

ORIGINALES

La hipertensión en los ancianos y resultados globales en salud con distintas terapias farmacológicas

V. Ruiz-García^a y R. Peiró^b

Hospital La Fe y Centro de Salud Pública Alzira. Conselleria de Sanitat de Valencia.

Objetivos. Se revisa el tratamiento antihipertensivo en los ancianos, los resultados en morbilidad y mortalidad con distintas terapias farmacológicas.

Diseño. Revisión sistemática.

Participantes. Se revisan los ensayos de ancianos –hipertensión– con resultados en morbimortalidad de Medline y en la base de datos de la colaboración Cochrane.

Mediciones y resultados principales. Beneficio de tratamiento en pacientes ancianos medido como morbilidad (coronaria, cerebral) y mortalidad (general, cardiovascular y cerebrovascular).

Resultados. Existe suficiente evidencia de que el tratamiento de la hipertensión es útil en los ancianos, aunque es dudosa la eficacia para ancianos de edad superior a 80 años. Mortalidad general: RR, 0,84 (0,75-0,94); morbilidad coronaria: RR, 0,80 (0,70-0,92). Para mayores de 80 años, mortalidad general: RR, 1 (0,86-1,17), y mortalidad cardiovascular: RR, 0,94 (0,75-1,18). No todos los grupos farmacológicos producen los mismos resultados en mortalidad y morbilidad. Los diuréticos son los que mejores resultados aportan sobre el resto de tratamientos farmacológicos. Sólo los diuréticos a dosis bajas mejoran la mortalidad cardiovascular y modifican la morbilidad cerebrovascular.

Conclusiones. El tratamiento farmacológico en los ancianos hipertensos es beneficioso en términos de mortalidad y morbilidad. El tratamiento con diuréticos a dosis bajas, con o sin ahorreadores de potasio, es el tratamiento electivo para la hipertensión en los ancianos.

Palabras clave: Ancianos; Hipertensión; Morbilidad; Mortalidad; Tratamiento.

HYPERTENSION IN THE ELDERLY AND END-POINTS IN HEALTH WITH DIFFERENT PHARMACOLOGICAL THERAPY

Objectives. To describe the benefits of treatment for hypertension in the elderly, the most efficient drugs, those most widely used in clinical practice to reduce morbi-mortality taken from the literature.

Design. Systematic review.

Participants: Review study in Medline and the Cochrane Collaboration database. The anti-hypertensive pharmacological treatment is described (diuretics high and low dosage, calcium channel blockers, ACE inhibitor, and beta-blockers) administered to elderly people and their outcomes in morbi-mortality.

Measurements and main results. Reduction in coronary and cerebral morbidity and general, cardiovascular and cerebrovascular mortality.

Results. There is evidence to suggest that treatment for hypertension is helpful in the elderly, although efficiency is doubtful in patients over 80 years old. For persons aged over 65 general mortality is RR = 0.84 (0.75-0.94) and coronary morbidity RR = 0.80 (0.70-0.92). For persons aged over 80 general mortality is RR = 1 (0.86-1.17) and cardiovascular mortality is RR = 0.94 (0.75-1.18). Not all pharmacological groups produce the same results in mortality and morbidity. Diuretics (low dosage) offer better results than the remaining treatments reducing cardiovascular mortality as well cerebrovascular morbidity.

Conclusions. Treatment with drugs in hypertense elderly people is beneficial in terms of mortality and morbidity. Treatment with low dose diuretics, with or without potassium savers, is the elective treatment for hypertension in elderly patients.

(Aten Primaria 2000; 26: 533-541)

^aUnidad de Hospitalización a Domicilio. Hospital La Fe. Conselleria de Sanitat. Valencia.

^bCentro de Salud Pública Alzira. Dirección General de Salud Pública. Consellería de Sanitat. Valencia.

Correspondencia: Vicente Ruiz-García
C/ Padre Fullana, 6, 7.^o-19. 46015 Valencia.

Correo electrónico: ruiz_vicgar@gva.es

Manuscrito aceptado para su publicación el 4-IX-2000.

Introducción

La hipertensión arterial es un problema de salud pública en la mayoría de los países¹. La encuesta nacional de salud de Estados Unidos demuestra que no es una enfermedad controlada¹. Se estima que sólo una cuarta parte de la población hipertensa cumple los criterios de las recomendaciones que establece el último consenso de expertos del Joint National Committee on detection, evaluation and treatment of High Blood Pressure¹. En España los datos respecto al control y la detección de hipertensos no son mejores. Su prevalencia, utilizando los criterios de la JNC-VI¹ y de la OMS² oscila según autores desde un 20³ o un 30%⁴ hasta un 47%⁵ para la población mayor de 20 años.

Cuando centramos su estudio en mayores de 65 años, su descripción se hace difícil. Se sabe que la hipertensión aumenta con la edad^{3,4}, y que la mayoría de los estudios se realizan en población de 35-64 años. Pocos estudios centran la población diana en los ancianos, aunque es un factor de riesgo en un 60% de la población anciana en nuestro medio⁶.

Los conocimientos sobre la hipertensión han mejorado mucho en los últimos años, lo que ha producido cambios en la forma de evaluar su control. Por ejemplo, frente a la idea generalizada de que la tensión arterial diastólica producía un mayor deterioro en los órganos vitales, surgen estudios que observan la estrecha correlación de mortalidad y morbilidad con 10 años de seguimiento en ancianos entre hipertensión arterial sistólica y no en la diastólica⁷. Además, estudios recientes señalan que sólo un 13-26% de los hipertensos esenciales españoles están tratados farmacológicamente de forma óptima^{8,9}. Otros estudios en nuestro país aumentan la cifra hasta el 95% de los enfermos hipertensos pobemente controlados⁵.

