

Molsidomina:**¿Una opción en el tratamiento de la Hipertensión Sistólica Aislada en ancianos?**

Autores: [Niurka Cascudo Barral](#)¹, Haydé del Pozo², Silvia Lombillo³.

1. Especialista I Grado Gerontología y Geriatria. Centro Iberoamericano para la Tercera Edad.

2. Especialista Bioestadística Médica. Hospital. "Hermanos Ameijeiras"

3. Especialista II grado Gerontología y Geriatria. Hospital. "Hermanos Ameijeiras"

Calle G y 27, Vedado, Municipio Plaza de la Revolución.

CP 10400.

geroinfo@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La HTA con su comorbilidad, además de intensificar el trabajo de prevención, promoción y cambios en el estilo de vida, obliga a la búsqueda de formas de tratamientos que diversifiquen los efectos beneficiosos en afecciones coexistentes, con un mínimo de efectos adversos.

Material y Métodos: Se realizó un ensayo clínico a doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, utilizamos la Molsidomina como monoterapia (Grupo A) y en asociación a la Hidroclorotiazida a bajas dosis (Grupo C), además de la Hidroclorotiazida sola (Grupo B), evaluando su eficacia hipotensora y la aparición de efectos colaterales. Estudiamos una muestra de 61 pacientes valorados en consulta, controlándolos semanalmente durante seis semanas; incrementando las dosis en dependencia del control tensional alcanzado. El análisis estadístico utilizó el test de chi cuadrado y análisis de varianza de una vía, según comportamiento de las variables.

Resultados: Hubo control significativo de la TA a la sexta semana (Grupo A: 88.2%; B: 95%

y C: 83.3%), con medias de TA (Grupo A-C: 130.63 y 133.63 mm de Hg y para el B: 128.41 mm de Hg), con cierta relevancia para la Hidroclorotiazida. La Molsidomina sola o en combinación, mostró mayor número de efectos adversos con significación estadística-clínica al inicio del tratamiento. El mayor número de pacientes controlados se obtienen a partir de la tercera semana para el A, B y C.

Conclusiones: La Molsidomina tiene indicación en afecciones que se acompañan de déficit de oxido nítrico, mostrando el inicio de un camino en la administración oral de los “donadores de oxido nítrico” para estos fines.

Palabras claves: Hipertensión Sistólica Aislada, Molsidomina, donadores de oxido nítrico.

INTRODUCCIÓN

La Hipertensión Arterial (HTA), es una de las Enfermedades Crónicas No Transmisibles que constituyen un verdadero reto, no solo para los representantes de la salud, sino para la población en general. América Latina vive una transición epidemiológica, con coexistencia de enfermedades infecciosas agudas y enfermedades cardiovasculares crónicas (1,2), por lo que el control y tratamiento de esta enfermedad se torna un camino imprescindible a la hora de brindar salud. Al aumentar la población añosa, aumenta el número de hipertensos, con predominio de la Hipertensión Sistólica Aislada (HSA), de mayor riesgo cardiovascular y más difícil control, asociándose a una mayor comorbilidad general y cardiovascular (3).

En el VI Reporte del Joint National Committee (JNC-VI), se define a la HSA como el aumento de las presiones sistólicas por encima o igual a 140 mm de Hg, con cifras de presión diastólicas por debajo de los 90 mm de Hg (4).

La prevalencia de la HSA, se ha elevado en los últimos años debido al incremento de la población de mayor edad y a la modificación de los criterios diagnósticos, descendiendo en

20 mm de Hg las cifras sistólicas límites hasta hace pocos años aceptada (5). La específica vinculación entre edad e HSA hace que este tipo de hipertensión sea más frecuente en personas mayores de 60 años. (6,7).

Estudios realizados por el Profesor Macias Castro demuestran que después de esta edad, casi la mitad de la población tiene cifras de presión arterial elevadas, con un predominio en los individuos de la raza negra (8). Diferentes estudios como el ECEHA, ha situado cifras a un punto cercano al 70% para el conjunto de la Hipertensión Arterial (HTA) y en un 75% para la HSA (6,9).

La consideración de la HSA como “factor de riesgo”, ha experimentado un giro total en los últimos años, pasando de inocente e incluso favorecedora “Hipertensión de compensación”, a un confirmado factor de riesgo vascular; elevando la mortalidad cardiovascular, el riesgo de ictus y la mortalidad en general para presiones sistólicas por encima de 160 mm de Hg (10-14). Con frecuencia los pacientes presentan patologías asociadas, que obligan a la selección de un adecuado tratamiento hipotensor; mientras que la terapia múltiple incrementa el riesgo de interacciones farmacológicas y reacciones adversas. (15-18).

