

Hipertensión arterial y capacidad intelectual

R. Ceballos Atienza^{**}, B. Gil Extremera, M. T. León Espinosa de los Monteros,
A. Maldonado Martín, J A. Soto Mas y J C. Martí Canales*, **

Unidad de Hipertensión y Lípidos. Servicio de Medicina Interna A. Hospital Clínico San Cecilio. Granada.
*Centro de Salud Puente Génave. Jaén. **Grupo de Hipertensión Arterial de la SamFyC

Datos epidemiológicos señalan que la prevalencia de demencia en España en la población mayor de 65 años puede alcanzar la tasa del 10%. La enfermedad de Alzheimer da cuenta de un mayor número, pero no es despreciable la que se asocia a hipertensión crónica.

Las alteraciones cerebrales secundarias a lesiones vasculares generales en los hipertensos, además de condicionar un deterioro intelectual, suponen un hándicap para la calidad de vida de los pacientes. En los últimos años se ha progresado en el control de los pacientes hipertensos y del resto de factores de riesgo y ello ha determinado un descenso en cuanto a las complicaciones cardiovasculares. Se presta más atención a los niveles de presión arterial sistólica y se conoce mejor la fisiopatología del envejecimiento vascular, lo cual contribuye a mejorar aún más el pronóstico cerebral de los hipertensos mayores.

Introducción

En 1894, Binswanger describió un cuadro clínico caracterizado por una demencia progresiva que relacionaba con una marcada atrofia de la sustancia blanca cerebral y agrandamiento de los ventrículos laterales. En 1902, Alzheimer atribuyó estos cambios de la sustancia blanca a una arteriosclerosis de los vasos perforantes, aunque no fue hasta 1962 cuando Olszewski propuso el término de encefalopatía arteriosclerótica subcortical o enfermedad de Binswanger. Con la aparición de las pruebas de neuroimagen en los años setenta se evidenció el hallazgo de lesiones en la sustancia blanca cerebral, acuñándose el término de leucoaraiosis por Hachinski en 1986, en cuya patogénesis interviene un mecanismo vascular estrechamente relacionado con la afección de pequeños vasos cerebrales. La hipertensión arterial (HTA) es el factor de riesgo más frecuente en los casos de enfermedad de Binswanger comprobados anatomo-patológicamente. El estudio del envejecimiento sobre el sistema cardiovascular adquiere paulatinamente una importancia cada vez mayor dado que las personas mayores de 65 años representan un grupo poblacional creciente. Los cambios fisiológicos relacionados con la edad en el sistema cardiovascular pueden ser irreversibles, creando una situación basal para otra enfermedad potencialmente tratable.

Manifestaciones cerebrales en la hipertensión

La mayoría de los autores refieren que los hipertensos de edad avanzada presentan un dete-

rior de la capacidad cognoscitiva que parece ser funcional y posiblemente reversible. Los hipertensos presentan más errores que los normotensos en los test de inteligencia con déficits neuropsicológicos al compararlos con diabéticos normotensos. En pacientes con HTA al normalizarse las cifras de presión arterial (PA) se consigue una mejora en la calidad de vida y se previene el deterioro mental. Por otra parte, el descenso de la PA no se traduce en disfunción cerebral. En adultos de edad media y en ancianos la HTA puede asociarse a una pérdida psicomotora y deterioro orgánico cerebral^{1, 2}. Aplicando el test de inteligencia WAIS (test de Barcelona y otros) en sujetos de 60 a 79 años se ha comprobado que la PA inicial no se relaciona con la inteligencia. De los datos obtenidos se deduce que unos sujetos desarrollan mecanismos adaptativos, otros no, a los cambios de PA, traduciéndose estos últimos en déficits cognoscitivos. Todo parece indicar que la alta incidencia de enfermedades cardiovasculares en personas de edad avanzada es la base del deterioro neurológico y no una consecuencia de la edad.

Las funciones cognoscitivas están alteradas en pacientes con HTA, especialmente cuando el nivel de educación es bajo, la edad es elevada y la HTA más grave. Estudios longitudinales han demostrado que una PA alta a la edad de 70 años se asocia con un riesgo aumentado de demencia (vascular o Alzheimer) 10 a 15 años después, pero la PA desciende espontáneamente cuando la demencia acontece. Se piensa que la HTA y la enfermedad de Alzheimer pueden tener una etiología común. Se ha demostrado que el tratamiento de la HTA desciende la inci-

dencia de ictus, pero son necesarios más estudios para poder afirmar si también desciende de forma significativa la incidencia de demencia. El rendimiento cognitivo del anciano en la población constituye un *continuum* entre la normalidad cognitiva y la demencia intensa. Conlleva, incluso en ancianos considerados normales, un leve declive de la memoria, secundaria o de fijación sobre todo, de rapidez perceptivo-motora y en general, de las habilidades constructivas y visoespaciales complejas propias de la inteligencia fluida. Estos descensos intelectivos fisiológicos son muy leves y sólo detectables con tests psicométricos y en ancianos mayores de 75-80 años. La alteración cognitiva o *cognitive impairment* del anciano hace referencia a la intelectiva con apariencia clínica, aunque no conllevan incapacidad funcional importante. Cuando progresas, el paciente sufre no sólo pérdida de memoria o dificultad intelectiva, sino fracaso en las actividades funcionales instrumentales o complejas y se inicia la demencia leve que puede generar desadaptación social o laboral, que constituye la clave definitoria de la demencia, estableciéndose su duración en un período de seis meses. Las diversas definiciones existentes sobre el deterioro cognitivo leve que no alcanza la demencia coinciden en que esta alteración sin demencia conlleva un trastorno clínicamente aparente de la memoria y de otras capacidades intelectivas o de la personalidad y conservación de la capacidad funcional³.

