

Manejo del paciente hipertenso anciano y muy anciano a la luz de las evidencias actuales

G. Fernández Fresnedo, M. Gago Fraile

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

Nefrología 2009;29(Sup. Ext. 5):113-117.

RESUMEN

Con el progresivo envejecimiento de la población, las patologías comunes en el paciente anciano se convierten en el centro de atención en la mayoría de países desarrollados. La hipertensión es una de las condiciones comórbidas más habituales en esta población y su gran impacto en la salud general hace que sea el principal factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, principalmente cerebrovascular. Sin embargo, en la población muy anciana permanecen sin aclarar varios aspectos relativos, por un lado, al beneficio del tratamiento y, por otro, a los objetivos de presión arterial que hay que alcanzar. Mientras que existen muchos aspectos controvertidos en lo referente al óptimo manejo de la hipertensión en el anciano, el número de ancianos hipertensos que requiere tratamiento es previsible que aumente con el paulatino envejecimiento de la población. Recientemente se han publicado los resultados del estudio HYVET (HYPertension in the Very Elderly Trial) que proporciona clara evidencia de que un régimen antihipertensivo basado en indapamida, con o sin perindopril, en el paciente muy anciano y tras alcanzar un objetivo de presión arterial de 150/80 mmHg, es beneficioso y consigue una reducción del riesgo de muerte por ictus, muerte por cualquier causa y de insuficiencia cardíaca. Sin embargo, antes de recomendar tratamiento farmacológico a un gran número de pacientes muy ancianos con presión arterial normal-alta y en grado 1 es necesario realizar ensayos clínicos más definitivos. La determinación del objetivo de presión y la selección del tratamiento antihipertensivo en pacientes muy ancianos deben ser individualizados dada la gran comorbilidad asociada en esta población. En resumen, el beneficio y el nivel óptimo de presión arterial que hay que alcanzar en la población muy anciana deben continuar investigándose ya que muchos de estos pacientes son tratados actualmente sin tener pruebas claras del beneficio relativo.

Palabras clave: Hipertensión. Población anciana. Mortalidad. Tratamiento.

ABSTRACT

With the progression of the aging population, common diseases of the elderly have become the center of attention in most developed countries. Hypertension is one of the most common morbid conditions in the elderly and has a great impact on their health status because it is the main risk factor of cardiovascular and cerebrovascular diseases. However, a considerable amount of uncertainty remains regarding hypertension in the elderly, such as the benefits of hypertension control in oldest-old populations and the optimal level of blood pressure control. While there are many controversial issues concerning the optimal management of hypertension in the elderly, the number of elderly hypertensive patients that require treatment is expected to increase due to the aging population. Recently HYVET study provides unique evidence that hypertension treatment based on indapamide, with or without perindopril, in the very elderly, aimed to achieve a target blood pressure of 150/80 mm Hg, is beneficial and is associated with reduced risks of death from stroke, death from any cause, and heart failure. Recommending pharmacologic treatment for the large number of asymptomatic high normal and grade 1 hypertension very elderly patients must await further, more definitive trials. Furthermore, determining target blood pressure and selecting antihypertensive drugs should be individualized for each elderly patient because elderly patients have multiple comorbidities. In addition, the benefit and optimal level of blood pressure control in the oldest-old population must be investigated because many elderly hypertensive patients are currently being managed without definite evidence of related benefit.

Key words: Hypertension. Elderly. Treatment. Mortality.

INTRODUCCIÓN

La disminución de la mortalidad y el aumento de la esperanza de vida conllevan un envejeciendo progresivo de la población, de manera que, si bien a principios del siglo xx la espe-

Correspondencia: Gema Fernández Fresnedo
Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

ranza de vida era de 33,8 años para los varones y 35,7 años para las mujeres, actualmente se sitúa en unos 74,3 años y 81,5 años, respectivamente. En España se estima que casi el 20% de la población tiene una edad superior a 65 años y casi un 4% tiene más de 80 años. Todo ello conlleva un gran impacto sociosanitario puesto que las principales consultas médicas, tanto hospitalarias como de atención primaria, se realizan en población anciana¹.