La fisiopatología de la HSA, el decisivo papel de la disminución de la compliance en las grandes arterias, el aumento de la presión diferencial o de pulso, así como el incremento de las resistencias periféricas, hacen de los diuréticos tiazídicos los fármacos de primera línea en el tratamiento de la HSA (19-21). En el JNC-VI y confirmado en el VII Reporte, aparece como consenso y recomendación, el uso de los mismos como terapéutica de elección en ancianos que padecen HSA (4,22, 23).

En el año 1980, Furchgott y Zawadski (24-27), pusieron en evidencia que la capacidad de relajación y dilatación de los vasos sanguíneos eran dependientes de un factor liberado por el endotelio, considerado hoy como un verdadero órgano y no como una simple cubierta inerte

. Dicha sustancia relajante y vasodilatadora se denominó Factor Relajante Derivado del Endotelio (EDRF), el cual fue identificado siete años más tarde por Palmer y colaboradores, como el gas inorgánico Oxido Nítrico (ON), del cual existe una constante liberación bajo condiciones basales, pero que el endotelio también puede incrementar su liberación en respuesta a la estimulación humoral por sustancias vasoactivas, tales como: acetilcolina, bradikinina y angiotensina II, entre otras (28,29).

Cardillo y colaboradores concluyeron en reciente estudio (30), que los pacientes tienen insuficiente vasodilatación dependiente del endotelio en respuesta a la acetilcolina, pero preservan la actividad del ON en respuesta a adrenalina, hallazgos que sugieren que la disfunción endotelial en la hipertensión esencial es debido a la anormalidad selectiva en la síntesis del ON y probablemente estén relacionados a defectos de la vía del fosfatidilinositol. Otros estudios señalan, a diferencia, que el ON endógeno determina la sensibilidad a los efectos presores del sodio (26), así como trabajos experimentales en ratas Sabras han mostrado hallazgos que señalan insuficiencia del sistema ON. Cockcroft sugirió que la producción basal de ON es anormal en la HTA esencial (31).

El efecto vasodilatador dependiente del ON endotelial ha permitido esclarecer la acción de agentes vasodilatadores como el gliceriltrinitrato y el nitroprusiato de sodio, que ejercen su acción farmacológica después de ser metabolizados a ON, por proceso enzimático o no, imitando la acción del mismo, por lo que han sido llamados “donadores de oxido nítrico”.

Nos propusimos evaluar la eficacia terapéutica de la Molsidomina sola o en asociación con la Hidroclorotiazida, como medicación hipotensora y posible tratamiento de la comorbilidad de la enfermedad coronaria, por demás frecuente en el anciano, con una aproximación más fisiológica y evitando así la multiterapia, con la consiguiente disminución de las reacciones medicamentosas y facilitando la adherencia al tratamiento. La hipótesis en que basamos esta

asociación es la posibilidad de unir el efecto hipotensor y protector cardiovascular de la Hidroclorotiazida con la sinergia hipotensora de la Molsidomina (vasodilatador identificado como donador de oxido nítrico), propuesto en principio para el tratamiento preventivo de la angina de pecho en cualquiera de sus formas, pero con la particularidad de que al ser activado en el hígado, sus metabolitos sin-1-sin- la liberan directamente el grupo activo ON, con sus efectos como regulador del tono vascular dependiente del endotelio, antiagregante plaquetario y antitrombótico, además de efectos colaterales conocidos mínimos (32-34).

MATERIALES Y METODOS:

Se realizó un ensayo clínico a doble ciego, aleatorizado, trabajando con una muestra de 61 pacientes atendidos en la consulta en el Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” que cumplieron los siguientes requisitos:

Criterios de inclusión:

1. Edad igual o mayor a 60 años.
2. Pacientes diagnosticados con hipertensión arterial sistólica aislada, acorde a los criterios del VI Reporte del Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC-VI) (4).
3. Que aceptaron ser incluidos en la investigación.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes diabéticos.
2. Pacientes que padezcan hipotensión ortostática.
3. Pacientes con enfermedad mental de cualquier tipo o trastorno cognitivo que pudiera afectar el cumplimiento del tratamiento y seguimiento según protocolo.
4. Enfermedades coexistentes que requirieran la ingestión de medicamentos de efectos conocidos o dudosos sobre la TA.