Demencias seniles

La demencia constituye un síndrome clínico encefálico de instauración lenta y de perfil evolutivo variable caracterizado, entre otras alteraciones, por pérdida de memoria, desorientación temporoespacial, afasia, agnosia y preservación de la conciencia en las fases iniciales, que interfieren, de forma significativa, en las actividades sociales u ocupacionales del individuo. Los procesos patológicos que determinan estas lesiones pueden ser variados e incluyen los factores genéticos (familiar de primer grado afectado, tener Apo E4 en el cromosoma 19, mutaciones del gen que codifica la proteína precursora del amiloide en el cromosoma 21 [codón 717] y de otros dos genes de los cromosomas 1 [preselina 2], 12 [formas familiares de comienzo tardío] y 14 en el locus 14q24.3 que codifica la preselina 1, etc.)^{4, 5}; la causa más frecuente es la arteriosclerosis y sus complicaciones embólicas o trombóticas; otras causas como la depresión están relacionadas con accidentes agudos embólicos o hemorrágicos o alteraciones vasculares, cardíacas o hematológicas. La mayor

longevidad de la población ha originado que en Europa el 10 % de la población mayor de 65 años presente algún signo de demencia, cifra que se duplica en los mayores de 80 años⁶. En España se sitúa en 79 años (73,4 para los varones y 80,5 para las mujeres, aunque éstas padecen más enfermedades crónicas que los varones, entre ellas HTA), mientras que en 1900 era sólo de 35. En 1991, el 14,1 % de la población española era mayor de 65 años y se estima que para el 2010 aumentará hasta el 16,5 % e incluso sobrepasará el 20 % para el 2020. El incremento de la población anciana trae consigo el de la patología degenerativa, destacando las que determinan demencia. Éste es un proceso insidioso que cursa con deterioro gradual e irreversible del individuo y acaba con la muerte en un plazo que oscila entre tres y diez años⁷. En general se admite que la prevalencia de la demencia moderada y/o grave es del 2 %-5 % y la leve del 5 %-10 % en mayores de 65 años. Resulta constante el hecho de que la prevalencia se dobla aproximadamente cada cinco años a partir de los 65. La variabilidad de la prevalencia de la demencia oscila entre el 4,8 % en Japón y 36 % en Gales. Para Bermejo en España (1991) la prevalencia es del 10,2 %⁸, distribuida en 1,5 % para la grave, 2,7 % moderada y 6 % de tipo leve. La enfermedad de Alzheimer, que constituye el tercer problema sanitario más grave de los países desarrollados cifrado en el estudio EURODEM europeo con criterios del DSM-III entre el 50 %-80 % de todas las demencias⁹, y la de tipo multiinfarto o vascular son, a partir de los 65 años, las causas más frecuentes, patologías que en España tienen una incidencia de 85,5/100.000 habitantes/año; en mayores de 85 años alcanza el 20 % (tabla 1). Actualmente se conceptúa como una enfermedad crónica cerebral de largo génesis y de origen multicausal en la que intervienen varios factores, los genéticos mencionados y ambientales¹¹. Entre las causas de demencia, además de los procesos neurodegenerativos (enfermedad de Alzheimer, Pick, Parkinson, etc.), de los

TABLA 1
Distribución geográfica de demencias
en España en 1998¹⁰

Total de demencias: 439.599 españoles
Tipo Alzheimer (64%): 236.929 casos
(70% mujeres)
Distribución por comunidades autónomas:
Cataluña: 38.256
Andalucía: 34.729
Madrid: 25.638
Comunidad Valenciana: 22.539
Castilla y León: 21.951
Galicia: 20.880

cuerpos de Lewy y las potencialmente reversibles (fármacos, neoplasias, hidrocefalia, alteraciones tiroideas, déficit de vitamina B₁₂, postmenopausia, etc.), ocupan un lugar importante las de origen vascular (HTA, arteriosclerosis, etc.). Esta modalidad de demencia, arteriopática o multiinfarto, ocupa el segundo lugar en frecuencia (11%) y está originada por los efectos deletéreos sobre los vasos cerebrales de la hipertensión crónica acompañada o no de ateromatosis vascular o más recientemente¹² diabetes en mujeres de edad avanzada, quienes muestran una mayor velocidad de deterioro cognitivo, entre un 57% y un 114% más de riesgo; afectando a vasos grandes o pequeños, y de especial importancia la afectación de los pequeños, en el origen de la demencia vascular¹³. Las lesiones de éstos más características, por orden de frecuencia, son los infartos lacunares subcorticales (estado lacunar), la desmielinización isquémica de la sustancia blanca (producida por la lipohialinosis arterial posthipertensiva y la disminución de la perfusión sanguínea por el descenso de PA) y los microinfartos o microembolias corticales, lesiones cerebrovasculares silentes^{3, 14}. El infarto lacunar es el subtipo que más se relaciona con la HTA (72%-97% de los casos según las series). Estos cambios lipohialinóticos hipertensivos son la causa más frecuente de oclusión de pequeños vasos y posterior infarto. Así, la HTA es, a la vez, un factor de riesgo de la arteriosclerosis y etiológico de la lipohialinosis en los infartos lacunares, los cuales suelen manifestarse como un déficit neurológico focal que mejora de forma progresiva en pocas semanas o meses¹⁵. Recientemente se ha demostrado la causalidad entre la depresión y las enfermedades cardiovasculares, estableciéndose que el índice de mortalidad entre estos pacientes era del 11,9% durante los tres meses frente al 5,6% en un grupo de sujetos no depresivos que sirvió de control y así se ha demostrado que la depresión mayor constituye un factor de riesgo independiente para un mal pronóstico¹⁶.

