

Hipertensión sistólica aislada

José Ángel González-Pliego,* David González-Marines,**
Alfredo Quirarte-Jiménez,** César M Guzmán-Sánchez**

RESUMEN

El objetivo de esta revisión es analizar la trascendencia epidemiológica, la fisiopatología y el tratamiento de la hipertensión sistólica aislada (HSA); se resalta la importancia del último y las evidencias del beneficio pronóstico que ofrece; se analizan las modalidades terapéuticas y el uso de fármacos antihipertensivos en condiciones asociadas a la HSA; finalmente, se advierte de las precauciones relativas al uso de las drogas hipotensoras en esta condición.

Palabras clave: Hipertensión arterial, prevención, fisiopatología, tratamiento.

ABSTRACT

The aim of this review is to analyze the actual features of isolated systolic hypertension with regard to epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment; the importance and prognostic advantages of management options are described and, finally, the use of antihypertensive drugs in associated conditions and warnings about its utilization are underscored.

Key words: High blood pressure, prevention, pathophysiology, treatment.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión sistólica aislada (HSA) es un hallazgo frecuente en la práctica clínica, e impone un riesgo mayor de morbimortalidad cardiovascular (CV) que la variedad combinada o diastólica de hipertensión arterial (HTA)¹ y su tratamiento modifica el pronóstico favorablemente.² Puesto que su prevalencia se incrementa con la edad y en nuestro medio la esperanza de vida es gradualmente mayor, esta patología afecta a un número creciente de sujetos mayores de 50 años.³ El propósito de esta comunicación es revisar los conceptos actuales de la epidemiología, la fisiopatología y la importancia, los beneficios, las

modalidades y las precauciones relativas al tratamiento de esta condición.

DEFINICIÓN Y TRASCENDENCIA EPIDEMIOLÓGICA

En México, la prevalencia de HTA, que en promedio es de 30.05% en sujetos de 20 años o más, aumenta gradualmente con la edad y la forma sistólica aislada, definida como presión sistólica (PS) igual o mayor de 140 mmHg con presión diastólica (PD) menor de 90 mmHg, aunque porcentualmente de menor impacto, también aumenta en frecuencia después de la 6ª década (7.05% de los 50 a los 59 años y 9.3% de los 60 a los 69 años), y es casi exclusiva de la población mayor de 60 años.³

Como sucede en otros países, la prevalencia de la HSA crece a la par de la población de edad avanzada,⁴ y lleva consigo el potencial de morbimortalidad varias veces mayor que cuando sólo existe aumento de la PD, lo cual justifica plenamente el esfuerzo dirigido a conocerla, prevenirla, diagnosticarla y tratarla sin dilación.^{1,5-7}

Aunque el concepto fisiológico de la elasticidad arterial se conoce desde hace más de tres siglos, a partir de hace sólo tres décadas algunos hechos mo-

Abreviaturas: HSA – Hipertensión sistólica aislada; PS – Presión sistólica; ECA – Inhibidor de enzima convertidora de angiotensina; BRAT – Bloqueador de receptores de angiotensina; CaA – Calcio antagonista; IRC – Insuficiencia renal crónica; DM – Diabetes mellitus

* Jefe del Departamento de Cardiología.

** Cardiólogo adscrito al Departamento de Cardiología.

tivaron un cambio de actitud respecto a la HSA, que hasta hace poco se consideraba parte del proceso normal de envejecimiento y en la cual existe un aumento de la rigidez vascular.⁸ Por una parte, el seguimiento de la cohorte de Framingham confirmó la elevación progresiva de la PS, y un aumento aún mayor de la presión del pulso (PP = PS - PD) asociadas a una caída de la PD después de los 50 años;⁹ a partir de esta edad, los sucesos vasculares coronarios¹⁰ y cerebrales,¹¹ son mejor predichos por la PS; finalmente, el estudio SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program), logró una caída significativa en la mortalidad por todas las causas, al reducir la PS de 170 mmHg a 143 mmHg en promedio, después de 5 años de tratamiento.²

FISIOPATOLOGÍA

Que la HTA diastólica predomine en sujetos menores de 50 años y la sistólica en los mayores de esa edad, da vigencia a la idea de que la fisiopatología de esta condición es dinámica y obliga a considerar los cambios estructurales y funcionales que ocurren con el envejecimiento y que son frecuentemente difíciles de separar de los propios del estado hipertensivo.