El desarrollo de episodios cardiovasculares, ictus y la muerte de origen cardiovascular se incrementa a medida que aumenta la presión arterial (PA) a partir de una presión arterial sistólica (PAS) de 115 mmHg. Sin embargo, el papel de la hipertensión arterial (HTA) como factor de riesgo de morbimortalidad cardiovascular en el paciente anciano y muy anciano es motivo de debate, a pesar de que los sujetos de más de 85 años tienen a menudo antecedentes de HTA. Esta población más anciana constituye el segmento de edad que está aumentando más rápidamente en muchos países y, sin embargo, en la mayoría de los estudios más importantes es ignorado o está representado insuficientemente. Por tanto, los datos disponibles hasta ahora son escasos y contradictorios, y muchas veces se extrapolan de datos de pacientes más jóvenes. Una de las mayores preocupaciones en este grupo de pacientes es la seguridad del tratamiento. Esto puede resultar una tarea complicada puesto que el manejo clínico de este grupo de pacientes presenta características propias, como una farmacocinética alterada, comorbilidad asociada o farmacoterapia múltiple frecuente en relación tanto a la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular como a otras patologías no cardiovasculares. Es importante también tener en cuenta el posible efecto perjudicial de un descenso excesivo de la PA, ya sea sistólica o diastólica (PAD), describiéndose en mayores de 80 años una curva en «J» para la relación entre PAS, PAD y supervivencia, de forma que valores extremos de PA se asocian a mayor riesgo^{2,3}.

Las recomendaciones recogidas en las guías actuales respecto al tratamiento de la HTA en este tipo de pacientes son escasas. En las guías europeas de la Sociedad de Cardiología e Hipertensión sólo se incluye una pequeña reseña. Se recomienda un objetivo de PA igual que el de la población general, 140/90 mmHg, empleándose como fármaco de inicio cualquiera de primera línea, aunque en la hipertensión sistólica aislada aconsejan el inicio con tiazida o calcioantagonista; las dosis iniciales deben ser bajas, con titulaciones de dosis progresivas, y combinaciones para alcanzar el objetivo cuando fuera necesario. La presencia de lesión de órgano diana o de enfermedad clínica asociada puede matizar la elección del tipo de fármaco antihipertensivo. Respecto a la población más conflictiva y de la que se dispone de menos datos, es decir, los mayores de 80 años, se menciona que los beneficios del tratamiento en el momento actual son poco concluyentes y sólo está claro que no existe ninguna razón

para suspender un tratamiento antihipertensivo bien tolerado cuando el paciente alcanza los 80 años de edad⁴.

En el documento español sobre recomendaciones para la detección y tratamiento del anciano con hipertensión tampoco se hace referencia expresa a la población mayor de 80 años. En este grupo existe una elevada frecuencia de HTA sistólica, siendo la PAS y la presión de pulso marcadores de riesgo cardiovascular más importantes que la PAD⁵. Se asume que los objetivos de PA deben ser similares a los del resto de la población (PA <140/90 mmHg), aunque no se recomienda reducir la PAD por debajo de 65 mmHg siendo el descenso de la PA progresivo. No se hace mención expresa a los sujetos mayores de 80 años⁶.

El tratamiento de la hipertensión en la población anciana es un hecho establecido. Sin embargo, existen dos puntos débiles. Por un lado, la conveniencia de tratamiento en mayores de 80 años y, por otro, el objetivo de reducción de PA en este grupo de población⁷.

En esta revisión se analizan los datos más recientes publicados en este sentido y que puedan esclarecer estos dos aspectos claves del tratamiento del paciente muy anciano.