Manifestaciones vasculares en el hipertenso anciano

Con el envejecimiento disminuye la distensibilidad de la aorta y aumentan tanto la PA sistólica (PAS) como la presión de pulso¹⁷, aumenta la resistencia al flujo sanguíneo pulsátil y el flujo medio, participando en una vasodilatación periférica menor. La ateromatosis en las arterias cerebrales origina una disminución de la adaptabilidad de estos vasos musculares, con la consiguiente pérdida de la capacidad vasodilatadora frente a las necesidades de oxígeno, lo

que determina una reducción de la reserva vascular cerebral¹⁶. La HTA es una de las enfermedades crónicas de mayor incidencia y su frecuencia aumenta con la edad, constituyendo el factor de riesgo cardiovascular (FRCV) más prevalente y con personalidad propia en el anciano con frecuencia asociado a tabaquismo, diabetes e hipercolesterolemia¹⁸. Se estima que el 15%-20% de los mayores presentan HTA como único FRCV. La importancia de la HTA radica en su potencialidad para provocar daño vascular. Constituye la primera causa de muerte y la segunda de deterioro funcional. La forma esencial es la forma más frecuente de presentación y uno de los principales FRCV de cardiopatía isquémica y accidentes cerebrovasculares e insuficiencia cardíaca¹⁹. Según la *National Stroke Association*, la HTA multiplica por seis el riesgo de padecer un accidente cerebrovascular, estimando que el 50% de los infartos isquémicos y el 48% de las hemorragias cerebrales se producen en pacientes hipertensos³. Los resultados del estudio *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT) sugieren que la elevación de la PAS es el principal predictor de daño cerebrovascular. Los últimos estudios epidemiológicos indican que aproximadamente el 30% de los hipertensos desconoce que lo es, sólo el 50% sigue el tratamiento y únicamente un 25% de los tratados mantiene sus cifras de PA dentro de los límites considerados normales. En el sexto informe del *Joint National Committee* (JNC-VI) figura como factor de riesgo principal ser mayor de 60 años²⁰. La reciente guía de la Organización Mundial de la Salud y la Sociedad Internacional de Hipertensión (OMS-SIH)²¹ estratifica el riesgo de los pacientes hipertensos en función de numerosos FRCV, la edad, para mayores de 55 años para los varones y de 65 para las mujeres. La población hipertensa geriátrica es un grupo de riesgo, ya que ésta va aumentando, de forma que para cualquier valor de PA, reducciones equivalentes tienen mayor beneficio en el anciano que en la edad media, de ahí los mejores resultados obtenidos con la terapéutica^{22, 23}.

Los pacientes que presentan una reducción nocturna de la PAS igual o superior al 20% de la diurna (denominados *extreme dippers*) muestran mayor lesión cerebrovascular silente, tanto lacunares como leuкоaclerosis, que el resto de pacientes hipertensos²⁴. Por el contrario, los hipertensos sin descenso tensional nocturno (*non dippers*) también presentan una mayor incidencia de lesión vascular cerebral que aquellos con un descenso entre el 10%-20% (*dippers*), confeccionando una relación entre la incidencia de lesiones cerebrovasculares silentes y el perfil circadiano. Una caída nocturna muy marcada de la PA puede provocar una dismi-

nución de la perfusión cerebral, favoreciendo la isquemia.

Tratamiento antihipertensivo en el anciano

La hipertensión sistólica aislada (HSA) definida por la OMS-SIH²¹ con cifras de PAS ≥ 140 y PAD < 90 mmHg se encuentra entre el 10%–30%, representando el 57% de todos los casos de HTA, según el estudio Framingham²⁵. El anciano hipertenso duplica la mortalidad global y llega a triplicar la morbitmortalidad cardiovascular con relación al normotenso⁶. Esta forma representa el 8% de los sujetos entre los 60 y 80 años y hasta un 25% en mayores de 80 años²⁶. Un interesante trabajo⁵ presenta dos modelos con pronóstico cardiovascular diferente en pacientes ancianos con HSA determinado con monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA), en función que ésta es la presente de forma sostenida o intermitente. Pacientes de 65 años con HSA seguidos durante un período de 24 a 44 meses presentaban aterosclerosis, hipertrofia ventricular izquierda y signos electrocardiográficos de isquemia con una frecuencia superior entre quienes mantenían de forma sostenida las cifras sistólicas²⁷.

Se sabe que la HTA es el factor de riesgo más importante en la demencia vascular, especialmente la presión arterial sistólica, que ha demostrado ser mejor predictor que la diastólica²⁸. En el *Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) Study*²⁹, con 4.736 hipertensos mayores de 60 años, ha puesto de manifiesto una reducción significativa en la incidencia de ictus (37%), coronariopatía (25%) e infarto de miocardio (33%) en aquellos pacientes en tratamiento antihipertensivo con clortalidona y/o atenolol. El tratamiento de 33 ancianos con HSA durante cinco años previene la aparición de un episodio de ictus o dos complicaciones cardiovasculares graves. En este mismo estudio se ha rechazado el supuesto efecto J (descenso de la mortalidad asociada a la distribución de la PA con aumento de la mortalidad en pacientes con cardiopatía isquémica cuando la PA diastólica [PAD] baja de 85 mmHg) para la población anciana, ya que no se evidenció un aumento del riesgo aun cuando la PA media descendió de 171/77 a 144/68 mmHg con el tratamiento y el 61% de los individuos tenían signos electrocardiográficos basales de cardiopatía isquémica. Respecto a este punto, el *Hypertension Optimal Treatment Study (HOT)*³⁰, con felodipino sobre más de 18.000 pacientes, prácticamente ha confirmado los hallazgos del estudio SHEP y descarta este supuesto efecto J no detectando diferencias significativas en el