TABLA 1. Resultados en salud expresados como riesgo relativo (RR), sus intervalos de confianza (IC) en los diferentes ensayos en

Ensayo	Edad	Media seguimiento en meses	Tratamiento	Aleatorización	¿Se ocultó la SA?	¿Fue doble ciego?
Coope and Warrender, 1996 ¹³	60-79 años	52 meses	Atenolol/bendrofluoracida frente a placebo	1	1	1
Davis, 1998 ¹⁴	> 60 años	54 meses	Clortalidona frente a placebo. Si no se controlaba + atenolol frente a placebo	1	1	1
Dahlöf, 1987 ¹⁵	70-84 años	12 meses	Hidroclorotiazida/bloqueadores beta frente a placebo	1	0	1
EWPHE, 1985 ¹⁶	> 60 años	144 meses	Tiazidas + triamtirena frente a placebo	1	0	1
Estacio, 1998 ¹⁷	40-74 años	67 meses	Nisoldipino frente a enalapril	1	0	0
Hansson, 1999 ¹⁸	25-66 años	60 meses	Captopril	1	1	0
Hansson, 1999 ¹⁹	50-80 años	44 meses	Felodipino frente a 1. Bajas dosis de IECA o bloqueadores beta; 2. Altas dosis de IECA o bloqueadores beta, y 3. Diuréticos	1	0	0
Hypertension-Stroke Cooperative Study Group, 1974 ²⁰	75% entre 50-75 años	36 meses	Reserpina + meticolotiazida frente a placebo	1	1	1
MRC, 1992 ²¹	65-74 años	68 meses	Atenolol o hidroclotiacida frente a placebo	1	0	0
Petrovitch, 1992 ²²	> 60 años	60 meses	Clortalidona/placebo, atenolol/placebo	1	1	1
SHEP, 1996 ²³	> 60 años	54 meses	Clortalidona frente a placebo. Si no se controlaba + atenolol frente a placebo	1	1	1
Sutton-Tyrrell, 1995 ²⁴	> 60 años	40 meses	Clortalidona frente a placebo	1	0	1
Staessen, 1998 ²⁵	> 60 años	24 meses	Nitrendipino. Si insuficiente, añadían IECA o diurético frente a placebo	1	0	1
STOP-Hypertension, 1991 ²⁶	70-84 años	65 meses	Atenolol; amiloride; metoprolol frente a placebo	1	0	1
Syst-Eur, 1997 ²⁷	> 60 años	24 meses	Nitrendipino. Si insuficiente, añadían IECA o diurético frente a placebo	1	1	1
Tuomilehto 1999 ²⁸	> 60 años	24 meses	Nitrendipino frente a placebo	1	1	1

SA: secuencia de aleatorización.

Calidad del estudio aplicando los criterios de Jadad, donde se puntúa 0 si la respuesta es no/no consta y 1 si la respuesta es afirmativa. La suma de todas

Los resultados en salud dentro del ámbito de la hipertensión se pueden clasificar en: a corto, medio y largo plazo¹. Los primeros incluirían: tensión arterial, bioquímica, costes médicos totales, etc. Los de tipo intermedio: perfil de lípidos, tolerancia a la glucosa, funcionalismo renal, estructura y función de ventrículo izquierdo, etc. A largo plazo incluyen: mortalidad, episodios cardíacos, cerebrovasculares, renales y enfermedad vascular aórtica o del sistema venoso periférico.

La JNC recomienda enfocar los resultados en salud a largo plazo; sin embargo, la información que reciben los médicos de la industria farmacéutica hace referencia fundamentalmente a resultados a corto y medio plazo y otros que no entran en ninguno de los apartados de la clasificación anterior, caso de farmacodinámica, índices pico-valle, adhesión al tratamiento, efectos *retard*, efectos sobre las arterias, biodisponibilidad, interacciones, presentación en *blis-*

ters

atractivos, etc. Aunque éstos se usan con frecuencia como valoraciones del éxito de tratamiento de la hipertensión, no hay que perder de vista que el resultado más importante es controlar los efectos a largo plazo de aquélla.

Paradójicamente, existen pocos estudios del tratamiento de la hipertensión en ancianos (60-80 años) que resuman los conocimientos del tratamiento a largo plazo y son escasos los de más de 85 años.

El objetivo de este artículo es describir los beneficios del tratamiento de la hipertensión en los ancianos, así como los fármacos más útiles de los habituales en la práctica clínica, para disminuir la morbilidad a partir de la bibliografía.

Material y métodos

Se utilizan dos repertorios bibliográficos para realizar la búsqueda: Medline (1966-1999) con ensayos clínicos aleatorizados y la Colaboración Cochrane (hasta el primer trimestre del año 1999). El perfil de bús-

queda para la Colaboración Cochrane y fue «high blood pressure» or «hypertension» and «aged» and «randomized clinical trial» or «metaanalysis».

El perfil de búsqueda que se usó para Medline fue: «antihypertensive agents / *therapeutic use» (MESH) or «drug therapy» (MESH) and «aged» (MESH) and «hypertension» (MESH) and «morbidity» (MESH) or «mortality» (MESH) or «cerebrovascular disorders» (MESH) or «coronary diseases» (MESH). Los límites de la búsqueda fueron hasta el año 1999 y «randomized controlled trial».