5. Intolerancia al medicamento.
6. Insuficiencia Renal Crónica.

Criterios de salida del estudio:

1. Pacientes que no se adhirieron al tratamiento.
2. Aquellos pacientes que no asistieron a más de una consulta.
3. Pacientes que presentaron reacciones adversas o inesperadas al fármaco que hicieron recomendable la salida del sujeto del estudio.
4. Aquellos que tuvieron voluntariedad de salir del estudio.

En la consulta inicial se realizó valoración clínica integral que permitió descartar causas secundarias de HTA, identificar daño en órgano diana, enfermedades asociadas y factores de riesgos.

Se analizaron complementarios que el sujeto trajo o se indicaron aquellos imprescindibles que no se hubieran realizado y se requirieran (Hematocrito, creatinina, cituria, ionograma, glicemia, lipidograma, ECG, US de ambos riñones). Los datos del examen físico, interrogatorio y complementarios se registraron en la planilla confeccionada al efecto que incluyó además otras variables que servirían para el análisis final de los resultados, tales como: edad, sexo, color de la piel, tiempo de diagnóstico, antecedentes patológicos personales (APP), daño en órganos diana, factores de riesgo (tabaquismo, dislipidemia, obesidad según índice de masa corporal (IMC) (35) e ingestión de bebidas alcohólicas). En esta planilla se incluyó también información sobre el control de la TA en consultas sucesivas y aparición de efectos colaterales como cefalea, palpitaciones, astenia, mareos y otros.

Para aplicar de forma adecuada tanto los criterios de inclusión como de exclusión, se realizó una Evaluación Multidimensional de los integrantes de la muestra, valorando su capacidad física, mental y social. En caso de algún impedimento físico importante o problema social

que podía influir en el cumplimiento del tratamiento y en el adecuado seguimiento, se trabajó de forma conjunta con el médico de asistencia en el Área de Salud y el cuidador, visitando además el hogar; facilitando la aplicación del ensayo y la supervisión directa del mismo.

A los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión se les distribuyó en tres Grupos: A, B y C. Realizamos una organización aleatoria de los tratamientos a los pacientes por medio de una tabla de números aleatorios realizado por el programa de computación ASAL.

A doble ciego se administró Molsidomina (4 mg/día Grupo A), al Grupo B Hidroclorotiazida (25 mg/día) y al Grupo C la combinación de Molsidomina (8mg/día) más Hidroclorotiazida (25 mg/día). La preparación y distribución de los medicamentos según la aleatorización fue efectuada por una Licenciada en Farmacia del hospital, única persona que conocía el contenido de cada sobre suministrado, llevando un riguroso control de cada grupo. A esta Licenciada llegaban los pacientes remitidos por nosotros, después de realizarse una evaluación e inclusión en el protocolo. Se expedía una receta con el acrónimo ESMOLH, esto daba inicio a la inclusión por la licenciada en el grupo aleatorio correspondiente. El paso a otra dosis se orientaba poniendo en la receta después del nombre, el número dos (ESMOLH-2).

Al inicio de la investigación los pacientes estaban vírgenes de tratamiento o se les aplicó un período de lavaje de siete días en caso de llevar alguna terapia hipotensora.

Dedicamos especial cuidado a la medición de la TA, siguiendo las recomendaciones del JNC-VI (4). Una vez iniciado el tratamiento seguimos los pacientes con frecuencia semanales, durante 6 consultas. La dosis inicial fue la referida según el grupo correspondiente:

A. Molsidomina 4 mg/día.

B. Hidroclorotiazida 25 mg/día.

C. Molsidomina 8 mg/día + Hidroclorotiazida 25 mg/día

A₂. Molsidomina 8 mg/día.

B₂. Molsidomina 4 mg/día + Hidroclorotiazida 25 mg.

Se tuvo en cuenta la aplicación del tratamiento en monodosis, considerándolo más factible en el paciente anciano. Para el enmascaramiento, teniendo en cuenta que algunos de los grupos llevaban dos tabletas, se utilizó para todos dos tabletas, empleando placebo en aquellos grupos que fuera necesario. Se utilizó Molsidomina Retard de los Laboratorios HOECHT HOUDE.

RESULTADOS

Las tablas 1, 2, 3 muestran las características demográficas de la muestra: predominio del sexo femenino en el Grupo A (63%). La mayor parte de los pacientes se concentró en el grupo atareo de 70-79 años, con 24 pacientes. La raza blanca predomina en los tres Grupos.