riesgo de enfermedad cardiovascular entre grupos con objetivos adyacentes de PAD (< 90 , 85 y 80 mmHg, respectivamente). Los antagonistas del calcio son utilizados para mejorar la función cognitiva en la enfermedad de Alzheimer³¹ y en demencias de tipo vascular³². El estudio STONE (*Shanghai Trial of Nifedipine in the Elderly*)³³ es el primer estudio de intervención controlado con placebo que evalúa los efectos de los nuevos antihipertensivos sobre la morbitmortalidad cardiovascular en hipertensos. Sus resultados demuestran que nifedipino, utilizado correctamente³⁴, reduce el riesgo de accidentes cardiovasculares en hipertensos ancianos con mayor eficacia que utilizando diuréticos y betabloqueantes. Se incluyeron 1.797 pacientes entre 60 a 79 años y un seguimiento de 30 meses. El riesgo relativo al considerar el conjunto de complicaciones cardiovasculares se redujo un 59% en el grupo tratado con el calcioantagonista, siendo significativa para la reducción del ictus y arritmias graves. Un estudio nacional con nifedipino OROS (*oral release osmotic system*) frente a amlodipino ha demostrado que el sistema terapéutico gastrointestinal (GITS), como también se conoce al primer calcioantagonista, mejora todos los parámetros de calidad de vida, excepto en los síntomas de afectación de la esfera sexual, posiblemente debido a diferencias en el sistema de liberación, y el grupo tratado con amlodipino experimentó una mejoría significativa de la función cognitiva autovascularizada, de la agudeza mental y del aislamiento/desorientación³⁵. Por otro lado, en diabéticos mayores de 60 años con HSA, nitrendipino produce reducción de la mortalidad total en un 55%, por enfermedad cardiovascular en un 76%, episodios cardiovasculares combinados en un 69%, ictus fatales y no fatales en un 73% y todos los episodios cardíacos combinados en un 63%³⁶.

El *European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly (EWPH)*³⁷ en 840 hipertensos mayores de 60 años constituyó el primer diseño para valorar si el tratamiento activo de los pacientes con HSA se asociaba a un descenso en las complicaciones cardiovasculares, el trabajo de Coop³⁸ en mayores de 60 años, el *Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension)*³⁹ con más de 1.600 hipertensos entre 70 a 84 años con hidroclorotiazida y amiloride, betabloqueantes (atenolol, metoprolol o pindolol) o placebo y el británico *Medical Research Council (MRC-2)*⁴⁰ en 4.396 hipertensos entre 65 y 74 años utilizando hidroclorotiazida y amiloride, atenolol o placebo, demostraron un descenso significativo en la incidencia de complicaciones cardíacas y cerebrovasculares, en torno a un 40% y menor en cardiopatía isquémica. El beneficio obtenido

era evidente entre los 60 y 80 años: el tratamiento de sólo 14 hipertensos ancianos durante cinco años permitiría prevenir un ictus o una muerte. El *Hypertension Detection and Follow-up Program* (HDFP)⁴¹ realizado en Boston en 3.657 mayores de 65 años durante diez años de seguimiento demostró que la elevación de la PAS es un buen predictor de la mortalidad global y cardiovascular; por cada mmHg que aumenta la PAS la mortalidad se incrementa un 1 %. En el reciente estudio británico CIBIS-II (*Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study*) todos los pacientes que recibían terapia diurética o inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) presentaron menos muertes debidas a problemas cardiovasculares comparados al grupo placebo; sin embargo, el índice de ictus fue más elevado en el tratado con bisoprolol respecto al placebo⁴². Son evidentes los beneficios del tratamiento antihipertensivo en mayores de 60 años sobre la aparición de infarto cerebral, enfermedad coronaria, cardiovascular, insuficiencia cardíaca y mortalidad general¹⁸. La SH defendía que los efectos favorables del tratamiento eran inherentes al descenso de la PA, que se podía conseguir con diversos fármacos⁴³. En este sentido, un metaanálisis realizado por Gueyffier⁴⁴, el INDIANA (*Individual Data Analysis of Antihypertensive intervention trials*), con más de 6.700 pacientes, demostró una disminución en la recurrencia del accidente cerebrovascular en el grupo de pacientes con tratamiento activo frente al grupo control.

En nuestro país el reciente estudio PHISA⁴⁵ ha determinado que sólo el 27 % de los pacientes mayores de 64 años con HSA presenta valores de normotensión, con mayor prevalencia en el sexo femenino. El estudio CONTROL-PRES-95⁴⁶, en 7.032 hipertensos de una edad media de 63 años, mostraba que sólo el 13 % tenían un control óptimo de la PA ($< 140/90$ mmHg) y un 18 % subóptimo ($< 160/90$ mmHg), similar al de otros países europeos. Peor control presenta la PAS, con un 16 % frente a un 40 % para la PAD, disminuyendo el mismo con la edad, inversamente a la PAD. El estudio CONTROL-PRES-98⁴⁷ muestra un incremento del control estricto de la PA del 16,3 % (PA $< 140/90$ mmHg), llegando al 30,1 % si se incluían como controlados los pacientes con cifras de PA $\leq 140/90$ mmHg, tratados la mayoría de los pacientes en régimen de monoterapia y a pesar del insuficiente grado de control, el médico español tiende a adoptar una actitud conservadora. La tasa de control ha mejorado en los últimos tres años al mismo ritmo que en el resto de los países europeos. En el Estudio Cooperativo Español de Hipertensión Arterial en el Anciano (ECEHA)⁴⁸, con criterios del JNC-V, donde se estudiaron 6.658 pacientes con una edad me-

dia de 77,5 años, un 18,5 % de los hipertensos geriátricos conocidos se encontraban tratados y controlados, empeorando las cifras en el grupo de edad más avanzado. La tasa de prevalencia fue del 70,9 %, con un claro predominio de la HSA.