De los 115 artículos que aparecen en Medline, 33 hacen referencia a otras especialidades médicas; 54 no son pertinentes pues evalúan resultados intermedios en salud (valores de colesterol, cifras de tensión arterial, hipertrofia de ventrículo izquierdo, etc.). No se incluyeron por razón de lengua 2 (escritos en chino). Se excluyeron finalmente otros 12 artículos adicionales por ser fundamentalmente comentarios sobre artículos originales. La lectura de los ensayos seleccionados permitió la localización manual de más ensayos adicionales. Se usaron para la revisión 16, que se incluyeron en las tablas de resultados. De la Colaboración Cochrane se obtuvieron 4,

los que se estudian hipertensión –ancianos; resultados en morbimortalidad. Criterios de calidad según Jadad¹⁰

Describen pérdidas en porcentaje	¿Se hace análisis por intención de tratar?	Mortalidad global	Mortalidad cardiovascular	Mortalidad cerebrovascular	ACV	IMA	Calidad
0	1	0,97 (0,70-1,42)	0,78 (0,51-1,20)	0,30 (0,11-0,84)	0,58 (0,35-0,96)	1,03 (0,63-1,63)	4
1	1	–	–	–	0,64 (0,50-0,82)		5
1	0	–	–	–	–	–	2
1	1	0,92 (0,76-1,12)	0,73 (0,55-0,97)	0,69 (0,40-1,18)	0,55 (0,28-1,07)	1,61 (0,79-3,28)	4
0	0	–	5 (1,95-12,84)	–	–	4 (1,14-13,99)	1
1	1	0,93 (0,76-1,14)	0,77 (0,57-1,04)	0,91 (0,50-1,66)	1,36 (1,09-1,71)	0,96 (0,77-1,19)	4
1	0	No da los datos para poderlo calcular, mas que estratificado, Según las tensiones arteriales		–	–	–	3
1	0	–	–	–	0,83 (0,55-1,24)	0,67 (0,22-2,08)	4
1	1	0,97 (0,84-1,12)	0,91 (0,74-1,11)	0,89 (0,58-1,38)	0,71 (0,52-0,96)	0,82 (0,65-1,02)	3
0	1	0,74 (0,88-1,05)	0,80 (0,61-1,05)	0,71 (0,32-1,60)	0,65 (0,57-0,82)	0,74 (0,58-0,94)	4
1	1	0,87 (0,73-1,05)	0,80 (0,60-1,05)	0,71 (0,31-1,59)	0,63 (0,49-0,82)	0,75 (0,54-,04)	5
1	0	0,85 (0,55-1,31)	–	–	–	–	3
1	1	0,84 (0,70-1,01)	0,73 (0,53-1,01)	0,60 (0,34-1,04)	0,57 (0,36-0,92)	1,04 (0,59-1,83)	4
1	1	0,57 (0,37-0,87)	0,50 (0,26-0,97)	0,27 (0,06-0,84)	0,53 (0,33-0,86)	0,87 (0,49-1,56)	4
1	1	0,87 (0,69-1,22)	0,73 (0,59-1,03)	0,73 (1,38-1,40)	0,57 (0,38-0,87)	0,80 (0,48-1,35)	5
0	1	0,59 (0,32-1,06)	0,30 (0,11-0,30)	–	0,32 (0,12-0,36)	–	4

ella figura en la columna calidad; si es inferior a 3, no descarta que los resultados estén sobreestimados hasta un 35% a favor del grupo experimental.

una revisión sistemática y 3 metaanálisis sobre la utilidad del tratamiento de la hipertensión en los ancianos. En este artículo se utilizaron estos 20 artículos para la revisión.

La información obtenida se presenta en primer lugar resumiendo la evidencia de los beneficios en salud a largo plazo obtenidos por los diferentes ensayos que estudian los efectos del tratamiento de la hipertensión en ancianos. Se realizó un análisis sobre la calidad de los ensayos en función de las premisas de Jadad¹⁰ para ensayos clínicos aleatorizados (una puntuación inferior a 3 puede significar sobreestimación del efecto del tratamiento hasta un 35%). En segundo lugar, se presentan los resultados en salud de la revisión sistemática y los 3 metaanálisis al tratar la hipertensión en los ancianos, expresados como riesgo relativo y sus intervalos de confianza (RR e IC). Se aporta el número de enfermos que se necesitaría tratar para evitar un episodio (NNT), con sus intervalos de confianza (IC). En aquellos en los que no se calculaban en el artículo original, se llevó a cabo.

En tercer lugar, se comparan los resultados a largo plazo en relación a los antihipertensivos más utilizados en los ancianos.

nos: antagonistas del calcio, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), bloqueadores beta, diuréticos a dosis bajas y altas. Se presenta la información con las medidas de riesgo utilizadas y sus IC del 95%.

Por último, a partir de los datos que aporta el estudio de Psaty¹¹, que analiza los resultados en salud asociados a terapias antihipertensivas, se calculan los NNT con diuréticos y bloqueadores beta para reducir morbimortalidad, al ser los fármacos electivos en los ancianos según los consensos JNC¹ y OMS². Se utiliza la fórmula de la inversa de la diferencia de riesgos entre el grupo en tratamiento y el grupo control¹² (1/RAR). Los datos se presentan en forma de tablas.

Resultados

Los beneficios del tratamiento de la hipertensión en los ancianos se describen en las tablas 1 y 2. En la tabla 1 se describen los resultados de los ensayos clínicos seleccionados acerca de los beneficios del tratamiento en la mejora de los resultados en salud a largo plazo. Se seleccionaron

16 ensayos clínicos: Coope and Warrender 1986¹³, Davis 1998¹⁴, Dahlöf 1987¹⁵, EWPHE 1985¹⁶, Estacio 1998¹⁷, Hansson 1999¹⁸, Hansson 1999¹⁹, Hypertension-Stroke Cooperative Study Group 1974²⁰, MRC²¹, Petrovitch 1992²², SHEP 1996²³, Sutton-Tyrrell 1995²⁴, Staessen 1998²⁵, STOP-Hypertension 1991²⁶, Syst-Eur 1997²⁷ y Tuomilehto 1999²⁸.