La rigidez y la pérdida de elasticidad de las grandes arterias, son un sello distintivo compartido por el envejecimiento y varias condiciones patológicas con relación estrecha al proceso ateroscleroso, entre las que destacan la HTA, la diabetes mellitus (DM) y la falla renal crónica;¹² su desarrollo está vinculado a la interacción de cambios estructurales y celulares de las tres capas que forman la pared arterial, influenciados por fuerzas hemodinámicas y factores extrínsecos; la pérdida del balance en el contenido relativo en la matriz extracelular de las capas íntima y media de elastina, -una de las proteínas más estables del organismo y con una vida media de 40 años-¹³ y de colágena, sobre todo por la estimulación de un entorno inflamatorio, llevan a la sobreproducción de la última y a cantidades reducidas de elastina normal a partir de la sexta década de la vida.¹² La degradación de la matriz extracelular por las metaloproteasas de matriz (MMPs) catabólicas, (colagenasas, elastasas, gelatinasas) producidas por las células vasculares y otras células inflamatorias, a través de sus efectos líticos, produce colágena anormal, y altera y rompe las moléculas de elastina. Esta actividad enzimática es regulada por expresión genética aumentada, interacciones entre diferentes MMPs, plasmina, trombina y especies reactivas de oxígeno,^{14,15} pero también se conoce el papel central del

balance entre las MMPs y los inhibidores tisulares de las mismas en la remodelación vascular.¹⁶

La íntima de los vasos rígidos muestra células endoteliales anormales y desorganizadas, moléculas de elastina fracturadas, infiltración de células de músculo liso vascular, macrófagos y células mononucleares, incremento en las MMPs, factor de crecimiento transformador (TGF)- β , moléculas de adhesión celular y citokinas.¹⁷

El endurecimiento arterial también es ocasionado por alteraciones en la producción y en los mecanismos de reparación molecular de la elastina;¹⁸ además, los productos finales de la glicosilación de proteínas no enzimáticas, forman puentes cruzados irreversibles entre proteínas de vida media larga como la colágena y la elastina; la colágena unida a estos productos es más dura y menos susceptible a su regulación, lo que resulta en acumulación de moléculas de colágena estructuralmente inadecuadas.¹² En las moléculas de elastina, los puentes cruzados de dichos productos reducen la matriz elástica de la pared. Estas sustancias afectan la función endotelial al inhibir al óxido nítrico (NO) y aumentar la generación de especies oxidantes como el peroxinitrito.¹⁹

Además de los cambios estructurales señalados, la pérdida de distensibilidad arterial altera la transducción celular de señales mecánicas que normalmente promueven la liberación de NO,¹³ cuya biodisponibilidad es de por sí reducida por la activación de especies reactivas de oxígeno causada por estrés, hormonas y, probablemente productos finales de glicosilación avanzada, todo lo cual facilita el incremento de la rigidez parietal vascular.²⁰

Entre los factores extrínsecos que modulan la rigidez vascular destacan la angiotensina II, la aldosterona y la sal de la dieta. La primera estimula la formación de colágena, dispara la remodelación de la matriz extracelular y la hipertrofia vascular, reduce la síntesis de elastina y facilita una mayor respuesta inflamatoria;²¹ la segunda aumenta la producción de endotelina y sus efectos vasculares fibróticos y constrictores²² y estimula la hipertrofia del músculo liso de la capa media.²³ El sodio promueve una mayor elaboración de colágena y elastina²⁴ y motiva la formación de especies reactivas de oxígeno que contribuyen al endurecimiento arterial.²⁵

Por otro lado, la onda de presión retrógrada que se refleja desde las porciones arteriales más distales y que en el joven ocurre en la diástole y garantiza la perfusión coronaria, en el anciano retorna a la aorta ascendente precozmente -al final de la sístole, sumándose al flujo anterógrado-, y "aumenta" la PS;

el menor volumen y la falta de retracción elástica en la diástole reducen la PD y, consecuentemente, se incrementa la PP. Este desacoplamiento de la onda reflejada desde la diástole a la sístole es un resultado normal del envejecimiento, pero se acelera en los casos con DM, insuficiencia renal crónica (IRC) y HTA no controlada.¹³

Además del compromiso de la perfusión coronaria, en el corazón del paciente con HSA se genera una PS final más alta para el mismo volumen latido neto, cuya consecuencia es un mayor estrés parietal, una mayor demanda de oxígeno y el potencial para la ocurrencia de isquemia subendocárdica; además, la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) debida al vaciamiento crónico en un sistema arterial rígido altera la relajación diastólica, origen eventual de insuficiencia cardíaca crónica (ICC) con fracción de expulsión normal.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Eliminar la existencia de entidades que se caracterizan por un estado de circulación hiperdinámica y/o de volumen latido aumentado, es obligado para asegurar el diagnóstico de HSA; así, deben investigarse el hipertiroidismo, la anemia, la enfermedad ósea de Paget, fistulas arteriovenosas, insuficiencia aórtica, y bloqueo auriculoventricular avanzado;²⁶ además, si la arteria braquial se palpa después de obliterar el pulso y no hay señales inequívocas de daño orgánico (HVI, retinopatía, etc.), a pesar de una importante elevación de la presión arterial (PA), debe plantearse la posibilidad de pseudohipertensión que resulta de esclerosis severa de la capa media de las arterias periféricas.²⁷

