isometric exercise and mental arithmetic in hypertension treated with selective and nonselective B-blockade.- Clin Pharmacol ther 1983; 34:164-169.

290.- FALKNER B.; ONESTI G.; ANGELAKOS E.T.; FERNANDES M.; LANGMAN C.: Cardiovascular response to mental stress in normal adolescents with hypertensive parents. Hemodynamics and mental stress in adolescents.- hypertension. 1979; 1: 23-30.

291.- DUSTAN H.P.; TARAZI R.C.; BRAVO E.L.: Características fisiológicas de la hipertensión. En Laragh J.H.(Ed.) Manual de hipertensión (Ed. Esp.) Doyma. Barcelona. 1976. pag.226-256.

292.- MENKES M.S.; MATTHEWS K.A.; KRANTZ D.S.; LUNDBERG U.; MEAD L.A.; QAQISH B. et al: Cardiovascular reactivity to the cold pressor test as a predictor of hypertension.- Hypertension 1989; 14:524-530.

293.- HARLAN WR jr; OSBORNE RK.; GRAYBIEL A.: Prognostic value of the cold pressor test and the basal blood pressure based on an eighteen year follow-up study.- Am J Cardiol 1964; 13: 832-387.

- 294.- TAYLOR S.H.: circulación en la patogenia de la hipertensión y reflejos cardiovasculares. En: Marshall A.J.; Barrit D.N.: El paciente hipertenso. Ed Salvat 1984. Pag.35-104.
- 295.- MOHANTY P.K.; SOWERS J.R.; MCNAMARA C.; THAMES M.D.: Reflex Vasoconstrictor Responses to Cardiopulmonary Baroreceptor Unloading, Head-Up Tilt, and Cold Pressor Testing in Elderly Mild-to-Moderate Hypertensives: Effect of Clonidine.- J Cardiol Pharm 1987; 10(suppl 12):S135-S137.
- 296.- SOWERS J.R.; MOHANTY P.K.: Autonomic nervous system function.- J. Hypertens. 1988; 6 (suppl1): S49-S54.
- 297.- COLLINS K.J.; DORC C.; EXTON-SMITH A.N.: Accidental hypothermia and impaired temperature homeostasis in the elderly.- Br Med J. 1977. 1: 353-356.
- 298.- MCMAHON M.; PALMER R.M.: Exercise and hypertension.- Med Clin North Am 1985; 69:57-70.
- 299.- HANSON P.; NAGLE F.: Ejercicio isométrico: Reacciones cardiovasculares en sujetos normales y en cardiópatas.- Clin Cardiol North (Ed. Esp.). 1987; 2: 167-181.
- 300.- EWING D.J.; IRVING J.B.; KERR F.; KIRBY B.J.: Static exercise in untreated systemic hypertension.- Br Heart J. 1973; 35: 413-421.
- 301.- HOSSACK K.F: Reacciones cardiovasculares al ejercicio dinámico- Clin Cardiol North (Ed. Esp.) 1987; 2: 157-166.
- 302.- PICKERING T.H.: Ejercicio e hipertensión.- Clin Cardiol North (Ed. Esp.) 1987; 2: 331-338.
- 303.- FRANZ I-W.: Assessment of blood pressure response during ergometric work in normotensive and hypertensive patients.- Acta Med Scand 1982; 67(supl 7): 35-47.
- 304.- SCHROLL M.; HOLLNAGEL H.: Blood pressure response during exercise.- Acta Med Scand 1982; 67(supl 7):49-53.
- 305.- LAKATTA E.G.: Hemodynamic Adaptations to Stress with Advancing Age.- Acta Med Scand; Suppl. 711:39-52.
- 306.- RODEHEFFER R.J.; GERSTENBLITH G.; BECKER L.C.; FLEG J.L.; WEISFELDT M.L.; LAKATTA E.G.: Exercise cardiac output is maintained with advancing age in healthy human subjects: Cardiac dilatation and increased stroke volume compensate for a diminished heart rate.- Circulation. 1984; 69: 203-213.
- 307.- HITZHUSEN J.C.; HICKLER R.B.; ALPERT J.S.; DOHERTY P.W.: Exercise Testing and Hemodynamic Performance in Healthy Elderly Persons.- Am J Cardiol 1984; 54:1082-1086.