Se aprecia reducción de la mortalidad general en un ensayo, STOP-Hypertension 1991²⁶; disminución de la mortalidad cardiovascular en dos, el de mayor tiempo de seguimiento EWPHE¹⁶ y en STOP-Hypertension²⁶. La reducción de mortalidad cerebrovascular se encuentra en 2 ensayos: Coope and Warrender¹³ y STOP-Hypertension²⁶. Respecto a la morbilidad cerebrovascular, encontramos disminución de los accidentes cerebrovasculares en 10 de los 12 ensayos donde se registraron: Coope and Warrender¹³, Davis 1998¹⁴, MRC²¹, Petrovitch²², SHEP²³, Sut-

TABLA 2. Descripción de la evidencia de los beneficios del tratamiento farmacológico de la hipertensión en los ancianos, en odds ratio (OR) o riesgo relativo (RR), intervalos de confianza (IC) y número necesario de enfermos a tratar (NNT)

	Mulrow ²⁹		Sanderson ³⁰		Lievre ³¹
	RR u OR (IC del 95%)	NNT 5 años de tratamiento (IC del 95%)	RR u OR (IC del 95%)	NNT 5 años de tratamiento (IC del 95%)	RR u OR (IC del 95%)
Mortalidad					
General	0,84 (0,75-0,94)	16 (4-28)	0,88 (0,79-0,97)	—	0,89 (0,80-0,99)
Cerebrovascular	0,60 (0,46-0,79)	8,9 (2-13)	0,64 (0,55-0,73)	22 (21-35) ^a	0,65 (0,56-0,78) ^b
Cerebrovascular + general	0,63 (0,55-0,72)	20,9 (14-25)	—	—	—
Cardiovascular	0,70 (0,61-0,81)	20,9 (9-31)	—	—	—
Cardiovascular + general	0,67 (0,59-0,75)	52,9 (31-73)	—	—	—
Morbilidad					
Coronaria	—	—	0,80 (0,70-0,92)	45 (36-137)	0,82 (0,69-0,97)
Coronaria + general	0,80 (0,70-0,90)	10,9 (4-15)	—	—	0,80 (0,70-0,90)
Accidentes vasculares no fatales	—	—	—	—	—
Insuficiencia cardíaca	—	—	—	—	—
Episodios cardiovasculares	—	—	—	—	—

^aPara menores de 65 años los NNT son distintos NNT = 113 (IC del 95%, 92, 1391). ^bPara accidentes vasculares tratados y no tratados. ^c80 o más años.

ton-Tyrrell 1995²⁴, Staessen 1998²⁵, STOP-Hypertension²⁶, Syst-Eur²⁷ y Tuomilehto 1999²⁸. Dos de los 11 ensayos que registraron infartos de miocardio detectaron disminución de su frecuencia: Hansson 1999¹⁸ y SHEP²³. Un ensayo que comparaba un antagonista del calcio frente a un IECA halló alta asociación y alta y significativa mortalidad (cardiovascular, RR, 5; 1,95-12,84): Estacio 1998¹⁷.

Según los criterios de calidad de ensayos clínicos de Jadad, 2 ensayos aparecieron con una puntuación inferior a 3: Dahlöf 1987¹⁵ y Estacio 1998¹⁷.

En la Colaboración Cochrane hay una revisión sistemática²⁹, 2 metaanálisis^{30,31} y un ensayo para población de más de 80 años³². Se describen los hallazgos en la tabla 2, observándose una disminución de la mortalidad general que oscila en el 11-16%. La mortalidad cerebrovascular disminuye en un 36-40% y la coronaria en un 18-20%, siendo en todos de forma estadísticamente significativa. Sin embargo, en la revisión para ancianos (> 80 años) de Gueyffier³² no se modifican la mortalidad general, coronaria, cerebrovascular, cardiovascular o la morbilidad coronaria, y disminuyen la tasa de accidentes vasculares no fatales (RR, 0,65; 0,47-0,91), la tasa de insuficiencia cardíaca (RR, 0,58; 0,40-0,85) y la de episodios cardiovasculares (RR, 0,74; 0,60-0,92).

Los beneficios de los diferentes fármacos se describen en la tabla 3. No se observa efecto de los antagonistas del calcio respecto a la reducción de la mortalidad general, cardiovascular o cerebrovascular. En el apartado de morbilidad los resultados son contradictorios. No se observa disminución de la morbilidad cardiovascular y sí que disminuye la frecuencia de accidentes cerebrovasculares. Los IECA no tienen efecto en la disminución de la mortalidad general ni específica (cardiovascular o cerebral). Disminuyen la morbilidad cerebrovascular general (RR, 0,88; 0,68-0,99). No modifican los infartos de miocardio. Al compararlos con los antagonistas del calcio, sí que se detecta un efecto protector para los infartos de miocardio en un estudio¹⁹, esto no se observa respecto a otros fármacos en los demás estudios. Los bloqueadores beta no muestran efecto sobre la mortalidad general salvo en el estudio de Dahlöf²⁶ (RR, 0,57; 0,37-0,87); no se modifica la mortalidad cerebrovascular ni cardiovascular. En el apartado de morbilidad los resultados también son contradictorios dentro de la protección para accidentes cerebrovasculares; no se observa protección contra el infarto.

El efecto de los diuréticos a dosis bajas también se muestra contradictorio; en 2 ensayos se reduce la mortalidad general^{11,34}, mientras que no la modifica en el resto. No se altera la

mortalidad cerebrovascular, pero sí mejora la cardiovascular^{11,21,23,34}. Respecto a la morbilidad, hay un descenso de los accidentes cerebrovasculares²¹, y respecto al infarto de miocardio los resultados son contradictorios. Por último, los diuréticos a dosis altas tienen un resultado contradictorio sobre mortalidad general y cardiovascular y no modifican la cerebrovascular. Parecen disminuir la tasa de accidentes cerebrovasculares²⁰.

En la tabla 4 se observan los NNT, calculados a partir de los datos de Psaty. Éstos muestran la ventaja de tratar con diuréticos a dosis bajas frente a otras opciones. Para evitar una muerte necesitaríamos tratar a 50 enfermos con diuréticos a dosis bajas, frente a 317 con diuréticos a dosis altas o 1.357 al tratarlos con bloqueadores beta.