IMPORTANCIA DEL TRATAMIENTO DE LA HSA

El componente diastólico de la HTA fue por décadas, el centro de atención en la práctica clínica y, suponiendo que abatir la presión sistólica del sujeto con HSA podría limitar el flujo sanguíneo coronario y cerebral y precipitar un infarto en estos territorios, se mantenía una actitud pasiva frente a esta variedad de estado hipertensivo. Hoy se sabe que el miedo a reducir la PA en el anciano hipertenso, particularmente en el portador de la variedad sistólica aislada o predominante es infundado, pues además de que la terapia antihipertensiva en esta población es segura, bien tolerada y eficaz,²⁸ hay evidencia suficiente de que su control farmacológico disminuye la ocurrencia

de sucesos vasculares cerebrales y coronarios y mejora la sobrevida en el grupo entre los 60 y los 80 años;^{2,29} después de esta edad, la evidencia existe en términos de reducción en la incidencia de accidente vascular cerebral (AVC), eventos CV mayores e ICC,³⁰ pero es menos convincente en cuanto a longevidad; después de los 85 años y en los pacientes muy viejos con múltiples comorbilidades, el beneficio del tratamiento no está claramente establecido.³¹ Así, el mayor riesgo inherente a la HSA y los beneficios hasta ahora demostrados con el tratamiento, subrayan la importancia de su manejo.

BENEFICIOS DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El ya clásico estudio SHEP,² produjo la disminución de 36, 27 y 55% en la incidencia de AVC fatal y no fatal, enfermedad arterial coronaria (EAC) e ICC respectivamente al utilizar el diurético tiazídico clortalidona durante 4.5 años en enfermos con PS de 160 a 220 mmHg y PD menor de 90 mmHg. Las investigaciones SYST-EUR (European Trial on Isolated Hypertension in the Elderly)²⁹ y SYST-CHINA (Systolic Hypertension in China),³² confirmaron el gran beneficio al tratar la HSA, aún en poblaciones diferentes y con otra variedad de tratamiento hipotensor al lograr con un calcioantagonista dihidropiridínico (Nifedipina), descensos en AVC (42 y 38% respectivamente), EAC (30 y 6%) e ICC (29 y 58%). En un meta-análisis de los 11,825 pacientes de 60 años o más que participaron en estas tres pruebas específicamente dirigidas a mostrar los resultados del tratamiento de la HSA, éste abatió significativamente los eventos coronarios fatales y no fatales en un 25%, los AVC fatales y no fatales en un 37%, todos los sucesos CV en un 32%, la mortalidad CV en un 25% y la mortalidad total en un 17%; la evidencia del beneficio del tratamiento fue mayor para los ancianos con PS $\geq$ 160 mmHg, que para quienes tienen PS entre 140 y 159 mmHg en ausencia de otros factores de riesgo coronario, daño a órgano blanco o eventos CV previos.³³

OBJETIVO TERAPÉUTICO DE LA HSA

Las diversas directrices de uso internacional, basadas en estudios observacionales y en los resultados de pruebas aleatorizadas de tratamiento, sugieren que en los pacientes de bajo riesgo con HSA, se busca disminuir la PS a $<$ 140 mmHg. En sujetos de riesgo elevado con DM, IRC o ICC, el objetivo tera-

péutico será la PS < 130 mmHg y la PD < 80 mmHg.³⁴⁻³⁶

MODIFICACIONES CONDUCTUALES

La adopción de hábitos de vida saludables es una recomendación universal para todo paciente hipertenso. Reducir el peso corporal y el consumo de sal, efectuar ejercicio aeróbico moderado, una dieta rica en frutas y verduras que incluya productos lácteos bajos en grasa y restrinja las grasas totales y saturadas y la moderación en el uso de bebidas alcohólicas, son intervenciones que, aunque difícilmente corregirán la HSA, pueden facilitar el uso de dosis menores de drogas antihipertensivas e influir favorablemente sobre otros factores de riesgo CV.

