

EFFECTOS DE OLMESARTÁN Y LERCANIDIPINO SOBRE EL DAÑO VASCULAR Y LA PRESIÓN ARTERIAL AMBULATORIA EN PACIENTES HIPERTENSOS NO TRATADOS.



Tesis Doctoral presentada por: **Fernando Jaén Águila.**
Universidad de Granada. Facultad de Medicina.
Programa Doctorado Medicina Interna.
Granada, 2009.

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Fernando Jaén Águila
D.L.: GR. 2656-2009
ISBN: 978-84-692-4187-5

TESIS:

EFFECTOS DE OLMESARTÁN Y LERCANIDIPINO SOBRE EL DAÑO VASCULAR Y LA PRESIÓN ARTERIAL AMBULATORIA EN PACIENTES HIPERTENSOS NO TRATADOS.

AUTOR:

Fernando Jaén Águila.

DIRECTORES TESIS:

Dr Juan Diego Mediavilla García,

Dr Juan Jiménez Alonso.

(Unidad Hipertensión Arterial y Lípidos.
Servicio Medicina Interna, Hospital Virgen de las Nieves, Granada)
mayo 2009.

TRIBUNAL DE LA TESIS:

Dr Blas Gil Extremera.

Dr Jose Mario Sabio García.

Dr Antonio Espino Montoro.

Dr Jose Manuel López Chozas.

Dr Pablo Gómez Fernández.

Dra Carmen Hidalgo Tenorio.

Dr Juan Pedro Arrebola.

AGREDECIMIENTOS:

De bien nacidos es ser bien agradecido. Ahora el camino se me antoja largo si vuelvo la cabeza y miro atrás, pero los pies que pisan este momento no se abstraen de su logro. Empezar es no pensar en el derecho de terminar. A veces, en el recodo de este camino se torcieron las esquinas. Cuatro esquinas había y hoy siguen vigilando la noche del atrevido pensador. A veces la vegetación inoportuna oculta tus huellas y reniegas de todo y no sabes qué agradecer ni a quién. A veces las tropas del desacuerdo se tornan en oleada violenta contra la cabeza. A veces la casa está vacía y hay que encender todas las luces. A veces la noche es una fábrica de anhelos. A veces hay que volver a empezar, mirándote dentro sin estrategias, sin darle la vuelta. No se me hizo fácil aprender lo que seduce de la noche y del silencio. Pero todo tiene que ver todo, hasta la verdad. A veces una nube marca el devenir de lo vivido, de lo que amé y fue llamado amor. El golpe es fuerte como el primer contacto. A veces el camino es largo y es entonces cuando hay que seguir el ejemplo de la tortuga y seguir paso a paso, sonriendo cada día todo el sol o todo el nublado. Por eso hay que arrancar sonrisas al recuerdo y agradecimientos a los costados de tu vida. Cuando la paciencia se torna en impaciencia del corazón no queda más remedio que extraer de esta vida lo que no es infierno y cuidarlo y hacer que crezca fuerte y sano.

Si he de empezar los agradecimientos por alguien, comienzo por el principio. Agradezco a mis padres su abnegada entrega y dedicación de la que hacen gala. Sello de un matrimonio que lucha por el color blanco de los días de forma inquebrantable. Me dieron un nombre, unos orígenes y una vida. Gracias.

A mi hermano, el viajero de las nubes. Sus manos y brazos siempre están abiertos y son fuertes e infatigables. Gracias.

A Carmen. Gracias.

A Juan Diego, por ofrecerme las llaves de la investigación científica y enseñarme a abrir esta minúscula puerta que esconde detrás las galaxias de la ciencia. Su paciencia y compañía han sido fundamentales. Gracias.

A Juan Jiménez, jefe del servicio donde me he formado, he aprendido a ser médico y a disfrutar del honor y el privilegio de serlo. Su ánimo docente, su exigencia y sus puertas siempre abiertas para cualquier consulta, son un valor que no debería perder la medicina.