Prevención de la demencia senil en el paciente hipertenso

En 1997, el estudio Rotterdam⁴³ mostraba que la aterosclerosis se asocia al desarrollo no sólo de la demencia vascular, sino también a la enfermedad de Alzheimer, donde la evaluación del *Mini Mental State Examination* (MMSE) aumentaba de forma significativa con el descenso de la PAS en el grupo tratado con una prevalencia de lesiones cerebrovasculares silente que forman parte del proceso involutivo como leucoaraiosis y que era del 27 %, a diferencia del estudio ARIC con un 85 % o del 87 % en el *Cardiovascular Health Study*. La prevalencia de estas lesiones silentes radica en el aumento de un accidente cerebrovascular y deterioro de la función cognitiva.

El SHEP²⁹ no ha confirmado, sin embargo, la hipótesis de que el tratamiento con clortalidona protegería frente al deterioro cognitivo, reduciendo de este modo la incidencia de demencia transcurridos 4,5 años, sólo con el descenso de las cifras de PA, como señalaba el estudio de Hofman⁴⁹ y anteriormente Skoog⁵⁰. En dos estudios multicéntricos⁵¹, nimodipino frente a placebo, en las demencias vascular y degenerativa, mejoraba significativamente la puntuación del MMSE. El estudio ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*)⁵² realizado en 1.920 individuos (49 % hipertensos) de 55 a 72 años, la lesión de la sustancia blanca era del 85 %, mientras que en el *Cardiovascular Health Study*⁵³ efectuado en 3.301 pacientes mayores de 65 años (44 % hipertensos) era del 87 % y en todos los estudios se ha demostrado una asociación de las cifras de PA con la presencia y gravedad de las lesiones, independientemente que la presencia y que la leucoaraiosis aumente con la edad, formando parte del proceso involutivo. Recientemente se ha observado que la prevalencia de leucoaraiosis en hipertensos asintomáticos, de edades comprendidas entre los 50 y 60 años, es aproximadamente de un 36 %³.

El Estudio Syst-Eur⁵⁴ analiza en un subgrupo la influencia de nitrendipino sobre la demencia vascular en HSA en pacientes mayores de 60 años durante una media de dos años de seguimiento tratados con nitrendipino (10-40 mg/día) administrado de forma aleatoria frente a placebo; concluye indicando que esta dihidropiridina de acción intermedia, con menor estimulación adrenérgica, previene la incidencia

de demencia en un 50 %, de 7,7 a 3,8 casos por cada 1.000 pacientes y año y reduce la morbilidad cerebrovascular y cardíaca de manera significativa, confirmando los hallazgos del estudio SHEP²⁸, hecho que ha tenido suficiente impacto para poner fin al criterio restrictivo del JNC-V respecto a este grupo terapéutico. Incluso este potencial de prevención de la demencia se encuentra infraestimado dada la baja tasa de incidencia (7,7/1.000 pacientes/año) frente a otros estudios europeos como el Eurodem, donde está cifrada en 10 por cada 1.000 pacientes y año⁵⁵. Recientemente se han alzado voces en contra de esta metodología empleada por los autores del Estudio Syst-Eur, ya que consideran que fue finalizado prematuramente, dudan del análisis estadístico y de las diferencias de casos de demencia entre el grupo placebo y el activo¹³ que no han tardado en ser rápida y razonadamente contestadas⁵⁶. Los pacientes debían presentar para su inclusión cifras sistólicas entre 160 y 219 mmHg y diastólica inferior a 95 mmHg y, por supuesto, no padecer demencia. Se utilizó el MMSE, que con una puntuación igual o inferior a 23 indica la presencia de demencia. Y posteriormente se realizaba una tomografía axial computarizada (TAC) o se aplicaba la escala de Hachinski para confirmar si era vascular o degenerativa. Al concluir el seguimiento, las diferencias de las PA del grupo tratado frente al placebo fueron de 8,3 mmHg para la PAS y 3,8 mmHg para la PAD. La puntuación media del MMSE era de 29 en ambos grupos, descendiendo en el grupo placebo cuando disminuían la PAS o PAD, mientras en el grupo con tratamiento la puntuación permanecía sin cambios o no eran significativos. Con respecto a las causas no cardiovasculares de muerte, no hubo diferencias significativas con el grupo placebo; destaca el hecho de que la incidencia de procesos cancerosos tampoco se vio afectada por el uso de nitrendipino⁵⁷, confirmado en otro trabajo reciente⁵⁸ y en neoplasias concretas como la de próstata, de elevada incidencia y prevalencia, como lo demuestra el hecho de que constituye la segunda causa de muerte por cáncer en EEUU.⁵⁹ Dos hipótesis intentan dar explicación a estos resultados. Una viene dada por la neuroprotección específica que proporcionan los calcioantagonistas, ya que el envejecimiento cerebral provoca la pérdida para regular el calcio intracelular que desemboca en la muerte neuronal. En la enfermedad de Alzheimer la sustancia beta-amiloide aumenta la concentración libre intraneuronal de calcio, aumentando la sensibilidad a la acción de neurotoxinas, como sustancias proinflamatorias y prooxidantes. Por otro lado, se contempla la hipótesis de una posible acción sobre el sistema nervioso central (SNC) de ni-

trendipino debido a que el fármaco atraviesa la barrera hematoencefálica y disminuye el *turnover* de los neurotransmisores del tipo monoaminas, muchos de ellos disminuidos en las demencias degenerativas.

Tratamiento antihipertensivo en la patología cerebrovascular

El objetivo primordial debe ser la neuroprotección de los pacientes ancianos, entendiendo como tal la intervención terapéutica dirigida a suprimir, disminuir o enlentecer el efecto perjudicial de un elemento patógeno, genético o ambiental; por tanto, conseguir un curso más benigno de la enfermedad. En definitiva, no sólo mejorar la calidad de vida y los síntomas, sino conseguir una evolución más benigna de la enfermedad. Todo ello indicaría, a su vez, que un tratamiento antihipertensivo eficaz podría prevenir la aparición de deterioro cognitivo y de demencia vascular. Si bien el tratamiento antihipertensivo es fundamental para la reducción del riesgo de presentar un episodio cerebrovascular, es preciso diseñar una estrategia terapéutica que permita una reducción lenta y gradual de la PA y que mantenga un flujo sanguíneo cerebral constante, evitando hipotensiones bruscas sobre todo en pacientes de edad avanzada y con patología aterosclerótica cerebral grave asociada, en los que una reducción de la PA puede provocar una disminución del flujo sanguíneo cerebral.