Tabla 1. DISTRIBUCION DE LA MUESTRA POR SEXO

SEXO	A		B		C	
	n	%	n	%	n	%
F	12	63	9	43	10	48
M	7	37	12	57	11	52

p=0.41

A: Molsidomina 4 mg/día; B: Hidroclorotiazida 25 mg/día; C: Molsidomina 8 mg/día + Hidroclorotiazida 25 mg/día.

Tabla 2. DISTRIBUCION DE LA MUESTRA POR GRUPOS ETAREOS.

GRUPO ETAREO	n	%
60 - 69	18	30
70 - 79	24	39
80 - 89	13	21
90 - 99	6	10

Tabla 3. DISTRIBUCION DE LA MUESTRA POR RAZAS.

RAZA	A		B		C	
	n	%	n	%	n	%
B	11	58	11	52	10	47
M	5	26	4	19	2	10
N	3	16	6	29	9	43

p=0.37

EL Antecedente Patológico Personal más frecuentemente relacionado fue la Cardiopatía Isquémica para los tres grupos (Tabla 4).

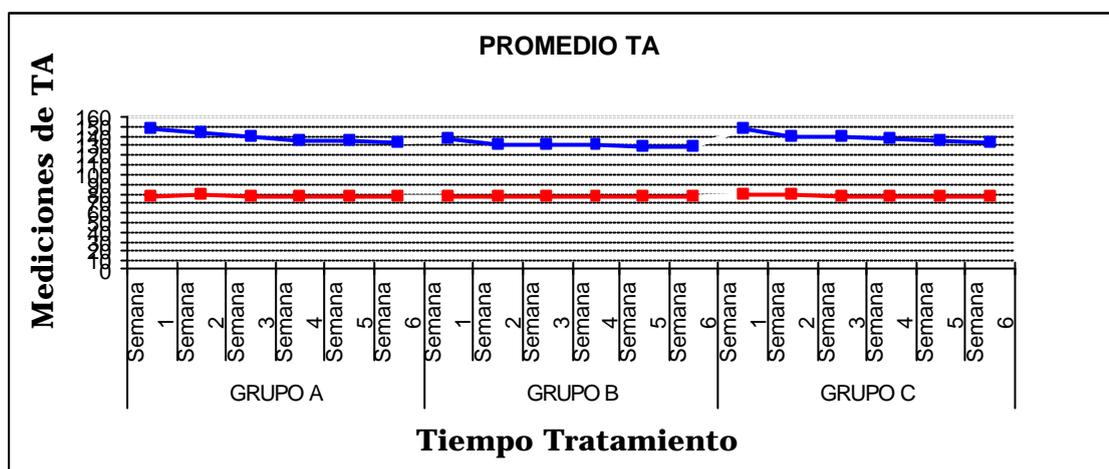
Tabla 4. ANTECEDENTES PATOLOGICOS PERSONALES.

APP	n	%	n	%	n	%	p
CARDIOPATIA	9	48	7	41	8	43	0.65
ICTUS	4	21	3	18	4	21	0.84
MIGRAÑA	0	0	1	6	1	5	0.62
EPOC	5	26	5	29	5	26	0.98

Con respecto al control de la presión arterial, después de iniciada la primera semana de tratamiento, en el Grupo A estaban controlados solo el 26.3%, y en el Grupo B y biterapia Molsidomina-Hidroclorotiazida, el 38.1%. En la sexta semana los beneficios fueron notables, con cierta relevancia para el Grupo B (95%). En cuanto a las cifras medias de presión

arterial, la disminución de la presión sistólica fue más relevante para la Hidroclorotiazida con medias de 128.41 mm de Hg en la sexta semana de tratamiento (Gráfico 1).

GRAFICO 1. CONTROL PROMEDIO DE LA TENSION ARTERIAL.



El efecto adverso más frecuentemente encontrado fue la cefalea, siendo referida en la primera semana por 13 de los 19 pacientes que cumplieron tratamiento con Molsidomina, y 17 de los 21 pacientes con la combinación Hidroclorotiazida- Molsidomina con alta significación estadística ($p=0.0002$). Sin embargo, al finalizar el estudio solo 1 paciente del Grupo A y 2 pacientes del Grupo C manifestaron este síntoma (Tablas 5 y 6).

Tabla 5. APARICION DE REACCIONES ADVERSAS (1ra SEMANA).

SINTOMAS	A		B		C		P
	n	%	n	%	n	%	
CEFALEA	13	68	3	14	17	81	0.0002
MAREOS	7	37	0	0	8	38	0.005
NAUSEAS	4	21	2	10	1	5	0.25
ASTENIA	2	11	6	29	6	29	0.29
PALPITACIONES	3	16	0	0	5	24	0.06
POLIURIA	1	5	7	33	5	24	0.09

Tabla 6. APARICION DE REACCIONES ADVERSAS (6ta SEMANA).