A mis compañeros de residencia desde cuando comencé hasta que terminé (Concha, Nuria, Pilar, David, Piti, Julian, Encarnita, Mario, Pedro, Mónica, Paco, Jose, Victoria, Fernando e Isabel), a mis compañeros del servicio, a los residentes actuales. Podría decir mil cosas de ellos, de todos y cada uno, pero lo único que diré es que ellos han sido más de un día el motivo para venir a trabajar y soportar con valentía los avatares de esta profesión que a veces abrumba. Gracias.

A mis amigos, a todos. Gracias David por estar ahí siempre. Gracias Javi por tu ayuda brutal. Gracias Andrés por tu buen humor y consejo. Gracias Pedro, Antoñico, Migue, Alex, Benja, Óscar, Juan, Pedro... en fin todos. Gracias.

Gracias a Cohen, Dylan, Van Morrison, tito Neil, Cave, Drake, Waits, Ryan, Wilco, Silvio, Quique, Lapido... en fin, los creadores de esa música celestial que me han acompañado durante horas interminables delante del pesado ordenador. Gracias.

Gracias a Baroja, Celine, Winckler, Chéjov, Bulgakov, Mann, Faulkner, Lem, Camus, Márai... que mostraron la literatura que esconde la medicina. Gracias.

Por último agradecer la asistencia a todos los miembros del Tribunal, a pesar de haber sido avisados con tan poco tiempo y ser un trastorno para su actividad diaria. Gracias, de verdad.

Gracias a los lugares del retiro donde descanso y gracias a todos los que han llegado hasta aquí. Gracias.

Fernando Jaén Águila.
20 de mayo de 2009.

Hay dos clases de piedad. Una, débil y sentimental, que en realidad sólo es impaciencia del corazón para liberarse lo antes posible de la penosa emoción ante una desgracia ajena, es una compasión que no es exactamente compasión, sino una defensa instintiva del alma frente al dolor ajeno. Y la otra, la única que cuenta, es la compasión desprovista de lo sentimental, pero creativa, que sabe lo que quiere y está dispuesta a aguantar con paciencia y resignación hasta sus últimas fuerzas e incluso más allá.

Stefan Zweig, *La impaciencia del corazón*.

SUMARIO:

I. INTRODUCCIÓN.

1. DEFINICIÓN DE PRESIÓN ARTERIAL.
2. EPIDEMIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL.
3. ETIOPATOGENIA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PRIMARIA.
 - 3.1. Factores Genéticos.
 - 3.2. Gasto Cardíaco.
 - 3.3. Consumo excesivo de sodio.
 - 3.4. Retención renal de sodio.
 - 3.5. Sistema Renina Angiotensina.
 - 3.6. Sistema Nervioso Simpático.
 - 3.7. Resistencia Arterial Periférica.
 - 3.8. Función Endotelial.
 - 3.9. Marcadores Inflamatorios.
 - 3.10. Obesidad.
 - 3.11. Síndrome Metabólico.
 - 3.12. Diabetes.
4. CONTROL DE LA PRESIÓN ARTERIAL Y MEDIDA DEL DAÑO ARTERIAL.
 - 4.1. Medida de la Disfunción Endotelial.
 - 4.1.1. Medición de las características morfológicas y mecánicas de la pared.
 - 4.1.1.1. Presión de Pulso (PP):
 - 4.1.1.2. Velocidad de onda de pulso (VOP):
 - 4.1.1.3. Índice tobillo-brazo
 - 4.1.1.4. Presión Arterial Central e Índice de Aumentación.
 - 4.1.2. Determinación de marcadores solubles.
 - 4.1.3. Medición de la Vasodilatación endotelio-dependiente.
 - 4.2. Distensibilidad arterial y Velocidad de Onda de Pulso (VOP).
 - 4.3. Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial (MAPA):
 - 4.4. Biomarcadores de inflamación vascular (homocisteína, PCR, Interleuquina 6, Factor de Necrosis Tumoral, fibrinógeno, Velocidad de Sedimentación Globular, angiotensina II).
 - 4.5. Excreción Urinaria de Albúmina (EUA).
 - 4.6. Fondo de ojo.
 - 4.7. Electrocardiograma (ECG).
5. PAPEL DE LA INHIBICIÓN DE LA ANGIOTENSINA II Y DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN PACIENTES CON RIESGO CARDIOVASCULAR.
6. PAPEL DE LOS CALCIOANTAGONISTAS EN LA PARED VASCULAR.