Por tanto se debe tratar de disminuir la arteriosclerosis para retrasar el proceso de formación de la placa de ateroma e incluso regresar las placas ya formadas, potenciando el crecimiento celular y el remodelado vascular. Dado que la presencia de otros factores de riesgo vascular incrementa el de arteriosclerosis, deberá tenerse en cuenta el efecto de los fármacos utilizados para el tratamiento de la HTA sobre el perfil lipídico, metabolismo de los hidratos de carbono o resistencia a la insulina.

Hachinski¹⁴ ha indicado recientemente la marcada relación entre la enfermedad de Alzheimer y los FRCV, fundamentalmente HTA; dado que el único tratamiento de este tipo de demencia es sintomático o paliativo, el primer paso para retrasar la misma consistiría en la prevención y tratamiento de los FRCV entre tres y seis meses, como indican los informes JNC-VI, SIH, BHS, OMS, etc. En esta línea se ha diseñado el Proyecto ESBERG⁶⁰ como iniciativa educacional que pretende tener implicaciones futuras en la investigación y tratamiento farmacológico, asegurando que el riesgo de enfermedad cardiovascular y muerte puede reducirse sensiblemente con el adecuado control del componen-

TABLA 2
Estudios actualmente en desarrollo

ESTUDIO	NUM. PACIENTES	FÁRMACOS EMPLEADOS
<i>Second Swedish Trial on Old Patients with Hypertension (Stop II-Hypertension)</i>	6.800	CA frente a BB y DR
<i>Study of Cognition and Prognosis in Elderly Patients with Hypertension (SCOPE)</i>	4.000	ARA-II frente a DR DR/BB frente a verapamilo-COER
<i>CONVINCE⁶⁴</i>		CA frente a DR
<i>Systolic Hypertension in the Elderly (SHELL)</i>	4.800	IECA frente a DR retard
<i>The Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET)⁶⁵</i>	2.100	
<i>Perindipril protection against recurrent stroke study (PROGRESS)⁶⁶</i>	6.000	IECA frente a placebo
<i>Syst-China, Syst-Eur⁶⁷</i>		

CA: calcioantagonistas; BB: betabloqueantes; DR: diuréticos; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

te sistólico tensional. El objetivo terapéutico en este grupo de edad debe ser el mismo que para los jóvenes²⁰, si es posible, inferior a 140/90 mmHg, aunque un objetivo intermedio de PAS inferior a 160 mmHg puede constituir una necesidad en pacientes con HSA elevada. El tratamiento antihipertensivo en personas ancianas, y en la población en general, debe comenzarse con modificaciones en los hábitos higiénico-dietéticos. Varios estudios demostraron que los mayores responden favorablemente a una disminución en la ingesta de sal y la reducción de peso; más aún, si disminuye la ingesta de alcohol y aumenta la actividad física y la ingesta de potasio y calcio⁶¹. El tratamiento farmacológico se prescribe cuando el anterior no consigue reducir las cifras tensionales. Tanto el JNC-VI²⁰ como la OMS-SIH²¹ recomiendan iniciarla con la mitad de la utilizada en los jóvenes, y sugiere que sea con diuréticos tiacídicos o betabloqueantes combinados con éstos, fundamentalmente por la reducción demostrada tanto en la mortalidad como morbilidad en sujetos ancianos, mostrándose los primeros (hidroclorotiazida con amiloride) incluso superiores a atenolol²⁸. Nitrendipino demostró una reducción del 42 % en el infarto cerebral fatal y no fatal durante un intervalo promedio de dos años⁵⁴, disminuyendo de forma significativa la mortalidad de todas las enfermedades cardiovasculares y describiendo una tendencia favorable, aunque no significativa de las complicaciones coronarias e insuficiencia coronaria. Otros calcioantagonistas como nimodipino no han mostrado suficientes evidencias para reducir la incidencia de demencia⁶². Los bloqueantes adrenérgicos periféricos, alfabloqueantes y diuréticos han de utilizarse con precaución en los pacientes ancianos. Los diuréticos e IECA pueden ver disminuido su efecto antihipertensivo por el ácido acetilsalicílico, un antiagregante plaquetario utilizado en la prevención secundaria del acci-

dente cerebrovascular. En la tabla 2 se resumen los principales estudios de intervención que se desarrollan actualmente.

Conclusiones

La lesión cerebrovascular secundaria a HTA contribuye al deterioro cognitivo a largo plazo, lo cual supone una reducción de la calidad de vida de los pacientes, así como un factor predictor de demencia y mayor mortalidad. Las acciones dirigidas a prevenir dicho deterioro deben instaurarse precozmente, antes del desarrollo de una demencia establecida. La epidemiología como los estudios recientes han reforzado la importancia de la PAS como FRCV, así como los beneficios terapéuticos intervencionistas sobre la HSA en los ancianos. Diuréticos, betabloqueantes, IECA y calcioantagonistas (nitrendipino), como señala el estudio Syst-Eur⁶³, ofrecen beneficios en la prevención primaria de complicaciones cardíacas y cerebrovasculares, así como sobre la calidad de vida de estos pacientes.

Gracias al mejor control de los FRCV, a la aparición de nuevos fármacos antihipertensivos y especialmente al mejor seguimiento del tratamiento por parte de los pacientes hipertensos, el riesgo de las complicaciones cerebrovasculares atribuibles a la HTA se ha reducido en un 40 %, y el índice de mortalidad por accidente cerebrovascular en casi un 60 %. Posiblemente las nuevas moléculas que están en fase de desarrollo, especialmente omapatrilato y eplerenona, vengan a abrir una nueva puerta de esperanza en la neuroprotección para los hipertensos ancianos.