El uso excesivo de sal en la dieta contemporánea, acelera la rigidez vascular relacionada con la edad y su disminución en la dieta mejora rápidamente la distensibilidad arterial del paciente con HSA.³⁷ Además, en el estudio TONE (Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly), limitar el sodio a 2 g diarios hizo declinar la PA durante 30 meses y aproximadamente el 40% de los sujetos con dieta hiposódica pudieron descontinuar sus drogas antihipertensivas. La reducción de peso asociada al régimen hiposódico, tuvo un efecto hipotensor adicional.³⁸ Por otro lado, se ha documentado ya que la restricción de la sal es capaz de hacer caer el riesgo de eventos CV futuros significativamente,³⁹ lo que puede ser especialmente relevante en los pacientes hipertensos ancianos, de suyo más sensibles a la sal que los jóvenes.

Los beneficios vasculares del ejercicio aeróbico, contrarios al efecto promotor de la mayor rigidez de la aorta proximal asociado al ejercicio isométrico,⁴⁰ obedecen a la menor liberación de vasoconstrictores neurohumorales, el tono simpático eferente reducido y la hiperestimulación del NO en respuesta a señales mecánicas endoteliales.⁴¹

El consumo moderado de alcohol disminuye la velocidad de la onda de pulso –un marcador de la rigidez arterial–,⁴² y aumenta el transporte reverso del colesterol.⁴³

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

A pesar de las diferencias en las recomendaciones respecto al medicamento antihipertensivo de primera línea, el análisis de la evidencia subraya que, en personas mayores de 65 años, es más importante la disminución de la PA que la selección del agente

inicial. Sin embargo, aunque las cinco clases principales de antihipertensivos (diuréticos, β -bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina –IECAs–, bloqueadores de receptores de angiotensina –BRAT– y calcioantagonistas –CaA–), son igualmente eficaces para abatir el riesgo de AVC y EAC y este resultado es directamente proporcional a la reducción de la PA,⁴⁴ los diuréticos son la variedad más probada para el tratamiento de la HSA² y, a juzgar por sus logros en la morbimortalidad cardiovascular, sus escasos efectos adversos y su bajo costo, la estrategia de tratamiento óptima para esta variedad de HTA es comenzar con una dosis baja de una tiazida (*Figura 1*);⁴⁵ ello sin olvidar que los CaA de acción prolongada demostraron también sus ventajas en esta población específica de sujetos con HSA.²⁹

COMBINACIÓN DE DROGAS

Disminuir la PS minimizando la caída de la PD es la estrategia óptima para tratar la HSA; así, la terapia antihipertensiva maximizará el descenso de la PP con poco efecto en la PD, en proporción directa a la edad y a la magnitud del endurecimiento de las grandes arterias. Sin embargo, se impone la precaución de no alcanzar una PD < 60 mmHg que conlleva un mal pronóstico,⁴⁶ especialmente en sujetos con enfermedad coronaria.⁴⁷