PREVALENCIA Y GRADO DE CONTROL DE LA HTA EN POBLACIÓN ANCIANA

La HTA es una condición médica muy frecuente y su prevalencia aumenta con la edad. Afecta aproximadamente al 65% de los sujetos mayores de 60 años y a más del 70% los mayores de 85 años⁸. Además, el incremento de la edad contribuye a un incremento del tiempo de exposición a los factores de riesgo cardiovascular. Kim et al. estudiaron las características de la HTA en 995 coreanos mayores de 65 años (media de edad 76,3 ± 8,7 años). La prevalencia de HTA fue del 68,7%, que aumentó con la edad, con un pico entre 75-84 años, y descendió ligeramente en el grupo de mayores de 85 años, probablemente debido a un *bias* de selección por la mayor fragilidad de este grupo de edad y la menor supervivencia de los hipertensos de edades más avanzadas. Además, los hipertensos tenían más factores de riesgo cardiovascular, como dislipemia, obesidad, diabetes y enfermedad renal crónica. De los sujetos hipertensos, el 66,1% estaba en tratamiento antihipertensivo sin diferencia según la edad y la media de fármacos era de 1,54 ± 0,04 sin diferencias entre grupos. El 54% de los sujetos tomaban un fármaco, el 33% dos fármacos y 3 o más el 13%. El 64% estaba tratado con antagonistas del calcio, la mayoría de las veces en combinación con diuréticos⁹.

En el estudio español PRESCAP 2002 se analizó el grado de control de la HTA en una amplia muestra representativa

de pacientes asistidos en atención primaria y tratados farmacológicamente. De los 10.520 pacientes analizados, un 32,5% tenían edades entre 65 y 75 años y un 19,5% eran mayores de 75 años. Se encontraron diferencias significativas en los porcentajes de pacientes controlados según la edad, y se observó que ésta influía negativamente en el control de la PA. Así, mientras el grado de control de la PAD aumentaba con la edad a partir de los 55 años, el de la PAS descendía significativamente con el paso de los años. De hecho, en mayores de 75 años, sólo el 36% presentaba un buen control de la PAS frente al 60,3% de los menores de 45 años. Este hecho determina que, globalmente, a mayor edad peor control de la PA¹⁰. En efecto, se ha observado en todos los países que las tasas de control de la PAD son muy superiores a las de la PAS y en ningún caso superan el 35-40%. El envejecimiento progresivo de la población y la elevada prevalencia de HTA en mayores de 65 años, así como el incremento de las cifras de PAS y la disminución de la distensibilidad arterial observadas con el envejecimiento, son factores que favorecen la dificultad de controlar el componente sistólico de la presión¹¹.

CONTROVERSIA SOBRE EL EFECTO DE REDUCCIÓN DE LA PA EN POBLACIÓN ANCIANA

La HTA es una condición muy prevalente y con un grado de control insuficiente en la población anciana. No obstante, en la actualidad se dispone de escasa evidencia del beneficio del tratamiento y de los objetivos de PA que deberían alcanzar especialmente los sujetos más ancianos. De hecho, estudios de base poblacional que han investigado la relación entre PA y supervivencia han demostrado una mejor supervivencia con cifras más altas de PA¹². Descensos excesivos de la PA en el caso del paciente mayor, aun cuando limiten el riesgo cardiovascular, pueden plantear problemas de perfusión a determinados órganos, como el riñón o el cerebro, ya de por sí habitualmente afectados en estos pacientes. Oates et al. estudiaron retrospectivamente a 4.071 hipertensos mayores de 80 años durante 5 años, y valoraron la supervivencia. Observaron que los sujetos con niveles más bajos de PA, inferiores a los niveles objetivos de PAS y PAD de 140 o 90 mmHg, tenían menor supervivencia que aquellos con niveles más altos. Los resultados de este estudio no contradicen las guías actuales que hacen especial énfasis en reducir la PA a cifras inferiores a 140/90 mmHg, pero sugieren que descensos importantes de la PA en sujetos muy ancianos hipertensos, es decir, intentar reducir la PA por debajo de 140/90 mmHg, podrían ser perjudiciales. Los clínicos deberían tener en cuenta estos datos en este grupo de pacientes cuya presión se halla en el rango normal-alto, que precisarían una monitorización estrecha de los síntomas de ortostatismo y otros. Por tanto, aunque el objetivo debiera ser siempre reducir la PA por debajo de 140/90 mmHg, en el paciente anciano, y particularmente en el mayor de 80 años y en aquel con antecedentes de enfermedad

cardiovascular (fundamentalmente patología cerebrovascular) es preciso individualizar el tratamiento.