SINTOMAS	A		B		C		P
	n	%	n	%	n	%	
CEFALEA	1	5	0	0	2	10	0.35
MAREOS	2	11	1	5	5	24	0.17
NAUSEAS	0	0	1	5	2	10	0.37
ASTENIA	0	0	1	5	1	5	0.62
PALPITACIONES	1	5	0	0	0	0	0.32

DISCUSION

La alta prevalencia de la hipertensión en el paciente anciano y la predisposición a padecer de otras enfermedades, hacen que la terapia antihipertensiva reduzca los riesgos a padecer de muchas complicaciones catastróficas. La hipertensión sistólica aislada es un predictor mayor de complicaciones cardiovasculares.

La profundización en los últimos años sobre el papel del ON en el control del tono vascular y otras diversas importantes funciones (36-38), así como la necesidad de acercarnos cada vez más a formas de tratamiento que corrijan la alteración fisiopatológica de ciertas formas de HTA esencial (39-41) justifican en gran medida intentar la aplicación oral humana de “donadores de ON” u otras formas de aportar el mismo.

Nuestro estudio no cuenta con determinaciones de ON antes ni después del tratamiento, por lo que basamos nuestro trabajo solamente en correlaciones clínicas.

La mayor prevalencia de HSA en la mujer anciana se describe en la literatura científica, donde también se habla del predominio de la raza negra, reportándose cifras de hasta un 71 % (42,43), lo cual no corresponde con nuestro estudio, posiblemente por la homogeneidad de nuestra muestra en cuanto a sexo y a lo pequeña de la misma.

En cuanto a los antecedentes de la muestra (Tabla 4), podemos precisar que corresponde a la Cardiopatía Isquémica un lugar relevante en cuanto a comorbilidad se refiere, con más de un

40% ($p=0.65$) en asociación con la HTA como enfermedad de base (44-46), lo que ofrece evidencias que fundamentan la necesidad de intentar corregir el ON.

Analizando de forma conjunta los tres grupos medicamentosos (Gráfico 1), podemos analizar evolutivamente las cifras de presión arterial, mostrándose un mejor control de la presión arterial en el grupo B, para un 95% ($n=19$). Aquí debemos detenernos a analizar las posibles causas que no permitieron que se lograra el control absoluto de la presión arterial en todos los pacientes, a pesar del tratamiento antihipertensivo.

Está bien definido que a pesar de la instauración de amplios programas de educación sanitaria, junto a medidas farmacológicas, los valores de presión arterial en la mayor parte de los pacientes hipertensos tratados se mantienen por encima de los objetivos recomendados. Existen razones que influyen, como son desde un esquema terapéutico inadecuado, hasta una falta de cumplimiento de las diferentes recomendaciones médicas por parte del paciente, entre otras.

La pluripatología del anciano, la automedicación frecuente del mismo y la sobrecarga de volumen entre otros muchos, se invocan como posibles factores que hacen a la hipertensión refractaria. No obstante, un número no despreciable de pacientes que siguen las recomendaciones médicas de forma adecuada, presentan cifras elevadas de presión arterial (47, 48). Estudios publicados describen una prevalencia de hipertensos que “no responden de forma adecuada al tratamiento” con cifras que oscilan entre el 3% y 29% (49,50).

En muchos casos existen interpretaciones subjetivas sobre el control de la presión arterial de los pacientes, como lo muestra la encuesta CARDIOMOTOR en España (51). Otro estudio citado en el mismo país reporta que solamente el 23 % de los pacientes estaban controlados con cifras de presión arterial sistólicas por debajo de 140 mm de Hg, demostrándose que uno de cada cuatro adultos padece una HTA sin control efectivo (46). En muchos casos los

pacientes no controlados reciben esquemas de monoterapia antihipertensiva (65%) y en otros casos reciben diversas asociaciones antihipertensivas, al tiempo que se constata la mayor dificultad de controlar la presión arterial sistólica en la población hipertensa de edad avanzada (52,53), lo cual corresponde con las cifras reportadas en nuestra serie.