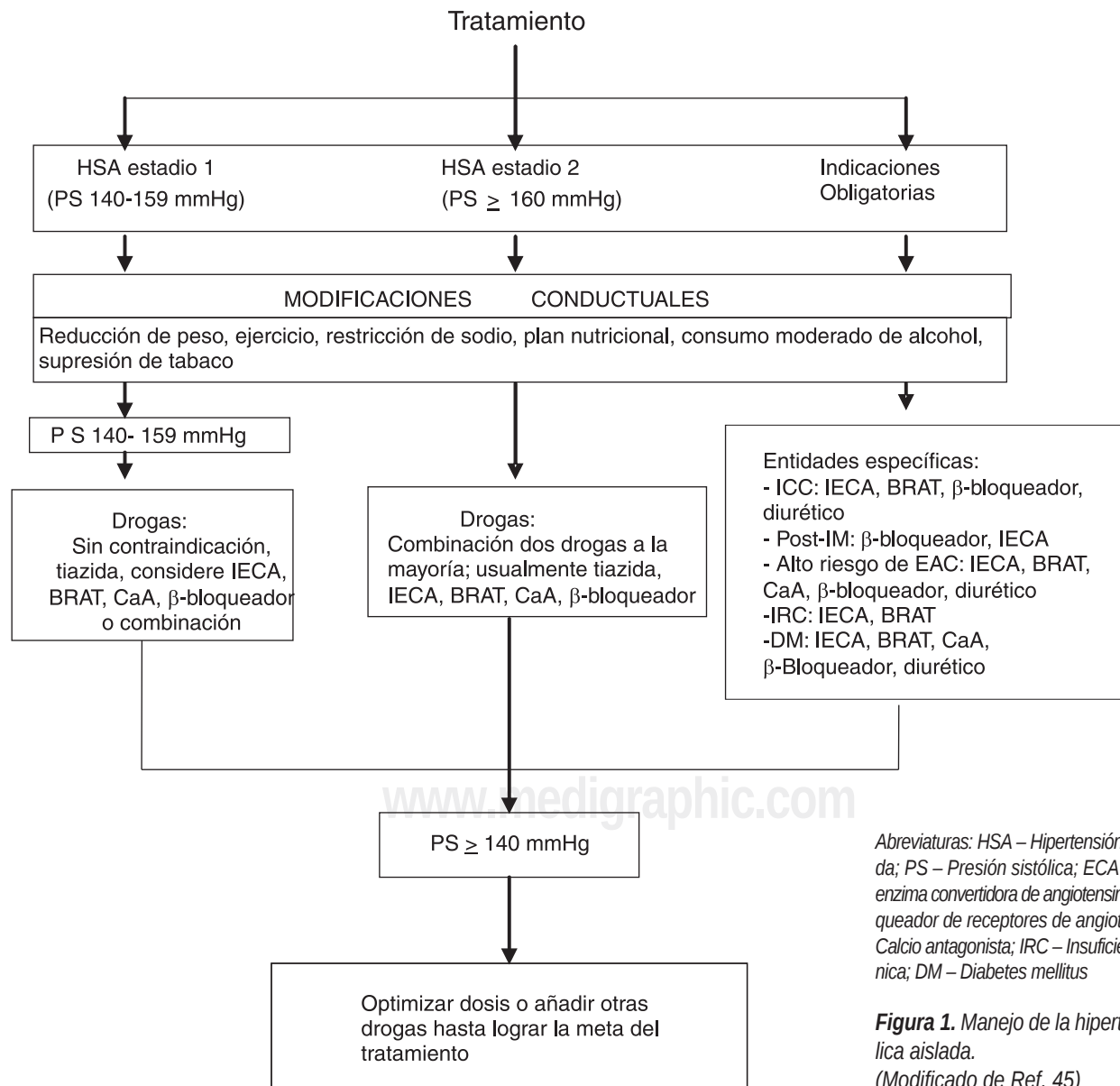
Aunque agentes específicos han logrado resultados exitosos en las grandes pruebas de intervención en HSA, es más difícil lograr en ella la meta del tratamiento que en la variedad combinada del sujeto más joven. Por eso, en la práctica clínica se requieren con frecuencia dos o más clases de fármacos para su control.

La terapia combinada puede conseguir una mejor respuesta hipotensora más temprano, con dosis menores de cada componente, y a menudo con menos efectos adversos que con la monoterapia a mayor dosis; evita la frustración de buscar con insistencia la monoterapia efectiva para el control de cifras muy elevadas o en casos con daño orgánico y puede aprovechar la existencia de combinaciones a dosis bajas en una sola tableta. Su utilización es razonable cuando en el paciente con HSA la elevación de la PS es ≥ 20 mmHg, o en grados menores pero asociados a múltiples factores de riesgo CV, daño orgánico subclínico, DM, enfermedad CV o renal, todas ellas condiciones que obligan a una mayor reducción de la PA difícil de alcanzar con monoterapia.³⁶

TRATAMIENTO EN CONDICIONES ASOCIADAS A LA HSA

Por sus características particulares, en el paciente con HSA pueden coexistir otras patologías para las cuales las diversas clases de agentes antihipertensivos proporcionan beneficios contundentemente probados. Así, es claro el efecto renoprotector de los IECAs y los BRAT, especialmente en los pacientes diabéticos, en quienes disminuyen la microalbuminuria

y retrasan la progresión de la nefropatía;^{48,49} en los sujetos con ICC, algunos β -bloqueadores, los diuréticos y los IECAs o los BRAT,^{50,51} tienen indicación obligatoria y los primeros son de beneficio demostrado en quienes han sufrido un infarto del miocardio;⁵² en los pacientes con prostatismo pueden utilizarse bloqueadores adrenérgicos α -1, que además tienen efectos favorables en el perfil de lípidos;⁵³ los CaA de acción prolongada encuentran un lugar en los pacientes con angina crónica estable.⁵⁴



FACTORES DE RIESGO DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Hay razones para recomendar que las dosis iniciales de los antihipertensivos en el paciente con HSA sean menores que las habituales en la población hipertenso de menor edad.