308.- BAYADA J.M.; MORAND J.P.; MORAND P.; BABEAU P.; GILLY R.: Le profil tensionnel d'effort du sujet de 70 ans et plus.- Arch Mal Coeur 1989; 82:1083-1087.

309.- GOSSE P.; DURANDET P.; ROUDAUT R.; BROUSTET J.P.; DALLOCCCHIO M.: Valeur pronostique de la tension artérielle d'effort chez l'hypertendu.- Arch Mal Coeur 1989; 82(suppl HTA):1339-1342.

310.- DLIN R.A.; HANNE N.; SILVERBERG D.S.; BAR-OR O.: Follow-up of normotensive men with exaggerated blood pressure response to exercise.- Am Hearth J 1983; 106:316-320.

311.- GOTTDIENER J.S.; BROWN J.; ZOLTICK J.; FLETCHER R.D.: Left ventricular hypertrophy in men with normal blood pressure: relation to esaggerated blood pressure response to exercise.- Ann Intern Med 1990; 112:161-166

312.- DEVEREUX R.B.: Does increased blood pressure cause left ventricular hypertrophy or vice versa?.- Ann Intern Med 1990; 112:157-159.

313.- MORLEDGE J.; BROWN R.D.; BYNYN R.; CONRADI E.; GILES T.D.; GORE R.D.; JENKINS P.; LEWIN A.; LASSETER K.O.; MASSIE B. MILLER A.B.; MITCHELL PERRY H.: Comparative study of the effects of nitrendipine and hydrochlorothiazide in hypertensive patients.- J Cardiovasc Pharmacol. 1987; 9(suppl4): S236-S240.

314.- GILES T.D.; SANDER G.E.; ROFFIDAL L.C.; THOMAS M.G. GIVEN M.B.; QUIROZ A.C.: Comparision of nitrendipine and hydrochlorothiazide for systemic hypertension.- Am J Cardiol. 1987; 60: 103-106.

315.- MASSIE B.M.; TUBAU J.F.; SZLACHCIC J.; VOLLMER C.: Comparision and additivity of nitrendipine and hydrochlorothiazide in systemic hypertension.- Am J Cardiol. 1986; 58: 16D-19D.

316.- BYNYN R.; LoVERDE M.; MITCHELL W.: Treatment of hypertension in the elderly with a new channel blocking drug, Nitrendipine.- Am J Med. 1989; 86: 49-55.

317.- WEINBERGER M.H.: Los papeles de la edad, raza y actividad de renina plasmática en la influencia de la respuesta de la presión arterial a la nitrendipina o hidroclorotiazida.- J Cardiovasc Pharmacol 1987; 9 (suppl4): S287-S290.