En los últimos años se ha insistido en la dificultad por parte del paciente a seguir un programa antihipertensivo y fue Webster's quien definió "la adherencia y observación" al tratamiento como el grado en que el enfermo se identifica y sigue las indicaciones médicas (54). En efecto la pseudo resistencia es sin dudas el origen frecuente del mal control de la presión arterial a nivel poblacional (55,56). En el JNC-VII (22), se plantea que la presión sistólica, es un factor de riesgo de Enfermedad Cerebrovascular más importante que la presión diastólica, (excepto en pacientes menores de 50 años) y ha sido considerablemente más difícil el control de las cifras sistólicas con respecto a las diastólicas, proponiéndose en muchos casos la necesidad de prescribir dos o más fármacos antihipertensivos (56,57).

En el Gráfico 1 se recogen las cifras de presión arterial medias al inicio y al final del tratamiento, tanto las sistólicas, como las diastólicas. Durante la primera semana, no existieron grandes variaciones entre los tres grupos, sin significación estadística para la sistólica ($p=0.8$), ni para la diastólica ($p=0.5$). En la sexta semana se logra mejor control con la Hidroclorotiazida, con medias sistólicas de 128.41 mm de Hg (Grupo B) ($p=0.3$). Sin embargo la Molsidomina como monoterapia redujo más las cifras de presión diastólica con 76.38 mm de Hg, en comparación con el resto de los grupos medicamentosos ($p=0.3$).

Tenemos que retomar el criterio de que hay suficiente consenso acerca de que los diuréticos tiazídicos a bajas dosis y en ausencia de contraindicaciones para su uso o de indicaciones específicas para otra droga, son los fármacos de elección para el control de la presión arterial sistólica (4,5,22,53). En la actualidad se sigue insistiendo en la necesidad de lograr cifras de

presión arterial óptimas, recomendándose disminuir en 20 mm de Hg la presión arterial sistólica inicial, si esta se encuentra entre 160-180 mm de Hg (21,43). En nuestro estudio casi logramos estas cifras específicamente para los pacientes tratados con Hidroclorotiazida. El ensayo MRC (58) demostró que el régimen basado en los diuréticos redujo de manera significativa el riesgo de ictus en 31% y el riesgo de sucesos coronarios en 44%, incluso por encima de los Beta-Bloqueantes. En los estudios EWPHE y SHEP, las tiazidas lograron mejor control de presión arterial sistólica (59-61).

No hemos encontrado otros trabajos en la última década que nos permitieran comparar el uso de la Molsidomina como terapia hipotensora, excepto el realizado por la Dra. Gándara en su Trabajo de Terminación de la Residencia, aplicado de forma similar en el Hospital “Hermanos Ameijeiras” (62). En el mencionado estudio Atenolol & Molsidomina, se muestran resultados similares a los nuestros, al transcurrir la mitad del estudio más del 70 % de los pacientes mostraban los beneficios del tratamiento con la Molsidomina.

De forma similar hemos analizado las diferentes reacciones adversas, al comienzo y final del tratamiento (Tablas 5 y 6). Es importante señalar que fue significativa la cefalea al inicio del estudio en los grupos que incluían a la Molsidomina como terapia: más del 60% de los pacientes presentaron este síntoma ($p=0.0002$). Con el avance del estudio, las molestias por este efecto adverso disminuyeron de forma evidente. Tenemos que tener presente que tres pacientes abandonaron el estudio precisamente por los efectos adversos referidos y en primer lugar la cefalea. En el estudio de la Dra. Gándara (62), la cefalea fue un síntoma relevante.

El costo efectividad de esta investigación en salud se inclina a favor de la asociación Molsidomina + Hidroclorotiazida en dosis bajas, teniendo en cuenta los beneficios que aportaría en la cardiopatía isquémica, la aterosclerosis y otros estados que se acompañan de déficit de ON. Sin embargo, la posible afectación en la calidad de vida provocada por los