Sin embargo, cifras de PA bajas podrían ser un marcador de comorbilidades asociadas importantes o un reflejo de disfunción cardíaca. Bootsma et al. realizaron tomas de la PA y un estudio ecocardiográfico a 82 pacientes de 90 años incluidos en el estudio de base poblacional Leiden 85-plus¹⁴. Se demostró una relación directa entre la PAS y el volumen latido, y una relación inversa con el gasto cardíaco. Es decir, una PA normal o baja se asoció a disfunción cardíaca y no garantizaba un estado cardiovascular saludable. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo como dato de fallo cardíaco es insuficiente en situaciones de función sistólica conservada. Posiblemente esto podría explicar el aumento del riesgo de mortalidad en estos ancianos con PA baja y no la PA baja en sí. Por tanto, seguimos sin tener clara esta relación entre PA y mortalidad.

BENEFICIOS DEL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO EN POBLACIÓN ANCIANA

En los últimos años, diversos ensayos clínicos han evaluado el tratamiento de la HTA en la población anciana, así como el tratamiento de la HTA sistólica aislada. La mayoría de los estudios realizados han utilizado fundamentalmente diuréticos^{15,16} y betabloqueantes^{15,16} y en menor grado calcioantagonistas^{17,18}. Actualmente cada vez son más los individuos que mantienen un buen estado general y han superado los 80-90 años. Sin embargo, la mayoría de los estudios apenas han incluido a pacientes de estas edades. En el reciente metaanálisis de Turnbull et al. se analizaron 31 ensayos aleatorizados que incluían a 190.606 pacientes y diferentes regímenes antihipertensivos para reducir la PA. El objetivo primario del metaanálisis fue analizar los episodios cardiovasculares totales comparando a sujetos mayores y menores de 65 años. Los autores concluyen que la reducción de la PA produce una disminución proporcional similar del riesgo cardiovascular independiente de la edad, siendo mayor el beneficio absoluto del tratamiento en los individuos mayores debido a su riesgo medio más elevado. Las recomendaciones de administrar una clase concreta de antihipertensivo según la edad no se basan en claras evidencias. Sin embargo, la media de edad en ambos grupos fue de 57 y 72 años, respectivamente, y apenas se incluyeron sujetos mayores de 80 años por lo que este grupo de edad sigue sin estar representado¹⁹. En este sentido, hay que mencionar el estudio observacional de Kagiya et al. en el que se incluyen 639 sujetos de 80 años seguidos durante 4 años. Los pacientes fueron divididos en tres grupos según el nivel de PAS al inicio del seguimiento (<140, entre 140-159 y >160 mmHg). No se demostró asociación entre mortalidad total ni cardiovascular y nivel de PAS, pero en sujetos hipertensos en tratamiento hubo mayor

mortalidad a mayor nivel de PAS, al igual que en los sujetos con angina o ictus. No obstante, no se demostró que hubiera mayor mortalidad a menor nivel de PAS y PAD. Éste fue un estudio puramente observacional y las modificaciones de tratamiento no fueron controladas. No se valoró la morbilidad cardiovascular, sólo la mortalidad. A la luz de los resultados en sujetos sin tratamiento antihipertensivo o sin enfermedad cardiovascular, los autores concluyen que los clínicos no tendrían por qué iniciar necesariamente tratamiento antihipertensivo en sujetos mayores de 80 años. Sin embargo, hay que considerar que los episodios cardiovasculares cuando no son fatales pueden empeorar aún más la calidad de vida del paciente anciano, y también se debería tener en cuenta el efecto del tratamiento antihipertensivo en la morbilidad cardiovascular en este tipo de pacientes. Parece lógico pensar que a esas edades no se podrá influir mucho en la mortalidad pero sí se podría reducir la morbilidad²⁰.