- 318.- JANSEN R.W.M.M.; VAN LIER H.J.J.; HOEFNAGELS W.H.L.: Nitrendipine versus hydrochlorothiazide in hypertensive patients over 70 years of age.- Clin Pharmacol Ther 1989; 45:291-298.
- 319.- PEDRINELLI R.; FOUAD F.M.; TARAZI R.C.; BRAVO E.; TEXTOR S.C.: Nitrendipine, a calcium-entry blocker. Renal and humoral effects in human arterial hypertension.- Arch Intern Med. 1986; 146: 62-65.
- 320.- BROZELLINO M.; HOMES G.; FINIZOLA A.; GRATEROL S.; KOBELT R.; ROJAS Z.; RODRIGUEZ I.E.; RODRIGUEZ E.; FINIZOLA B.: Nitrendipina en hipertensos de edad avanzada.- J Cardiovasc pharmacol. 1987; 9 (suppl 4): S306-S310.
- 321.- KIOWSKI W.; BERTEL O.; BRAUN H.: Antihypertensive monotherapy with nitrendipine in general practice.- J Cardiovasc Pharmacol. 1988; 12 (suppl 4P): S149-S153.
- 322.- BÜHLER F.R.: Calcium antagonist as first-choice therapy for low-renin essential hypertension.- Kidney Int. 1989; 36: 295-305.
- 323.- KIOWSKI W.; BÜHLER F.R.; FADAYOMI M.O.; ERNE P.; MÜLLER F.B.; HULTHEN U.L.; BOLLI P.: Age, race, blood pressure and renin: Predictors for antihypertensive treatment with calcium antagonists.- Am J Cardiol. 1985; 56: 81H-85H.
- 324.- MEHTA J.; LOPEZ L.M.; DEEDWANIA P.C.; FAGAN T.C. STERNLIEB C.M.; VLACHAKIS N.D.; BIRKETT J.P.; SCHWARTZ L.A.: Similar efficacy of nitrendipine in young and elderly hypertensive patients.- Am J Cardiol. 1987; 60: 1096-1100.
- 325.- FERREIRA-FILHO S.R.; SARAGOCA M.A.; OLIVEIRA P.C.; MORIGUTI J.; AJZEN H.; RAMOS O.L.: Use of nitrendipine in the treatment of systolic hypertension in the elderly.- J Cardiovasc Pharmacol. 1987; 9(suppl4): S229-S232.
- 326.- CORSING C.; VARCHMIN G.; STOEPEL K.: Once-daily nitrendipine therapy in long-term patients with essential hypertension (mild or moderate); efficacy, and tolerance.- J Cardiovasc Pharmacol. 1987; 9(suppl4): S136-139.
- 327.- MOSER M.: Relative efficacy of, and some adverse reactions to, different antihypertensive regimens.- Am J Cardiol. 1989; 63: 2B-7B
- 328.- PURAS A.; ALCAZAR J.M.; MIRANDA B.; OLIET A.; RODICIO J.L.; RUILOPE L.M.: Tratamiento de la hipertensión arterial en la tercera edad.- Med Clin (Barc) 1989; 92:245-249.

- 329.- MOSER M.: Suppositios and speculations - their possible effects on treatment decisions in th management of hypertension.- Am Heart J. 1989; 118: 1362-1369
- 330.- TAQUINI A.C.; MOLEDO L.I.: Diuréticos en la hipertensión arterial. En Rodicio J.L., Romero J.C.: Tratado de hipertensión. Ed. Salvat. Barcelona 1986. Pag. 453-466.
- 331.- VARDAN S.; DUNSKY M.H.; HILL N.E.; MOOKHERJEE S.; SMULYAN H.; WARNE R.A.: Systemic systolic hypertension in the elderly: correlation of hemodynamics, plasma volume, renin, aldosterone, urinary metanephrines and response to thiazide therapy.- Am J Cardiol.- 1986; 58: 1030-1034.
- 332.- REID J.L.; MacDONALD N.J.; LEES K.R.; ELLIOTT H.L.: Angiotensin-converting inhibitors in the elderly.- Am Heart J 1989; 117: 751-755.
- 333.- DZAU V.J.: Vascular wall renin-angiotensin pathway in control of the circulation.- Am J Med 1984; 5 Oct.: 31-36.
- 334.- CAMPBELL J.D.: Tissu renin-angiotensin system: Sites of angiotensin formation.- J Cardiovas Pharmacol.1987; 10(suppl 7): S1-S8.
- 335.- DZAU V.J.: Vascular renin-angitensin system in hypertension. New Insights into the mechanism of action of angiotensin carverting enzyme inhibitors.- Am J Med. 1988: 84 (suppl 4A): 4-7.
- 336.- MARTINEZ AMENOS A.: Inhibicónde la enzima conversiva de la angiotensina: una década de experiencia.- Med Clin (Barc). 1990; 95: 143-146.
- 337.- SCHOENBERGER J.A.; TESTA M.; ROSS A.D.; BRENNAN W.K.; BANNON J.A.: Efficacy, safety, and quality-of-life assessment of captopril antihypertensive therapy in clinical practice.- Arch Intern Med. 1990; 150: 301-306.
- 338.- BAKER S.L.: A study of the use os captopril in the elderly hypertensive patients.- Age and Ageing, 1988; 17: 17-20.
- 339.- Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Low-dose captopril for the treatment of mild to moderate hypertension.- Arh Inter Med. 1984; 144: 1947-1953.
- 340.- GENNARI C.; NAMI R.; BIANCHINI C.; PAVESE G.: Nitrendipine and angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment of hypertension.- J Cardiovasc Pharmacol. 1987; 9 (suppl4); S258-S265.