efectos colaterales, hace que su indicación sea selectiva. La investigación aporta a nuestro juicio el inicio de la administración oral de los “donadores de ON” para estos fines y abre la posibilidad de trabajar sobre formas farmacéuticas, con el mismo producto genérico que disminuyan los efectos colaterales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pan American Health Organization WHO. 42nd directing council, 52nd session of the regional committee. Cardiovascular disease, especially hypertension. Washintong, DC Sept 25-29, 2000.
2. Dressler WW, Santos JE. Social and Cultural dimension of hypertension in Brazil: a review- Cad Salude Publica 2000; 16(2): 303-15.
3. Concurso Latinoamericano sobre Hipertensión Arterial. J Hypertens 2001; 6(2):1-22. Disponible en: <http://www.waverly.com.ar>.
4. Joint National Committee on Detection, Evaluation and treatment of High Blood Pressure. The Sixth Report of the JNC on Detection, Evaluation and Treatment of the high blood pressure (JNC VI). Arch Intern Med 1997; 153: 154-83. (Medline).
5. Llera GF. Hipertensión Sistólica, riesgo vascular y edad avanzada. Rev Esp de Geriatr y Gerontol 2001; 36(2): 65-8.
6. ECEHA. La lucha contra la Hipertensión Arterial. Barcelona. Edifarma 1966.
7. Arterial Hypertension. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. Merck Centennial Edition 1999: 1629-48.
8. Macias IC. Epidemiología de la Hipertensión Arterial. Rev Acta Médica 1997; 7(1): 15-24.
9. Staessen J, Amary A, Fagard R. Isolated Systolic Hypertension in the elderly. J Hypertens 1990; 8: 393-405.
10. Kannel WB. Historic perspectives on the relative contributions of diastolic and systolic blood pressure elevation for cardiovascular risk profile. Am Hearth J 1999; 138 (sup): 205-10.
11. Leonetty G, Cuspide C, Facchine M, Sramba M. Is systolic pressure better target for antihypertensive treatment than diastolic pressure? J Hypertens 2000; (sup 18): 13-20.
12. He J, Whelton PK. Elevated systolic blood pressure and risk of cardiovascular and renal disease: overview of evidence from observational epidemiological studies and randomised controlled trials. Am Heart J 1999; 138: 211-19. (Medline).
13. Alonso JP, Landrove O, Pérez D, Cordies L, Vázquez A, Dueñas A. Hipertensión Arterial en Cuba. Panorámica de los últimos 25 años. Rev Nefrol 2000; XX (sup. 6): 43-9.
14. Hypertension. The Merck Manual of Geriatrics. Third Edition, Merck Research Laboratories 2000: 833-44.

15. Hipertensión Arterial. Guía de Tratamiento. (citado en Mayo 2003). Disponible en: www.mapaweb.com/hta/quila/index.htm.
16. Cordies LJ, Vázquez AV, Cordies MJ. Hipertensión Arterial en el anciano. *Acta Med* 1997; 7(1): 133-43.
17. Cushman WC. The Clinical significance of systolic hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 16(5): 577-83.
18. Guidelines Subcommittees, 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151-83.
19. Staessen JA, Fagard R, Thies L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager 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: 757-64 (Medline).
20. Dahlof B, Lindholm LH, Hasson L, Schersten B, Ekbom T, Wester PO. Morbidity and Mortality in the Swedish Trial in Old Patients with hypertension. (STOP-Hypertension). *Lancet* 1998; 338: 1281-85.
21. Abellan JA, Hernandez ML, Hernandez FM, Garcia JA, Martinez AP. Hipertensión en el anciano. *Rev Esp Hipertens* 2001; 18(2): 78-85.
22. Joint National Committee on Detection, Evaluation and treatment of High Blood Pressure. The Seven Report of the JNC on Detection, Evaluation and Treatment of the high blood pressure (JNC VII). *Arch Intern Med* May 2003; 1-52. Disponible en <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/index.htm> (Medline).
23. Hypertension 2001: pearls for the clinicians. *South Med J* 2001 Nov; 94(11): 1054-57.
24. Furgoghott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle to acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-76.
25. Levesque H, Cailleux N, Courtous H. Peptides vasoactif d', origine endotheliale. Perspectives therapeutiques. *Presse Med* 1994; 23: 1172-77.
26. Loscalzo J. Nitric Oxide and vascular disease. *N Engl J Med* 1995; 333(4): 251-53.
27. Moncada S (Interview). Getting to NO you odyssey, 1997; 3: 47-51.
28. Harnig B, Drexler H. Endotelial funtion and bradikinin in humans, *Drugs* 1997; 54 (sup 15): 42-7.
29. Gail D Th, Weigno Zh, Ronald V. Nitric Oxide Deficiency as a cause of clinical Hypertension. *JAMA* 2001; 286: 2055-57.
30. Cardillo C, Kilgogne CM, Quyyumi AA, Canon RO, Paeza JA. Selective defect in nitric oxide synthesis may explain the impaired endothelium - dependent vasodilatation in patients with essential hypertension circulation 1998; 97 (9): 851-6.
31. Crockroft JR. Preserve endothelium dependent vasodilatation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1994; 330:1036-40.
32. Stawler JS, Singel DJ, Loscolzo J. Biochemistry of Nitric Oxide and its red ox - activated forms. *Science* 2002; 258:1898-1901.
33. Laboratorios Hoechst. Información médica, *Presse med* 1995; 24(6).
34. Vademecum Internacional VI. Especialidades farmacéuticas y biológicas. Productos y artículos de parafarmacia. Métodos de Diagnostico. Trigésimo Séptima Edición. Madrid España. MEDICOM SA 1995:495.
35. Programa Nacional de HTA. MINSAP. 1998.
36. Jadraque LM, Montaza JM. Disfunción endotelial y Síndrome Metabólico. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51 (sup 4): 19-23.