Discusión

Se aportan datos que sugieren que los tratamientos para la hipertensión son útiles en los ancianos, disminuyendo fundamentalmente la morbilidad cerebrovascular. No encontramos los mismos hallazgos que en la revisión sistemática y en los 3 metaanálisis que detectan mejoría de la mortalidad general y específica. Sin embargo, éstos son claros sólo en uno de los trabajos²⁹, no lo son en otro³² y muestran mejoría de la morbilidad fronteriza con la no significa-

Resultados de morbilidad expresados

Gueyffier ^{32c}		
NNT 5 años de tratamiento (IC del 95%)	RR u OR (IC del 95%)	NNT 5 años de tratamiento (IC del 95%)
—	1,06 (0,86-1,17)	—
—	0,75 (0,46-1,23)	—
—	—	—
—	1,01 (0,75-1,18)	—
—	—	—
—	0,77 (0,52-1,14)	—
—	—	—
—	0,65 (0,47-0,91)	—
—	0,58 (0,40-0,85)	—
—	0,74 (0,60-0,92)	—

ción en los otros dos^{30,31}. Estos beneficios que se detectan en los metaanálisis serían más discutibles para las franjas de mayor edad (> 80 años). Los beneficios del tratamiento

respecto a la morbilidad son evidentes en cualquier franja de edad.

Los mejores resultados según los diferentes grupos farmacológicos los obtienen los diuréticos. Todos estos datos apoyan las recomendaciones de los expertos del JNC-VI¹ y del informe del Comité de Expertos de la OMS³⁵, que sugieren que los diuréticos a dosis bajas sean los fármacos más apropiados por la reducción de mortalidad y morbilidad en ancianos.

Todos los antihipertensivos que se usan habitualmente reducen las cifras de tensión arterial, pero la conexión entre los resultados en salud a corto y largo plazo están todavía siendo estudiadas²⁹. Un ejemplo se pone de manifiesto tras un trabajo que evalúa los resultados finales con captopril¹⁸. Los resultados intermedios sugerían que el beneficio de los IECA era superior que el de los diuréticos/bloqueadores beta o ambos en conjunto. Los IECA han demostrado revertir la hipertrofia de ventrículo izquierdo^{36,37}, que es un poderoso indicador de riesgo cardiovascular³⁸, mejorando la función cardíaca en pacientes con disfunción de ventrículo

izquierdo³⁸⁻⁴⁰, y más recientemente beneficios en los enfermos diabéticos con nefropatía⁴¹, con buena tolerabilidad para la población general diabética¹⁷. La hipótesis subyacente era que los IECA podrían disminuir el riesgo cardiovascular de morbilidad al reducir esa hipertrofia. Los resultados no lo han demostrado, al evidenciarse falta de mejoría sobre la mortalidad global, cardiovascular o coronaria¹⁸.

En una revisión sistemática Messerli³⁴ alerta sobre los posibles efectos de los bloqueadores beta en los ancianos, basándose en la fisiopatología de éstos y en los resultados de los estudios comparativos con los diuréticos a bajas y altas dosis. La información recogida en este metaanálisis y en otro que realiza antes Psaty¹¹ se ofrece en la tabla 4, donde se añaden los cálculos de los NNT que evidencia la distancias terapéuticas en resultados finales entre estos 2 grupos. Fuera de la revisión quedan 2 ensayos que se han publicado en el 2000: INSIGHT⁴² y NORDIL⁴³. El primero encuentra que nifedipino no presenta una mortalidad general superior a los diuréticos (OR, 1,01; 0,80-1,27),

TABLA 3. Resultados en salud expresados como riesgo relativo (RR) y sus intervalos de confianza (IC) con los antihipertensivos más utilizados

	Antagonistas del calcio	IECA	Bloqueadores beta ^a	Diuréticos dosis bajas	Diuréticos dosis elevadas
Mortalidad					
General		0,93		0,90	0,88
	0,86 (0,68-1,09) ^{27,a}	(0,76-1,14) ¹⁸ 1,02	1,04 (0,89-1,21) ³⁴	(0,81-0,99) ¹¹ 0,85	(0,75-1,03) ¹¹ 0,57
	0,99 (0,87-1,12) ^{19,b}	(0,89-1,18) ¹⁹	0,95 (0,84-1,07) ¹¹	(0,78-0,93) ³⁴ 0,86	(0,37-0,87) ²⁶
	0,84 (0,70-1,01) ²⁵		0,57 (0,37-0,87) ²⁶	(0,71-1,05) ^{21,c} 0,81	
	0,59 (0,32-1,06) ²⁸		1,07 (0,89-1,28) ^{21,e}	(0,65-1,01) ^{21,d} 0,87	
				(0,73-1,05) ²³ 0,85	
				(0,55-1,31) ²⁴	
Cerebrovascular	0,60 (0,34-1,04) ²⁵	0,91 (0,50-1,66) ¹⁸	0,77 (0,48-1,23) ³⁴	0,64 (0,48-0,86) ³⁴	0,71 (0,31-1,59) ²⁶
	0,73 (1,38-1,40) ^{27,a}	0,95 (0,66-1,37) ¹⁹	0,71 (0,31-1,59) ²⁶	0,77 (0,53-1,37) ^{21,c}	
	0,95 (0,66-1,37) ^{19,b}		1,01 (0,60-1,70) ^{21,e}	0,83 (0,51-1,36) ^{21,d}	
	0,60 (0,34-1,04) ²⁵			0,71 (0,31-1,59) ²³	

Continúa en la página siguiente

TABLA 3. Resultados en salud expresados como riesgo relativo (RR) y sus intervalos de confianza (IC) con los antihipertensivos más utilizados (continuación)