1. Debido al menor número y sensibilidad de los barorreceptores^{55,56} y al volumen intravascular disminuido,⁵⁷ el sujeto senil es especialmente proclive a la hipotensión ortostática;⁵⁸ ésta puede ocurrir fácilmente al utilizar antagonistas α -1, pero también puede asociarse con los diuréticos o con cualquier otro agente con efecto vasodilatador; en atención a ambas características, es especialmente importante impedir o corregir cualquier estado de depleción de volumen.
2. La función hepática⁵⁹ y la excreción renal⁶⁰ disminuyen gradualmente con la edad, lo que favorece la acumulación progresiva de metabolitos farmacológicamente activos, con potencial para producir efectos secundarios indeseables.
3. La polifarmacia, condición fácilmente observable en los portadores de HSA debido a que con frecuencia cohabitan en ellos otras patologías que obligan al tratamiento medicamentoso, explica la aparición de síntomas y signos consecuencia de la interacción de drogas.
4. Los cambios en la memoria y en el curso del pensamiento, trastornos visuales y/o auditivos, la dificultad para la marcha y la comunicación, hacen que el enfermo con HSA sea propenso a errores en el uso de las drogas, con el riesgo de sobredosis y toxicidad, o el fracaso en el logro de la meta de la prescripción.^{26,59}
5. Se ha observado que la hipokalemia inducida por tiazidas se asocia a una mayor incidencia de intolerancia a la glucosa y DM en las pruebas clínicas en las que se ha usado este tipo de diurético, aunque el efecto de esta asociación sobre el riesgo CV no se conoce; el tratamiento de dicha anomalía electrolítica puede revertir la alteración metabólica inicial y posiblemente prevenir el desarrollo de DM.^{61,62}
6. Hace casi una década ya se sugería no utilizar β -bloqueadores como terapia inicial de la HTA no complicada del hipertenso mayor de 60 años, debido al limitado beneficio sobre EAC y mortalidad CV y total.⁶³ Hoy se reconoce además su asociación con un riesgo mayor de AVC en este grupo de edad,^{64,65} quizá debido a su menor eficacia reductora de la presión aórtica⁶⁶ comparativamente

a los CaA, IECAs y diuréticos;⁶⁷ este grupo de fármacos (sobre todo el Atenolol) y especialmente en el anciano, conllevó un riesgo mayor para DM en los estudios en los que fueron menos eficaces y cuya duración de uso fue mayor;⁶⁸ si a ello se suma su escaso efecto regresivo del daño a órgano blanco (como la HVI y la disfunción endotelial) y sus numerosos efectos adversos, es razonable considerarlos especialmente útiles en indicaciones específicas como la ICC, cierto tipo de arritmias, la cardiomiopatía hipertrófica, el infarto del miocardio previo,⁶⁴ o cuando con otros agentes no se logra la meta del tratamiento y no hay contraindicaciones para su uso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wilking SV, Belanger A, Kannel WB, D'Agostino RB, Steel K. Determinants of isolated systolic hypertension. *JAMA* 1988; 260: 3451-3455.
2. 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: 3255-3264.
3. Velázquez MO, Rosas PM, Lara EA, Pastelín HG, Grupo ENSA 2000, Attie F et al. Hipertensión arterial en México: Resultados de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000. *Arch Cardiol Mex* 2002; 72: 71-84.
4. Weinberger MH. Treatment targets. Systolic or diastolic pressure? World Hypertension League. Available at: <http://www.worldhypertensionleague.org/pages/professionals>. Consulta; 01/09/2007
5. Kannel WB, Cupples LA. How useful is diastolic blood pressure? Insights from the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 114A.
6. Alli C, Avanzini F, Bettelli G, Colombo F, Torri V, Tognoni G. The long-term prognostic significance of repeated blood pressure measurements in the elderly: SPAA (Studio Sulla Pressione Arteriosa nell'Anziano) 10-year follow-up. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1205-1212.
7. Elliot WJ. Which blood pressure measurement is more important in the elderly? *Arch Intern Med* 1999; 159: 1165-1166.
8. O'Rourke MF, Hayward CS, Lehmann ED. Arterial stiffness. In: Oparil S, Weber MA (eds.) *Hypertension: A companion to Brenner and Rector's The Kidney*. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2000: 134-151.
9. Franklin SS, Gustin W IV, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB et al. Hemodynamic patterns of age-related change in blood pressure: The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997; 96: 308-315.
10. Kannel WB, Gordon T, Schwartz MJ. Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease: The Framingham Study. *Am J Cardiol* 1971; 27: 335-346.
11. Kannel WB, Wolf PA, McGee DL, Dawber TR, McNamara P, Castelli WP. Systolic blood pressure, arterial rigidity and risk of stroke. The Framingham Study. *JAMA* 1981; 245: 1225-1229.
12. Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 932-943.