En referencia al beneficio del tratamiento antihipertensivo en pacientes muy ancianos, en 2008 se dieron a conocer los resultados tan esperados del estudio HYVET. En este estudio, Beckett et al. analizaron la eficacia y seguridad del tratamiento antihipertensivo en mayores de 80 años, y se ha objetivado de manera rotunda el beneficio de este tratamiento²¹. Este estudio aleatorizado y prospectivo incluyó a 3.845 pacientes de Europa y Asia, de entre 80 y 105 años: un 73% tenían entre 80 y 84 años, un 11,8% presentaban historia de enfermedad cardiovascular y un 6,9% de diabetes. A la inclusión en el estudio y tras un periodo sin tratamiento antihipertensivo, los sujetos debían presentar una PAS entre 160-199 mmHg para poder ser incluidos en el estudio. A continuación, eran distribuidos aleatoriamente a recibir indapamida 1,5 mg de liberación sostenida o placebo. Se podía añadir perindopril (2-4 mg) al diurético para alcanzar el objetivo de PA, definido como inferior a 150/80 mmHg. El objetivo primario del estudio fue la incidencia de ictus mortal y no mortal. Este estudio finalizó prematuramente por recomendación del comité de evaluación al observarse un menor número de muertes en el grupo de tratamiento activo. Tras 2 años, la PA media en sedestación disminuyó 14,5/6,8 mmHg en el grupo placebo y 29,5/12,9 mmHg en el grupo de tratamiento activo. El análisis por intención de tratar se asoció con una reducción no significativa de ictus fatal y no fatal (HR: 0,7[0,49-1,01], p = 0,06), una disminución del 39% en la muerte por ictus (HR: 0,61 [0,38-0,99], p = 0,05), una reducción del 21% en todas las causas de mortalidad (HR: 0,79 [0,65-0,95], p = 0,02) y una disminución significativa en los casos de insuficiencia cardiaca (HR: 0,36 [0,22-0,58], p <0,001). La reducción de mortalidad total fue especialmente notable dado que este objetivo no fue significativo estadísticamente en los estudios precedentes. La tolerabilidad del tratamiento fue buena, encontrándose incluso más efectos adversos en

el grupo placebo que en el tratado. Los datos que proporciona este ensayo avalan la eficacia y seguridad del tratamiento antihipertensivo en este grupo de edad. Los beneficios son ya aparentes desde el primer año y se mantienen después de ajustar los resultados por sexo, edad y cifras basales de PAS. Como posible controversia, cabe mencionar que sólo el 4,6% de los pacientes tenía más de 90 años y el 73% tenían entre 80 y 84 años. Sólo el 11,8% de los pacientes incluidos tenía antecedentes de enfermedad cardiovascular (ECV) y el 6,9% eran diabéticos. Es decir, el grueso de la población mayor de 85 años estaba menos representado, así como los pacientes con antecedentes de ECV. La población estudiada es más sana que la población general y es difícil saber si estos resultados pueden ser extrapolados a población más frágil. Obviamente, el tipo de paciente del estudio no es el paciente medio que acude a nuestras consultas. Un paciente con casi 84 años de media, con esa buena salud asegurada gracias a los criterios de exclusión, no es el típico paciente «muy anciano» encamado que solemos tratar. Además, en este estudio se dejó fuera de tratamiento a los pacientes con «hipertensión leve» situados en esa franja gris entre 140 y 160 mmHg de PAS, por lo que no podrían aplicarse las conclusiones anteriores a nuestros ancianos «casi sanos» que no cumplieran dicha premisa de tener, al menos, una PAS de 160 mmHg. El objetivo de PA a alcanzar era inferior a 150/80 mmHg (no <140/90 mmHg), objetivo que únicamente alcanzó el 48% de los pacientes en tratamiento activo. Asimismo, se echa de menos un análisis de subgrupos en el que se dilucide si los pacientes que redujeron episodios fueron precisamente los que consiguieron alcanzar la PA objetivo o no. Además, vistos los resultados, seguimos ignorando si reducir la PA más de lo estipulado puede ser más beneficioso o, por el contrario, incluso perjudicial. Al final del estudio, el 73,4% de los pacientes realizaba tratamiento combinado, lo que corrobora una vez más la absoluta necesidad del uso de terapia combinada.