Bibliografía

1. Birren JE, Butler RN, Greenhouse SW, Sokoloff L, Yarrow MR, Birren JE, et al. Cerebrovascular disease in hyperten-

sion. En: Yarrow, eds. Washington DC: Government Printing Office, PHS Publ. núm. 986, 1963; 283.

2. Spieth W. Hypertension and age. *J Gerontol* 1964; 19:27.
3. Sierra C, De la Sierra A. Hipertensión arterial: factor de riesgo cardiovascular. *Hipertensión* 1999; 16:52-61.
4. Ceballos-Atienza R, Gil-Extremera B. Nuevas aportaciones a los ritmos circadianos y su influencia sobre la hipertensión arterial. *Hipertensión* 1999; 16:1-3.
5. Traub YM. Ambulatory systolic blood pressure patterns in elderly hypertensive. *J Hum Hypertens* 1998; 12:547-549.
6. Gil-Extremera B. Isolated Systolic Hypertension. *Hypertension letter* 1999; 33.
7. Bermejo FP. La enfermedad de Alzheimer 1998. *MTA-Med Interna* 1998; 16:441-485.
8. Bermejo FP, Alom J, Peña-Casanova J. Registro multicéntrico de casos incidentes de demencia. Un estudio del grupo de demencias de la Sociedad Española de Neurología. *Neurología* 1994; 9:401-406.
9. Rocca WA, Hofman A, Brayne C. Frequency and distribution of Alzheimer's disease in Europe: a collaborative study of 1980-1990 prevalence findings. *Ann Neurol* 1991; 30:381-390.
10. Anónimo. Deteción precoz de la enfermedad de Alzheimer. *Sistole* 1998; 215:44-54.
11. Van Duijn CM. Epidemiology of the dementias: recent developments and new approaches. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60:478-488.
12. Gregg EW. Women dementias with diabetes as risk factor associated. *Arch Int Med* 2000; 160:141-180.
13. Clarke CE. Does the treatment of isolated systolic hypertension prevent dementia? *J Hum Hypertens* 1999; 13:357-358.
14. Seux ML, Thijs L, Forette F, Staessen JA, Birkenhäger UH, Bulpitt CJ, et al. Correlates of cognitive status of old patients with isolated systolic hypertension: the Syst-Eur Vascular Dementia Project. *J Hypertens* 1998; 16:963-969.
15. Martínez-Vila E, Irimia P. Hipertensión arterial y enfermedad cerebrovascular. En: Díez J, Coca A, eds. *Enfermedad vascular e hipertensión arterial*. Madrid: Harcourt Brace, 1997; 231-244.
16. Bermejo F. ¿Es un paciente frecuente? Concepto, epidemiología (descriptiva y analítica) y un significado socioeconómico. *Salud Rural* 1999; 16:89-102.
17. Ceballos-Atienza R, Gil-Extremera B, Maldonado A, Ocete MI, Pérez MR, Soto JA. Perfil de presión arterial diurno en pacientes con depresión mayor. *Hipertensión* 2000; 17: 140 (abstract).
18. Fernández M, Avilés J, Gil-Extremera B, Maldonado Martín A. Hipertensión como factor de riesgo en la población anciana. *Hipertensión* 1998; 15:332-333.
19. Astid E, Fletcher, Christopher J, Bulpitt CJ. Epidemiological aspects of cardiovascular disease in the elderly. *J Hypertens* 1992; 10 (suppl 2):51-58.
20. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Int Med* 1997; 157:2.413-2.446.
21. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension. Guidelines for the Management of Hypertension: Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999; 17: 151-183.
22. National High Blood Pressure Education Program Working Group. National High Blood Pressure Education Program working group report on hypertension in the elderly. *Hypertension* 1994; 23:275-285.
23. Gil-Extremera B, Avilés Puertas J, Maldonado Martín A, Fernández Soriano M. Factores de riesgo en ancianos. Estudio de 143 pacientes. *An Med Intern (Mad)* 1997; 14:495-499.
24. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Imai M, Matsuo M, Shimada K. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertension* 1996; 27:130-135.
25. Kannel WB, Coab J. Framingham Study: Risk Factors in the Cohort Aged 65 and Older. En: Lewis B, Mancini M, Farina E, eds. *Prevention of coronary heart disease in the elderly*. London: Current Medical Literature, 1991; 3-18.
26. Staessen J, Amery A, Fagard R. Isolated systolic hypertension in the elderly. *J Hypertens* 1990; 8:393-405.
27. Traub YM, Blondheim DS. Do ambulatory blood pressure patterns of isolated systolic hypertension predict atherosclerotic complications? *Am J Hypertens* 1997; 10:1.314-1.316.
28. Kannel WB, D'Agostino RB, Silbershatz H. Blood pressure and cardiovascular morbidity and mortality rates in the elderly. *Am Heart J* 1997; 134:758-763.
29. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265:3.255-3.264.
30. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Menard J, et al for the HOT Study Group. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351:1.755-1.762.
31. Parnetti L. Clinical pharmacokinetics of drugs for Alzheimer's disease. *Clin Pharmacol* 1995; 29:110-129.
32. Fritze J, Waldn J. Clinical findings with nimodipine in dementia: test of the calcium hypothesis. *J Neural Transm* 1995; 46:439-453.
33. Gong L, Zhang W, Zhu Y, Zhu J, Kong D, Page V, et al. Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens* 1996; 14:1.237-1.245.
34. Ceballos-Atienza R, Gil-Extremera B. Nifedipino sublingual o el erróneo proceder terapéutico en las crisis hipertensivas. *Hipertensión* 1998; 15:308-315.
35. Testa MA, Turner RR, Simonson DC, Krafcik MB, Calvo C, Luque-Otero M, en representación del Grupo de Estudio Nifedipino OROS. Ib *J Hypertens* (ed. esp.) 1999; 4:229-238.
36. Tuomilehto J, Rastnyte D, Birkenhäger WH. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 1999; 340:677-684.
37. Fletcher AE, on behalf of BWPHE. Adverse treatment effects in the trial of The European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly. *Am J Med* 1991; 90 (suppl 3A): 42-44.
38. Coope J. Hypertension in the elderly. *J Hypertens* 1987; 5 (suppl 3):69-72.
39. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338:1.281-1.285.
40. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *Br Med J* 1992; 303:405-412.
41. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five-years findings of the Hypertension Detection and Follow-up Program: mortality by race sex and blood pressure level: a further analysis. *J Community Health* 1984; 9:314-327.
42. Dargie H, Krumholz HM. Los betabloqueantes reducen el riesgo de mortalidad tras insuficiencia cardíaca leve. *Lancet* (ed. esp.) 1999; 353:9-13.
43. The Guidelines 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.
44. Gueyffier F, Boissel JP, Boutitie F. Effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke. *Stroke* 1997; 28:2.562-2.577.
45. Aguirreabala JR, Lozano JV, Molina R, Onrubias C, Pepi JM, Rodríguez G, et al. Prevalencia de la hipertensión sistólica aislada en la población española mayor de 64 años: Estudio PHISA (prevalencia de la hipertensión sistólica aislada). *Hipertensión* 1999; 3:1-2.
46. Coca A. Control de la hipertensión en España. Resultados del estudio CONTROLPRES-95. *Hipertensión* 1995; 12:26-34.