13. Franklin SS. Hypertension in older people: Part I. *J Clin Hypertens* 2006; 8: 444-449.
14. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function and biochemistry. *Circ Res* 2003; 92: 827-839.
15. Rajagopalan S, Meng XP, Ramasamy S, Harrison DG, Galis ZS. Reactive oxygen species produced by macrophage-derived foam cells regulate the activity of vascular matrix metalloproteinases *in vitro*. Implications for atherosclerotic plaque stability. *J Clin Invest* 1996; 98: 2572-2579.
16. Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad and the ugly. *Circ Res* 2002; 90: 251-262.
17. Lakata EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular diseases enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation* 2003; 107: 490-497.
18. Bizbiz L, Alperovitch A, Robert L. Aging of the vascular wall: serum concentration of elastin peptides and elastase inhibitors in relation to cardiovascular risk factors. The EVA study. *Atherosclerosis* 1997; 131: 73-78.
19. Rojas A, Romay S, González D, Herrera B, Delgado R, Otero K. Regulation of endothelial nitric oxide synthase expression by albumin-derived advanced glycosylation end products. *Cir Res* 2000; 39: 249-254.
20. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Salvetti G, Bernini G, Magagna A et al. Age-related reduction of NO availability and oxidative stress in humans. *Hypertension* 2001; 38: 274-279.
21. Dzau VJ. Significance of the vascular renin-angiotensin pathway. *Hypertension* 1986; 8: 553-559.
22. Park JB, Schiffrin EL. Receptor antagonist prevents blood pressure elevation and vascular remodeling in aldosterone-infused rats. *Hypertension* 2001; 37: 1444-1449.
23. Blacher J, Amah G, Girerd X, Kheder A, Ben Mais H, London GM et al. Association between of increased plasma levels of aldosterone and decreased systemic arterial compliance in subjects with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1997; 10: 1326-1334.
24. Safar ME, Thuilliez C, Richard V, Benetos A. Pressure-independent contribution of sodium to large artery structure and function in hypertension. *Cardiovasc Res* 2000; 46: 269-276.
25. Bagrov AY, Lakata EG. The dietary sodium-blood pressure plot "stiffens". *Hypertension* 2004; 44: 22-24.
26. González-Pliego JA, León ZR. Conceptos actuales sobre la enfermedad hipertensiva sistémica en la senectud. *Arch Inst Cardiol Mex* 1990; 60: 99-108.
27. Messerli FH. Osler's maneuver, pseudohypertension in the elderly. *Am J Med* 1986; 80: 906-910.
28. Kannel WB. Cardiovascular disease preventive measures for the older patient: an epidemiologic perspective. *Am J Geriatr Cardiol* 2006; 15: 382-388.
29. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze G, Birkenhager WH et al, for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757-764.
30. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, Schron E, Ekblom T, Fagard R et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 1999; 353: 793-796.
31. Mulrow C, Lau J, Brand M. *Pharmacotherapy for hypertension in the elderly*. Cochrane Database of Systematic Reviews. 3, 2007.
32. Liu L, Wang JL, Gong L, Liu G, Staessen JA. For the Syst-China Collaborative Group. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1823-1829.
33. Franklin SS. Hypertension in older people: Part 2. *J Clin Hypertens* 2006; 8: 521-525.
34. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572. (Erratum, *JAMA* 2003; 290: 197).
35. World Health Organization/International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO) /International Society of Hypertension (ISH) Statement on Management of Hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1983-1992.
36. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *European Heart J* 2007; 28: 1462-1536.
37. Gates PE, Tanaka H, Hiatt WR, Seals DR. Dietary sodium restriction rapidly improves large elastic artery compliance in older adults with systolic hypertension. *Hypertension* 2004; 44: 35-41.
38. Appel LJ, Espeland MA, Easter L, Wilson AC, Folmar S, Lacy CR. Effects of reduced sodium intake on hypertension control in older individuals: results from the Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly (TONE). *Arch Intern Med* 2001; 161: 685-693.
39. Cook NR, Cutler J, Obarzanek E, Buring JE, Rexrode KM, Kumanyika SK et al, for the Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. *Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP)*. BMJ, doi:10.1136/bmj.39147.604896.55 (published online 20 April 2007).
40. Miyachi M, Donato AJ, Yamamoto K, Takahashi K, Gates PE, Moreau KL et al. Greater age-related reductions in central arterial compliance in resistance-trained men. *Hypertension* 2003; 41: 130-135.
41. Green DJ, Bilsborough W, Naylos LN, Reed C, Wright J, O'Driscoll G et al. Comparison of forearm blood flow responses to incremental handgrip and cycle ergometer exercise: relative contribution of nitric oxide. *J Physiol* 2005; 562: 617-628.
42. Sierksma A, Muller M, van der Schouw YT, Grobbee DE, Hendriks HF, Bots ML. Alcohol consumption and arterial stiffness in men. *J Hypertens* 2004; 22: 357-362.
43. Beulens JW, Sierksma A, van Tol A, Fournier M, van Gent T, Paul JL et al. Moderate alcohol consumption increases cholesterol efflux mediated by ABCA 1. *J Lipid Res* 2004; 45: 1716-1723.
44. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2003; 362: 1527-1535.
45. Chobanian A. Isolated Systolic Hypertension. *N Engl J Med* 2007; 357: 789-796.
46. Somes GW, Pahor M, Shorr RI, Cushman WC, Applegate WB. The role of the diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2004-2009.