	Antagonistas del calcio	IECA	Bloqueadores beta ^a	Diuréticos dosis bajas	Diuréticos dosis elevadas
Cardiovascular	0,73 (0,53-1,01) ²⁵	0,77 (0,54-1,08) ¹⁸	1 (0,81-1,22) ³⁴	0,76 (0,65-0,89) ¹¹	0,78 (0,62-0,67) ¹¹
	0,73 (0,59-1,03) ^{27,a}	1,01 (0,84-1,22) ¹⁹	0,89 (0,76-1,05) ¹¹	0,74 (0,65-0,84) ³⁴	0,80 (0,60-1,05) ²⁶
	0,95 (0,66-1,37) ^{19,b}		0,80 (0,60-1,05) ²⁶	0,74 (0,56-0,98) ^{21,c}	
	5 (1,95-12,84) ¹⁷		1,06 (0,83-1,36) ^{21,e}	0,70 (0,51-0,96) ^{21,d}	
	0,73 (0,53-1,01) ²⁵			0,80 (0,60-1,05) ²³	
	0,30 (0,11-0,30) ²⁸				
Morbilidad					
Accidentes cerebrovasculares	0,57 (0,36-0,92) ²⁵	0,88 (0,68-0,99) ¹⁸	0,63 (0,49-0,82) ²⁶	0,64 (0,42-0,97) ^{21,c}	0,63 (0,49-0,82) ²⁶
	0,57 (0,38-0,87) ^{27,a}		0,77 (0,52-1,13) ^{21,e}	0,77 (0,40-1,47) ^{21,d}	0,83 (0,55-1,24) ²⁰
	0,88 (0,73-1,06) ^{19,b}			0,63 (0,49-0,82) ²³	
	0,57 (0,36-0,92) ²⁵				
	0,32 (0,12-0,36) ²⁸				
Infarto de miocardio	1,04 (0,59-1,83) ²⁵	0,90 (0,72-1,13) ¹⁹	0,75 (0,54-1,04) ²⁶	0,62 (0,35-1,10) ^{21,c}	0,67 (0,22-2,09) ²⁰
	0,80 (0,48-1,35)	0,77 (0,61-0,96) ^{21,f}	0,95 (0,41-0,99) ^{21,d}	0,64	
	1,18 (0,95-1,47) ^{19,b}			0,75 (0,54-1,04) ²³	
	4 (1,14-13,99)				
	1,04 (0,59-1,83) ²⁵				

^aEl estudio del Sys-Eur comparaba nitrendipino frente a placebo, pero el diseño del estudio permitía la adición en el grupo de tratamiento de enalapril o diuréticos hasta normalizar la tensión arterial.

^bDe los análisis estratificados que comparaban antagonistas del calcio frente a tratamiento convencional (diuréticos-bloqueadores beta); en el subgrupo que se analizó con monoterapia de nitrendipino se vio una reducción de casi el 50% en todos los resultados finales, incluyendo mortalidad global y cardiovascular⁵⁵.

^cEn el ensayo del MRC se extraen los resultados de diuréticos a dosis bajas frente a placebo.

^dEn el ensayo del MRC se extraen los resultados de diuréticos a dosis bajas frente a bloquedores beta.

^eEn el ensayo del MRC se extraen los resultados de bloquedores beta frente a placebo.

^fComparando IECA frente a antagonistas del calcio.

anque siguen con tasas más altas de muertes por infartos (OR, 3,22; 1,18-8,80) y de insuficiencia cardíaca no fatal (OR, 2,20; 1,07-4,49). Este estudio se realizó en personas de 55-80 años. El estudio NORDIL incluía a personas de 50-74 años y evaluaba otro antagonista del calcio, diltiazem, frente a diuréticos y bloquedores beta. Encontraron una mejoría

en el riesgo de accidente cerebrovascular, que se sitúa en la frontera de la significación estadística (RR, 0,80; 0,65-0,99). En cualquier caso, las conclusiones de estos estudios no modifican los hallazgos de este trabajo. Estos resultados presentan limitaciones fundamentalmente derivadas del hecho de no ser una revisión sistemática exhaustiva. Faltó la bús-

queda de literatura gris, en otras bases de datos distintas a Medline o en publicaciones distintas al inglés. También el contacto con expertos o consultas con los autores de los ensayos utilizados, así como la colaboración con la industria farmacéutica para buscar otros artículos que pudieran ser relevantes. Esto es, por tanto, una revisión parcial, aunque

TABLA 4. Número de enfermos que se necesitan tratar (NNT) para evitar los siguientes episodios según las distintas opciones farmacológicas. Calculados a partir de los datos del metanálisis de Psaty¹¹

	Diuréticos a altas dosis	Diuréticos a bajas dosis	Bloqueadores beta
Mortalidad			
General	357	50	1.301
Cardiovascular	324	47	504
Morbilidad			
Coronaria	4.011	48	584
Insuficiencia cardíaca	470	136	120
Cerebrovascular	127	43	174

recoge la mayoría de estudios sobre ancianos e hipertensión, y los resultados que se obtienen son congruentes con los de los consensos internacionales.

Se han discutido algunas razones que podrían explicar la poca utilización de los diuréticos⁴⁴. Por una parte, la creencia sobre los efectos metabólicos de los diuréticos sobre la glucemia y los valores de colesterol. Éstos, sin embargo, han sido estudiados y los datos sugieren^{23,45} que los diuréticos a bajas dosis no tienen efectos sobre los lípidos o la tolerancia a la glucosa o si se manifiestan son mínimos y desde luego no justifican la no administración como tratamiento de primera línea. Aunque un metaanálisis⁴⁶ encuentra un pequeño efecto, 0,13 mmol/l CI (0,09-0,18) de los diuréticos sobre el colesterol total, una revisión de este trabajo⁴⁷ concluye que, aunque los efectos son claros para dosis superiores a 50 mg de hidroclorotiacidas, al no analizar efecto dosis-respuesta, no se puede concluir si las dosis bajas (< 25 mg) actúan de la misma forma que la administración de dosis elevadas de diuréticos.