37. Sunic D. Hipertensión, envejecimiento y aterosclerosis. *Clínicas Médicas de Norteamérica* 1997;(5): 1225-1233.
38. Sánchez de Migrell, Martín M, Arriero M, Guerra JI, Jiménez A, González-Fernandez F. Efectos del Trifusal sobre la agregación y secreción de las plaquetas humanas: papel del ON. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53:209-211.
39. Leiva Suero LE, Pozo Jerez HA, Pérez Caballero D. Oxido Nítrico y su relación con la HTA. *Rev Cub Med* 2000; 39(3): 174-9.
40. Gail D Th, Weigno Zh, Ronald V. Nitric Oxide Deficiency as a cause of Clinical Hypertension. *JAMA* 2001; 286: 2055-7.
41. Vallance P .Exploring vascular nitric oxide in health and disease. *J of the Royal College of Physicians of London* 1997; 31(3): 321-27.
42. Ruipérez IC, Bastan JC, Jiménez CR, Sepúlveda DM. El paciente anciano. 50 casos comentados. Editorial Mc Graw-Hill –Interamericana de España 1998: 571-86.
43. Ministerio de Sanidad, Consumo y Sociedad-Liga Española de Hipertensión Arterial, consenso para el control de la Hipertensión Arterial en España. Madrid, 1996.
44. Segura J. Tabaco, Presión Arterial y Colesterol plasmático. Efectos sobre la mortalidad a 20 años. *Rev de Hipertens* Agost 2003; 20(06): 288-89.
45. Segura J, Campo C, Ruilópez LM. Factores que influyen en la hipertensión arterial refractaria. *Rev de Hipertens* May 2002; 19(04): 63-71.
46. Campo C. Adecuación Clínica a las directrices internacionales en hipertensión. *Rev Hipertens* Oct 2001; 18(07): 301-3.
47. Coca P. Evolución del control de la hipertensión arterial en España. Resultados del estudio Controlpres 2001. *Rev Hipertens* Dic 2002; 19(09): 390-99.
48. Izzo JL, Levy D, Black HR. Clinical Advisory Statement. Importance of systolic blood pressure in older Americans. *J Hypertens* 2000; 35: 1021-24.
49. Cynthia DM, Michael P. Evidence based management of hypertension. What are the elements of good treatment for hypertension? *BMJ* 2001; 322: 1107-09.
50. Beto JA, Bansal VK. Quality of life in treatment of hypertension. A meta-analysis of clinical trials. *Am J Hypertens* 1992; 5: 125-133(Medline).
51. Taylor Nelson Healthcare. Copyright Cardiomotor(R) 1992.
52. MRC Working Party. Medical Research trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *Br Med J* 1992; 302: 405-12.
53. Black HR, Elliot WJ, Neaton JD. Baseline characteristics and elderly blood pressure control in the convince trial. *J Hypertens* 2000; 37: 12-18.
54. Webster's New Word Dictionary. College Edition. New York: The Word 1968: 299.
55. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA. Success and predictors of blood pressure control in diverse North Americans Settings: The antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greewich)* 2002; 4: 393-404.
56. Wright JM. Choosing a first-line drug in the management of elevated blood pressure: what is the evidence? 2Beta-blockers. *Can Med Assoc J* 2000; 163: 188-92.
57. Hasson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LM, Syversen 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: 359-65(Medline).
58. MRC Working Party. Medical Research trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *Br Med J* 1992; 302: 405-12.

59. 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: 1903-07 (Medline).
60. Wright JM. Choosing a first-line drug in the management of elevated blood pressure: what is the evidence? 2Beta-blockers. Can Med Assoc J 2000; 163: 188-92.
61. Hasson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LM, Syversen JO, et al
62. . 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: 359-65(Medline).
63. Gandara AR. Valor del tratamiento con Molsidomina más Atenolol en el control de la presión arterial. (Trabajo para optar por el Título de Especialista de Primer Grado en Medicina Interna), 2001 La Habana.