47. Fagard R, Staessen J, Thijs L, Celis H, Bulpitt C, de Leeuw P et al. On-treatment diastolic blood pressure and prognosis in systolic hypertension. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1884-1891.
48. Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a 7-year follow-up study. *Arch Intern Med* 1996; 156: 286-289.
49. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P, for the Irbersartan in patients with type-2 diabetes and microalbuminuria study group. The effect of Irbersartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2001; 345: 870-878.
50. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). Available at: www.guideline.gov Consulta: 18/09/2007.
51. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure: Executive Summary (Update 2005). The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 1115-1140.
52. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina – summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 159-168.
53. Grimm RH, Flack JM, Grandits GA, Elmer P, Neaton J, Cutler J et al, for the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS) Research Group. Long-term effects on plasma lipids of diet and drugs to treat hypertension. *JAMA* 1996; 275: 1549-1556.
54. Alderman MH, Cohen H, Roqué R, Madhavan S. Effect of long-acting and short acting calcium antagonists on cardiovascular outcomes in hypertensive patients. *Lancet* 1997; 349: 594-598.
55. Vestal RE, Word AJ, Shand DG. Reduced beta adrenoceptor sensitivity in the elderly. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 29: 181-186.
56. Monahan KD, Dinunno FA, Seals DR, Clevenger CM, Desouza CA, Tanaka H. Age-associated changes in cardiovascular baroreflex sensitivity are related to central arterial compliance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 282: H284-H289.
57. Messerli FH, Ventura HO, Glade LB, Sundgaard-Riise K, Dunn FG, Frohlich ED. Essential hypertension in the elderly: haemodynamics, intravascular volume, plasma renin activity, and circulating catecholamine levels. *Lancet* 1983; 2: 983-986.
58. Lipsitz LA. Orthostatic hypotension in the elderly. *N Engl J Med* 1989; 321: 952-957.
59. Williams BR, Kim J. Cardiovascular drug therapy in the elderly: Theoretical and practical considerations. *Drugs Aging* 2003; 20: 445-463.
60. Friedman SA, Raizner AE, Rosen H, Solomon NA, Sy W. Functional defects in the aging kidney. *Ann Intern Med* 1972; 76: 41-45.
61. Zillich AJ, Garg J, Basu S, Bakris GL, Carter BL. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension* 2006; 48:219-224.
62. Elliot WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201-207 (Erratum, *Lancet* 2007; 369: 1518.).
63. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are β -blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA* 1998; 279: 1903-1907.
64. Bangalore S, Messerli FH, Kostis JB, Pepine CJ. Cardiovascular protection using beta-blockers. A critical review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 563-572.
65. Khan N, McAlister F. Re-examining the efficacy of β -blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *CMAJ* 2006; 174: 1737-1742.
66. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213-1225.
67. Dart AM, Cameron JD, Gatzka CD, Willson K, Liang YL, Berry K et al. Similar effects of treatment on central and brachial blood pressures in older hypertensive subjects in the Second Australian National Blood Pressure Trial. *Hypertension* 2007; 49: 1242-1247.
68. Bangalore S, Parkar S, Grossman E, Messerli FH. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with β -blockers to determine the risk of new onset diabetes mellitus. *Am J Card* (published online 10 August 2007).

Dirección para correspondencia:

Dr. José Ángel González Pliego

Departamento de Cardiología, UMAE, Hospital de Especialidades, CMNO, IMSS.

Belisario Domínguez Núm. 1000, Col. Independencia, 44349, Guadalajara, Jalisco, México

Teléfono: 0133-36-17-00-60, Ext. 31523 Fax: 0133-36-47-42-60

E-mail: gopal@att.net.mx