- 341.- WOO J.; WOO K.S.; KIN T.; VALLENCE-OWEN J.: A singler blinded, randomized, crossover study of angiotensin converting enzyme inhibitor and triamterene and hydrochlorothiazide in the treatment of mild to moderate hypertension in th elderly.- Arch. Intern. Med. 1987; 147: 1386-1389.
- 342.- CREISSON C.; BAULAC L.; LEFANT B.: Captopril / hydrochlorothiazide combination in elderly patiens with mild-moderate hypertension : a double-blind, randomized, placebo-controlled study.- Posgrad Med. J. 1986; 62: 139-141.
- 343.- ARANDA-LARA P.; GRAS-BALAGER X.; CABELLO M.; MARTIN-REYES G.; VALERA A.; FRUTOS M.; LOPEZ DE NOGALES E.: Tratamiento de la hipertensión arterial esencial del anciano con captopril e hidroclorotiazida a bajas dosis. Estudio a largo plazo.- Rev. Clin Esp. 1987; 181: 185-189.
- 344.- ESPARZA N.; DIEZ J.: Aspectos básicos de los diuréticos.- Nefrología. 1990; Vol X (supl 1): 14-24.
- 345.- HOLLAND O.B.: Diuretic-induced hypokaliemia and ventricular arrhythmias.- Drugs 1984; 28 (suppl1): 86-92.
- 346.- AMERY A.; BERTHAUX P.; BULPITT C.; DERUYTTERE M.; De SCHAEFDRIYVER A.; DOLLERY C.; FAGARD R.; FORETTE F.; HELLEMANS J.; LUND-JOHANSEN P.: Glucose intolerance during diuretic therapy. Results of trial by teh European working party on Hypertension Elderly.- Lancet 1978; 1: 681-683.
- 347.- MYERS M.G.: Hydrochlorothiazide with or without amiloride for hypertension in th elderly.- Arch Intern Med. 1987; 147: 1026-1030.
- 348.- REYES A.J.: Diuréticos, deficiencia de magnesio, muerte súbita y enfermedad coronaria.- Rev Clin Esp. 1984; 174: 205-215.
- 349.- HRICIK D.E.; BROWNING P.J.; KOPELMAN R.; GOORNO W.E.; MADIAS N.E.; DZAU J.: Captopril-induced functional renal insufficiency in patients with bilateral renal-artery stenoses or renal-artery stenosis in a solitary kidney.- N Engl J Med. 1983; 308: 373-376.
- 350.- ZANCHETTI A.; LEONETTI G.: Natriuretic effect of calcium antagonists.- J Cardiovasc Pharmacol. 1985; 7 (suppl6): S33-S37.
- 351.- KAPLAN N.M.: Calcium entry blockers in the treatment of hypertension. Current status and future prospects.- J A M A 1989; 262: 817-823.
- 352.- RODICIO DIAZ J.L.: Efectos renales de los antagonistas del calcio.- Rev Clin Esp. 1990; 186: 105-107.

353.- RUILOPE L.M.; MIRANDA B.; OLIET A.; ALCAZAR J.M.; BIGORRA J.; RODICIO J.L.: Persistence of the natriuretic effect of calcium entry blockers.- J. Cardiovasc Pharmacol. 1988; 12 (suppl 4): S36-S49.

354.- MacGREGOR G.A.; MARKANDU N.D.; SINGER D.R.J.; CAPPUCCIO F.P.; SHORE A.C.; SAGNELLA G.A.: Estricción moderada de sodio e inhibición de la enzima convertidora de la angiotensina en la hipertensión arterial: un estudio doble ciego.- Br Med J. 1987; II: 48-52.

355.- ENDE M.D., WILLIAMSON P.J., ROBERTS C.J.C.; WADDELLG.: The natriuresis following oral administration of the calcium antagonists-nifedipine and nitrendipine.- Br J Clin Pharmacol. 1985; 19: 423-427.