La falta de conocimiento de los resultados finales y la presentación de resultados intermedios como definitivos de efectividad clínica produce la tendencia a prescribir fármacos de nueva aparición, no más efectivos y más caros⁴⁸, aunque nuestra población diana se parezca muy poco a la de los estudios que se presentan. Hay que resaltar que la industria farmacéutica se ha convertido, en la práctica, en una verdadera fuente de información para los médicos, dada la profusión de nuevas moléculas que aparecen el mercado, que hace muy difícil estar al día. Este salto educacional es recogido por la industria, que invierte alrededor de 5.000

dólares por médico y año con el fin de patrocinar sus productos⁴⁹. Podría mostrar poco interés en el patrocinio de moléculas descubiertas, en la mayoría de los casos, hace décadas, baratas y con poco margen comercial, a expensas de otras sustancias desarrolladas en sus propios departamentos de investigación que necesitan ser explotadas para mantener los costes tan elevados que necesita el I+D.

En España, los grupos terapéuticos más usados dentro de los antihipertensivos son los IECA, que fueron además el segundo subgrupo terapéutico tras los fármacos antiulcerosos. Esto supuso, en 1999, 68.044 millones de pts. Los antagonistas del calcio ocuparon la sexta posición, con un consumo de 37.666 millones. Los diuréticos se muestran como grupo asociado a los IECA o antagonistas del calcio en el decimocuarto lugar (ni siquiera aparecen con grupo propio por consumo) y no figura ninguno de ellos entre las 35 especialidades más despachadas⁵⁰. La mayoría de las taciendas hoy en España apenas suponen un coste medio de 14 pts./día en relación a las 150 pts. de media de los IECA o a las 100 de los antagonistas del calcio⁵¹. Se han realizado estudios de minimización de costes sobre el número de enfermos que se necesitaría tratar en la hipertensión no complicada, y los resultados son favorables a los diuréticos, sobre todo en los pacientes ancianos⁵².

No aparecen en nuestro entorno directrices claras de la Administración acerca del uso racional del medicamento, donde se ofrezcan recomendaciones generales basadas en evidencia científica que claramente sean coste-efectivas.

La coparticipación del enfermo anciano es esencial antes del inicio de un tratamiento, y puede acarrear

una amplia adhesión al mismo. Entre las preocupaciones más habituales de los enfermos, aparece el temor a que los tratamientos puedan interferir en sus actividades de la vida diaria. Los diuréticos a dosis bajas han demostrado que tienen unos niveles de efectos secundarios similares al placebo, y no sólo no interfieren las actividades de la vida diaria, sino que en algunos estudios las mejoran⁵³.

La prescripción racional según Baos⁵⁴ sería aquella que: maximiza efectos terapéuticos, minimiza riesgos y costes y respetara las opiniones de los pacientes. Justamente, una de las demandas más habituales de los enfermos es la información y la capacidad de elección ante un amplio abanico de posibilidades.

Los fármacos más usados para el control de la hipertensión en España en los ancianos no modifican la morbilidad derivada de la misma, y en algunos casos pueden aumentarla. De acuerdo a las recomendaciones de la OMS y de la JNC-VI, los fármacos más útiles de mayor a menor grado para tratar la hipertensión en los ancianos son: diuréticos, bloqueadores beta, IECA, antagonistas del calcio y bloqueadores alfa. Los diuréticos a dosis bajas son los únicos que han demostrado disminuir la morbilidad resultante de las complicaciones que provoca la hipertensión. Parece que existe suficiente evidencia acumulada como para prescribir, a la mayor parte de la población anciana hipertensa, dosis bajas de diuréticos como fármaco de elección.

Bibliografía

- Joint National Committee on detection, evaluation and treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on detection, evaluation and treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med 1997; 157: 2413-2446.
- The guideline subcommittee of the WHO/ISH mild hypertension liaison committee. 1993 Guidelines for the management of mild hypertension: memorandum from a World Health Organization /International Society of Hypertension meeting. Hypertension 1993; 22: 392-403.
- Sociedad-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial. Control de la hipertensión en España. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid: 392-403.