47. Coca A. Evolución del control de la hipertensión arterial en España. Resultados del Estudio CONTROLPRES-98. *Hipertensión* 1998; 15:298-307.

48. ECCH-1. Estudio Cooperativo Español de Hipertensión Arterial en el Anciano. Primera fase: prevalencia y características de la hipertensión arterial del anciano en España. Sociedad Española de Geriatría y Gerontología. Liga Española para la Lucha contra la HTA. Sociedad Española de Cardiología. SEMFyC. Pharma Consult Services, SA. Barcelona: Edipharma, 1996; 19-104.

49. Hofman A, Ott A, Breteler MMB. Atherosclerosis, apolipoprotein E and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet* 1997; 349:351-354.

50. Skoog I. 15-years longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; 347:1.141-1.145.

51. Morich FJ, Bieber F, Lewis JM. Nimodipine in the treatment of probable Alzheimer's disease: results of two multicentre trials. *Clin Drug Invest* 1996; 11:185-195.

52. Crouse JR, Golbourn U, Evans G, Pinsky J, Sharrett AR, Sorlie P, et al. Risk factors and segment-specific carotid arterial enlargement in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Cohort. *Stroke* 1996; 27:2.069-2.075.

53. Longstreth WT, Manolio TA, Arnold A. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people: The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996; 27:1.274-1.282.

54. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhäger WH, Babarskiene MR, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352:1.347-1.351.

55. Launer JL. Overview of incidence studies of dementia conducted in Europe. *Neuroepidemiology* 1992; 11 (suppl 1):2-13.

56. Staessen JA, Forette F, Thijs L, Gasowski J, Seux ML. Author's reply. Letter to the editor. *J Hum Hypertens* 1999; 13:419-420.

57. 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. *Lancet* 1997; 350:757-764.

58. Rosenberg L, Rao S, Palmer JR, Strom BL, Stolley PD, Zuber AG, et al. Calcium channel blockers and the risk of cancer. *JAMA* 1998; 279:1.000-1.004.

59. Vecina RM, Lesko SM, Rosenberg L, Shapiro S. Consumo de bloqueantes de los canales del calcio y riesgo de cáncer de próstata. *Am J Hypertens* (ed. esp.) 1999; 1:205-210.

60. Romero F. Bases genéticas y estudios clínicos, ejes de la XVII Reunión de la Sociedad Internacional de Hipertensión. *Presión Arterial* 1998; 1:29-33.

61. Martell N. Tratamiento no farmacológico de la hipertensión sistólica aislada en el anciano. En: *Hipertensión sistólica aislada en el anciano*. Madrid: Ed. G-ENAR, SA, 1997; 93-105.

62. Qizilbash N, Arrieta JL, Birks J. Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 1. Oxford: Update Software, 1999.

63. Staessen JA, Thijs L, Fagard RH, Birkenhäger WH, Arabidze G, Babeamu S, et al. Calcium channel Blockade and cardiovascular prognosis in the European Trial on Isolated Systolic Hypertension. *Hypertension* 1998; 32:410-416.

64. Ruilope LM, Gil-Extremera B, Altuna R, Gay P, Díez A, Gómez S, et al, en nombre del Grupo Español de Investigadores CONVINCE. Características de los primeros 574 pacientes incluidos en España en el Estudio CONVINCE Hipertensión 1999; 16:149 (abstract).

65. Bulpitt CJ, Connor M, Fletcher AE. Angiotensin converting enzyme inhibitors and renal function in the very elderly hypertensive (pilot trial results from the Hypertension in the Very Elderly Trial [HYVET]). *J Hypertens* 1997; 15 (suppl):130.

66. Whitlock G, MacMahon S, Anderson C, Neal B, Rodgers A, Chalmers J, for the PROGRESS Management Committee. Blood pressure lowering for the prevention of cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Clin Exp Hypertens* 1997; 19:843-855.

67. Gil-Extremera B, Ceballos-Atienza R, Maldonado A, Muñoz F, Ruiz MF, León MT, et al. Demencia e hipertensión. *Ib J Hypertens* (ed. esp.) 1999; 4:341-346.