356.- SARAGOCA M.A.; FERREIRA-PHILO S.R.; OLIVEIRA P.C.; ARANTES S.C.; BARBIERI A.; AZJEN H.; RAMOS O.L.: Mecanismos del efecto natriurético de la nitrendipina en pacientes con hipertensión sistólica aislada.- J Cardiovasc Pharmacol. 1987; 9 (suppl6): S233-S235.

357.- CHAIT A.: Effects of antihypertensive agents on serum lipids and lipoproteins.- Am J Med 1989; 86 (suppl 1B):5-7.

358.- WEINBERGER M.H.: Cardiovascular risk factors and antihypertensive therapy.- Am J Med. 1988; 84 (suppl4A): 24-29.

359.- AMES R.P.: The effects of antihypertensive drugs on serum lipids and lipoproteins I. Diuretics.- Drugs 1986; 32: 260-278.

360.- Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Comparison of propranolol and hidrochlorothiazide for the inicial treatment of hypertension: II results of long-term therapy. J A M A 1982; 248:2006-2011.

361.- LASSE N.L.; GRANDITS G.; CAGGIOLA A.W.; CUTLER J.A.; GRIMM R.H.; KULLER L.H.; SHERWIN R.W.; STAMLER J.: Effects of antihypertensive therapy on plasma lipids and lipoproteins in the Multiple Risk Factor Intervention Trial.- Am J Med. 1986; 76 (2A): 52-66.

362.- HULTHEN U.L.; KATZMAN P.L.: Rewiev of long-term trials with nitrendipine.- J Cardiovas Pharmacol. 1988; 12 (suppl 4): S11-S15.

363.- FRANCISCETTI E.A.; OIGMAN W.; A.FAGUNDES V.G.; SANJULIANI A.F.; CONCEICAO CUNHA M.: Tratamiento a largo plazo con nitrendipina: Valoración de sus efectos antihipertensivos y metabólicos.- J Cardiovas Pharmacol.- 1987; 9 (suppl4): S113-118.

364.- POLLARE T.; LITHELL H.; BERNE C.: A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension.- *N Engl J Med* 1989; 321: 868-873.

365.- FROHLICH E.D.; COOPER R.A.; LEWIS E.J.: Review of the overall experience of captopril in hypertension.- *Arch Intern Med*. 1984; 144: 1441-1444.

366.- COULTER D.M.; EDWARDS I.R.: Cough associated with captopril and enalapril.- *Br Med J*.1987; 294: 1521-1523.

367.- RUBIO M.A.; GUERRERO A.; MORENO C.; ABAD R.: Tos inducida por captopril.- *Rev Clin Esp*. 1989; 184: 159-160.

368.- SCHWARTZ G.L.: Initial therapy for hypertension - Individualizing care.- *Mayo Clin Proc*. 1990; 65: 73-87.

369.- GROOG S.H.; LEVIEN S.; TESTA M.A.; BROWN B.; BULPITT C.J.; JENKINS C.D.; KLERMAN G.L.; WILLIAMS G.H.: Th effects of antihypertensive therapy on the quality of life.- *N Engl J Med*. 1986; 314: 1657-1664.

370.- SCHOEN R.E.; FRISHMAN W.H.; SHAMOON H.: Hormonal and metabolic effects of calcium channel antagonists in man.- *Am J Med*. 1988; 84: 492-504.

371.- GLORIOSO N.; MANUNTA P.; TROFFA C.; PAZZOLA A.; SORO A.; PALA F.; MELIS M.G.; MADEDDU P.; TONOLO G.: Effects of nitrendipine on blood pressure, renin-angiotensin system, and kidney function in essential hypertension.- *J Cardiovasc Pharmacol*. 1988; 12 (suppl 6) S142-S145.

372.- WEBER M.A.: A one-year experience with the calcium-channel blocking agent nitrendipine in patients with essential hypertension: report of a multicenter study.- *J Cardiovasc Pharmacol*.- 1987; 9 (suppl 6): S191-198.

373.- JOHNSON B.F.; ROMERO L.; MARWAHA R.: Hemodynamic and metabolic effects of the calcium channel blocking agent nitrendipine .- *Clin Pharmacol Ther* 1986;39:389-394.

374.- CASTELLI W.P.; WILSON P.W.F.; LEVY D.; ANDERSON K.: Cardiovascular Risk Factors in the Elderly.- *Am J Cardiol* 1989; 63:12H-19H.