CONCLUSIÓN

En conclusión, los pacientes mayores de 80 años también se benefician del tratamiento antihipertensivo, tanto en la prevención de episodios cardiovasculares como en la prolongación de vida libre de complicaciones. Sin embargo, en la aproximación al tratamiento de la HTA en el paciente anciano hay que identificar el riesgo cardiovascular global y considerar las características individuales de cada sujeto, incluyendo el estado funcional, la función cognitiva y la calidad de vida. No cabe duda que es necesario reducir las cifras de PA en el paciente muy anciano pero aún no se ha demostrado que el nivel objetivo de PA deba ser 140/90 mmHg.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sierra C, Sobrino J. La hipertensión arterial en la población anciana. *Hipertensión* 2006;23:118-27.
2. Leibovitch R. Hypertension 2008, refining our treatment. *Geriatrics* 2008;63:14-20.
3. Fagard RH. Does low on-treatment diastolic blood pressure influence prognosis in systolic hypertension patients? *Cardiovascular Review* 2008;25:28-31.
4. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:1462-536.
5. Kannel WB. Elevated systolic blood pressure as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 2000;85:251-5.
6. Macía J, Robles NR, Herrera J, et al. Recomendaciones para la detección y el tratamiento del anciano con hipertensión arterial. *Nefrología* 2007;27:270-8.
7. Sierra C, Coca A. El tratamiento antihipertensivo en la población muy anciana: respuesta a una pregunta formulada hace más de 50 años. *Hipertensión* 2008;25:228-30.
8. De Craen A, Gussekloo J, Teng Y, et al. Prevalence of five common clinical abnormalities in very elderly people: Population based cross sectional study. *BMJ* 2003;327:131-2.
9. Kim KI, Chang HJ, Cho YS, Youn TJ, Chung WY, Chae IH, et al. Current status and characteristics of hypertension control in community resident elderly Korean people: data from a Korean longitudinal study on health and aging (KLoSHA study). *Hypertens Res* 2008;31(1):97-105.
10. Llisterri Caro JL, Rodríguez Roca GC, Alonso Moreno FJ, Banegas Banegas JR, González-Segura Alsina D, Lou Arnal S, et al. Control de la presión arterial en la población hipertensa española atendida en atención primaria. Estudio PRESCAP 2006. *Med Clin* 2008;130(18):681-7.
11. Duprez DA. Systolic Hypertension in the Elderly: Addressing an Unmet Need. *Am J Med* 2008;121:179-84.
12. Satish S, Freeman D, Ray L, et al. The relationship between blood pressure and mortality in the oldest old. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:367-74.
13. Oates DJ, Berlowitz DR, Glickman ME, Silliman RA, Borzecki M. Blood Pressure and Survival in the Oldest Old. *Geriatr Soc* 2007;55:383-8.
14. Bootsma-van der Wiel A, van Exel E, de Craen AJ, Gussekloo J, Lagaay AM, Knook DL, et al. A high response is not essential to prevent selection bias. Results from the Leiden 85-Plus Study. *Clin Epidemiol* 2002;55:1119-25.
15. MRC Working Party. Medical Research Council Trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 1992;304:405-12.
16. Dählhof B, Lindholm LH, Hansson L, Scherstén B, Ekblom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991;338:1281-5.
17. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, et al. for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. 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.
18. Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. J Hypertens* 1998;16:1823-9.
19. Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, Algert C, Arima H, Barzi F, et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2008;336:1121-3.
20. Kagiya S, Fukuhara M, Ansai T, Matsumura K, Soh I, Takata Y, et al. Association between blood pressure and mortality in 80-year-old subjects from a population-based prospective study in Japan. *Hypertens Res* 2008;31(2):265-70.
21. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-98.