- IDEPSA, 1996.
4. Pardell H, Tresserras R, Armario P, Hernández R. Actions implemented to improve hypertension control in Spain. *Am J Hypertens* 1998; 11: 763-765.
 5. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Troca JC, Castillon PG, ReyCalero J. Blood pressure in Spain. Distribution, awareness, control and benefits of a reduction in average pressure. *Hypertension* 1998; 32: 998-1002.
 6. ECEHA. Estudio cooperativo sobre la hipertensión en el anciano. Fase I: prevalencia. Barcelona: Edipharma, 1996.
 7. Alli C, Avanzini F, Bettelli G, Colombo, Torri V, Tognoni G. The long term prognostic significance of repeated blood pressure measurements in the elderly SPA (Studio sulla pressione arteriosa nell'anciano) 10 year follow up. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1205-1212.
 8. Coca A. Control de la hipertensión arterial en España. Resultados del estudio Controlpres 95. *Hipertensión* 1995; 12: 182-188.
 9. Luque M. Factores de riesgo cardiovascular. Madrid: Fundación Ciencia y Medicina, 1995.
 10. Jadad A. Randomised controlled trials A user's guide. En: Jadad A, editor. Assessing the quality of RCTs: why, what, how, and by whom? Londres: BMJ Books, 1998; 138.
 11. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, Kopepsell TD, Weiss NS, Heckbert SR et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997; 277: 739-745.
 12. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ, por el Evidence-Based Medicine Working Group. Guías para usuarios de literatura médica: cómo utilizar un artículo de tratamiento o prevención. ¿Cuáles son los resultados? ¿Me ayudarán en la asistencia a mis pacientes? La medicina basada en la evidencia (guías del usuario de la literatura médica). Madrid: JAMA, 1997; 35-44.
 13. Cope J, Warrender T. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *BMJ* 1986; 293: 1145-1148.
 14. Davis BR, Vogt T, Frost PH, Burlando A, Cohen J, Wilson A et al. Risk factors for stroke and type of stroke in persons with isolated systolic hypertension. *Systolic hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. Stroke* 1998; 29: 1333-1340.
 15. Dahlöf B, Hansson L, Lindholm L, Schersten B, Wester PO. STOP-hypertension-preliminary communication from the pilot study of the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension. *J Hypertens* 1987; 5 (Supl): 607-610.
 16. Amery A, Brixko P, Clement D, De Shapdryer A, Fagard R, Forte J et al. Mortality and morbidity results from the European working party on high blood pressure in the elderly trial. *Lancet* 1985; 1: 1349-1354.
 17. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Bigerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect on nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non insulin dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 645-652.
 18. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 611-616.
 19. Hansson L, Lindholm LH, Ekbom T, Dahlöf B, Lanke J, Scherstén B et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751-1756.
 20. Hypertension-Stroke Cooperative Study Group. Effect of antihypertensive treatment on stroke recurrence. *JAMA* 1974; 229: 409-418.
 21. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 1992; 304: 405-412.
 22. Petrovitch H, Vogt TM, Berge KG. Isolated systolic hypertension: lowering the risk of stroke in older patients. *SHEP Cooperative Research Group. Geriatrics* 1992; 47: 30-32.
 23. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, for the systolic in the Hypertension Eldery Cooperative Research Group. Effect of diuretic based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1996; 276: 1886-1892.
 24. Sutton-Tyrrell K, Alcorn HG, Herzog H, Kelsey SF, Kuller LH. Morbidity, mortality, and antihypertensive treatment effects by extent of atherosclerosis in older adults with isolated systolic hypertension. *Stroke* 1995; 26: 1319-1324.
 25. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Birkenhager WH, Bulpitt CJ et al. Subgroup and per-protocol analysis of the randomized European Trial on Isolated Systolic Hypertension in the Elderly. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1681-1691.
 26. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, Scherstén B, Ekbom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338: 1281-1285.
 27. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhäger WH et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350: 757-764.
 28. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhäger WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. N Engl J Med* 1999; 340: 677-684.
 29. Mulrow C, Lau J, Cornell J, Brand M. Pharmacotherapy for hypertension in the elderly (Cochrane Review). The Cochrane Library 1999; 2: 1-25.
 30. Sanderson S. Hypertension in the elderly: pressure to treat? *Health Trends* 1996; 28: 117-121.
 31. Lievre MLA. Treatment of high blood pressure in patients aged over 60 years: lessons from randomized clinical trials. *Cardiology in the Elderly* 1995; 3: 217-222.
 32. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, Schron E, Ekbom T, Fagard R et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. *INDANA Group. Lancet* 1999; 353: 793-796.
 33. Gueyffier F, Boutitie F, Boissel JP, Pocok S, Cope J, Cutler J et al. Effect of antihypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men. A meta-analysis of individual patient data from randomized, controlled trials. The INDANA investigators. *Ann Intern Med* 1997; 126: 761-767.
 34. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA* 1998; 279: 1903-1907.
 35. Comité de Expertos de la OMS en Control de la Hipertensión. Control de la hipertensión. Ginebra: OMS, 1994.
 36. Dahlöf B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: a metaanalysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992; 5: 95-110.
 37. Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A. A reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: a meta-analysis of randomized double-blind studies. *JAMA* 1996; 275: 1507-1513.
 38. Levy D. Left ventricular hypertrophy: epidemiological insights from the Framingham Heart Study. *Drug* 1988; 35 (Supl 5): 1-5.
 39. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, for the SAVE investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-677.
 40. Levy D, Garrison RJ, Sagae DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561-1566.
 41. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rode RD, for the Collaborative Study Group. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic neph-

- ropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-1462.
42. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, De Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double blind treatment with a long acting calcium channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: intervention as a goal in hypertension treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356: 366-372.
43. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) Study. *Lancet* 2000; 356: 359-365.
44. García Ruiz AJ, García Ruiz I, Aranda Lara P, Montesinos AC. Estudios sobre los enfermos hipertensos en tratamiento en España durante el período 1990-1993. *Rev Esp Salud Pública* 1997; 71: 9-19.
45. Neaton JD, Grimm RH, Prineas RJ, Stamler J, Grandits GA, Elmer PJ et al. Treatment of mild hypertension study. *JAMA* 1993; 270: 713-724.
46. Kasiske BL, Kalil RS, Louis TA. Antihypertensive agents affect serum lipid levels. *Ann Intern Med* 1995; 122: 133-141.
47. Bronson DL, Halperin AK. Antihypertensive agents affect serum lipid levels. *ACP Journal Club* 1995; 123: 151.
48. Maugh TH. A new wave of antibiotic builds. *Science* 1981; 214: 1225-1228.
49. Silverman M, Lee PR. Pills, profits, and politics. Berkeley: University of California Press, 1974; 54-57.
50. Anónimo. Grupos terapéuticos y principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud durante 1999. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2000; 24: 73-76.
51. Reverte CD, Moreno JJ, Ferreira EM. Hipertensión arterial: actualización de su tratamiento. *Inf Ter Sist Nac Salud* 1998; 22: 81-94.
52. Pearce KA, Furberg CD, Psaty BM, Kirk J. Cost minimization and the number to treat uncomplicated hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11: 618-629.
53. Weir MR, Flack JM, Applegate WB. Tolerance, safety and quality of life and hypertensive therapy: the case for low dose diuretics. *Am J Med* 1996; 101 (Supl 3A): 83-92.
54. Baos V. La calidad en la prescripción de medicamentos. *Inf Ter Sist Nac Salud* 1999; 23: 45-54.
55. Staessen JA, Thijss L, Gasowski J, Cells H, Fagard RH. Treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: further evidence from the systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Am J Cardiol* 1998; 82 (9B): 20-22.