375.- HOUSTON M.C.: The effects of antihypertensive drugs on glucose intolerance in hypertensive nondiabetics and diabetics.- *Am Heart J* 1988; 115:640-656.

376.- HOLLAND O.B.; POOL P.E.: Metabolic Changes with Antihypertensive Therapy of the Salt-Sensitive Patient.- *Am J Cardiol* 1988; 61:53H-59H.

- 377.- HOLLIFIELD J.: Biochemical consequences of diuretics therapy in hypertension.- J. Tenn Med Assoc. 1978, 71: 757-758.
- 378.- HELDERMAN J.H.; ANDERSEN D.K.; RAIZES G.S.; TOBINJ.D.; SHOCKEN D.; ANDRES R.: Prevencion of the glucose intolerance of thiazide diuretics by maintenance of body potassium.- Diabetes 1983; 32: 106-111.
- 379.- KAPLAN N.M.; CARNEGIE A.; RASKIN P.; HELLER J.A.; SIMMONS M.: Potassium supplementation in hypertensive patients with diuretic-induced hypokalemia.- N Engl J Med. 1985; 312: 746-759.
- 380.- DORUP I.; SKAJAA K.; CLAUSEN T.; KJELDSEN K.: Reduced concentrations of potassium, magnesium, and sodium-potassium pumps in human skeletal muscle during treatment diuretics.- Br J Med. 1988; 296: 655-658.
- 381.- AMES R.P.; HILL P.: Improvement of glucose tolerance and lowering of glycohemoglobin and serum lipid concentrations after discontinuation of antihypertensive drug therapy.- Circulation 1982; 65: 899-904.
- 382.- POLLARE T.; LITHELL.; MORLIN C.; PRANTARE h.; HVARNER A.; LJUNGHALL S.: Metabolic effects of diltiazem and atenolol: results from a randomized, double-blind study with parallel groups.- J. Hypertens 1989; 7: 551-559.
- 383.- RÖJDMARK S.; ANDERSSON D.E.H.; NORDLUND R.H.A.; SUNDBLAD L.; WIECHEL K.L.: Does verapamil influence glucose-induced release in man?.- Acta Med Scand. 1981; 210: 501-505.
- 384.- RUILOPE.L.M.; ARANDA P.; CALVO C.; CASADO S.; MARTINEZ AMENOS A.; OLIVAN.; VALDES M.; RODICIO J.L.: Estudio multicéntrico prospectivo randomizado comparativo de dos esquemas posológicos de nitrendipina en pacientes hipertensos leves-moderados.- Rev Clin Esp.- 1989; 184: 125-127.
- 385.- JANSEN R.W.M.M.; VAN LIER H.J.J.; HOEFNAGELS W.H.L.: Effects of Nitrendipine and Hydrochlorothiazide on Postprandial Blood Pressure Reduction and Carbohydrate Metabolism in Hypertensive Patients over 70 Years of Age.- J Cardiovasc Pharmacol 1988; 12(Suppl. 6):S59-S63.
- 386.- TROST B.N.; WEIDMANN P.: Nitrendipina en pacientes con hipertensión y diabetes mellitus.- J Cardiovasc Pharmacol. 1987; 9 (suppl 6): S296-S301.
- 387.- JONES R.I.; HORNUNG R.S.; CASHMAN P.M.M.; RAFTERY E.B.: Effect of Enalapril at Rest, During Tilt, Static and Dynamic Exercise in Systemic Hypertension.- Am J Cardiol 1985; 55:1534-1538.

- 388.- REID J.L.: Angiotensin converting enzyme inhibitors in the elderly.- *Br J Med.* 1987; 295: 943-944.
- 389.- FRANZ I-W.: Differential antihypertensive effect of acebutolol and hydrochlorothiazide/amilorida hydrochloride combination on elevated exercise blood pressures in hypertensive patients.- *Am J Cardiol* 1980; 46: 301-305.
- 390.- GILES T.D.; SANDER G.E.; ROFFIDAL L.E.; THOMAS M.G.; GIVEN M.B.; QUIROZ A.C.: A comparison of nitrendipine and hydrochlorothiazide on exercise in older patients hypertensives.- *J Cardiovasc Pharmacol.* 1987; 9 (suppl4): S199-S202.
- 391.- MASSIE B.M.; TABAU J.; SZLACHCIC J.; BYYNY R.; GILES T.D.; CONRAD E.: Nitrendipina versus hidroclorotiazida en la hipertensión arterial: efectos durante el ejercicio.- *J Cardiovasc Pharmacol.* 1987; 9 (suppl4): S291-S295.
- 392.- NANNAN M.E.; MELIN J.A.; VANBUTSELE R.J.; LAVENNE F.; DETRY J-M. R.: Acute and Long-Term Effects of Nitrendipine on Resting and Exercise Hemodynamics in Essential Hypertension.- *J Cardiovasc Pharmacol* 1984; 6(Suppl. 7):S1043-S1048.
- 393.- RUDEL H.; SCHMIEDER R.; LANGEWITZ W. et al.: Efficacy or Nitrendipine as Baseline Antihypertensive Therapy.- *J Cardiovasc Pharmacol* 1984; 6(Suppl. 7):S1049-S1052.
- 394.- SCHMIEDER R.E.; RUEDEL H.; NEUS H.; MESSERLI F.H.; VON EIFF A.W.: Disparate hemodynamic responses to mental challenge after antihypertensive therapy with beta blockers and calcium entry blockers.- *Am J Med* 1987; 82:11-16.
- 395.- RAM C.V.S.; GONZALEZ D.G.; FEATHERSTON W.; LUGO C.; RALAKIS J.; KAPLAN N.M.: Nicardipine and propranolol in the treatment of hypertension: similar antihypertensive but dissimilar hemodynamic actions.- *Am Heart J* 1990; 119:463-468.
- 396.- MESSERLI F.H.; SCHMIEDER R.E.; VENTURA H.O.; FROHLICH E.D.: Los efectos de la nitrendipina sobre la hemodinámica sistémica en la hipertensión arterial.- *J Cardiovasc Pharmacol.* 1987; 9 (suppl4): S187-S190.
- 397.- SCHULMAN S.P.; WEISS J.L.; BECKER L.C.; GOTTLIEB S.O.; WOODRUFF K.M.; WEISFELDT M.L.; GERSTENBLITH G.: The effects of antihypertensive therapy on left ventricular mass in elderly patients.- *N Engl J Med.* 1990; 322: 1350-1356.
- 398.- LEE J.R.; FOX L.M.; SLOTKOFF L.M.: Effects of antihypertensive therapy on cardiovascular response to exercise.- *Am J Cardiol* 1979; 44:325-328.

399.- WU S.C.; OLTRONA L.; SECCHI M.B.; MANCARELLA S.; BETTAZI L.; CIVELLI M. SARNINO C.; LOCHE G.; FOLLI G.: Confronto dell'efficacia delle monoterapie con beta-bloccante, diuretico, ACE-inibitore nel controllo dei valori pressori durante stress.- *Minerva Cardioangiol* 1989; 37:323-331.

400.- FAGARD R.; LIJNEN P.; AMERY A.: Hemodynamic response to captopril at rest and during exercise in hypertensive patients.- *Am J Med* 1982; 49:1569-1571.

401.- SCHMIEDER R.E.; BAHR M.; LANGEWITZ W.; RÜDDEL H.; SCHÄCHINGER H.; SCHULTE W.: Efficacy of four antihypertensive drugs (clonidine, analapril, nitrendipine, oxprenolol) on stress blood pressure.- *Am J Cardiol* 1989; 63:1333-1338.

402.- KENDRICH L.V.; CRISTAL N.; LOWENTHAL D.T.: Interacciones entre fármacos cardiovasculares y el ejercicio.- *Clin Cardiol North. (Ed Esp)* 1987; 2: 243-261.

403.- TAYLOR J.L.: Overcoming barriers to blood pressure control in the elderly.- *Geriatrics* 1990; 45:35-43.

404.- FURBERG C.D.; BLACK D.M. for the SHEP research group : The systolic hypertension in the elderly pilot program: Methodological issues.- *Europ Hearth J* 1988; 9:223-227.