II. HIPOTESIS DEL ESTUDIO Y OBJETIVOS.

1. OBJETIVO PRIMARIO.
2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.

III. DISEÑO DEL ESTUDIO.

1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.
2. PROTOCOLO.
3. ESQUEMA PROTOCOLO

IV. PACIENTES Y MÉTODO.

1. PACIENTES
2. MEDIDA DE LA PRESIÓN ARTERIAL.
3. MAPA DE 24 HORAS.
6. VELOCIDAD ONDA DE PULSO (VOP).
7. BIOMARCADORES INFLAMATORIOS.
8. EXCRECIÓN URINARIA DE ALBÚMINA.
9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

V. RESULTADOS.

1. OLMESARTAN.
 - 1.1. VOP.
 - 1.2. VOP y MAPA.
 - 1.3. VOP y Presión de Pulso.
 - 1.4. Olmesartan y Marcadores de inflamación vascular.
 - 1.5. Olmesartan y MAPA.
 - 1.6. Olmesartan y Excreción urinaria de Albúmina (EUA).
2. LERCANIDIPINO.
 - 2.1. Lercanidipino y VOP.
 - 2.2. VOP y MAPA.
 - 2.3. VOP y Presión de Pulso.
 - 2.4. Lercanidipino y Marcadores de Inflamación Vascular.
 - 2.5. Lercanidipino y MAPA.
 - 2.6. Lercanidipino y Excreción Urinaria de Albúmina.
3. Comparativa de resultados entre Olmesartán y Lercanidipino.
 - 3.1. Características Basales.
 - 3.2. Dosis Media Utilizada.
 - 3.3. Comparativa de resultados en función a la VOP.
 - 3.4. Respuesta Antihipertensiva.
 - 3.5. Respuesta frente a los Biomarcadores de Inflamación Vascular.
 - 3.6. Respuesta frente a la reducción de la EUA.

VI. DISCUSIÓN.

1. Epidemiología comparada de ambos grupos.
2. Eficacia y tolerabilidad de Olmesartan y Lercanidipino.
3. Efecto de Olmesartán y Lercanidipino sobre la inflamación vascular.
4. Olmesartan y Lercanidipino sobre la VOP.
5. Efectos de Olmesartán y Lercanidipino sobre la EUA.

6. Objetivos secundarios del estudio comparativo entre Olmesartan y Lercanidipino.

- 6.1. Olmesartan y Lercanidipino sobre la PP.
- 6.2. Olmesartan y lernanidipino sobre el índice T/P.
- 6.3. Con respecto a la variabilidad y patrón circadiano.

VII. CONCLUSIONES FINALES.

VIII. BIBLIOGRAFÍA.

I. INTRODUCCIÓN.

1.- DEFINICIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL.

La presión arterial (PA) se genera en el sistema vascular y viene definida por la fuerza contráctil del corazón y las resistencias periféricas (RP) del árbol vascular. La PA máxima o sistólica (PAS) coincide con la sístole cardíaca y la PA mínima o diastólica (PAD) con la diástole. La PA depende del gasto cardíaco (GC) según la siguiente fórmula; $PA=GC \times RP$, y se expresa en milímetros de mercurio (mmHG). La PA se comporta como una variable de distribución continua. La PA media (PAM) se define como la presión de perfusión tisular y se calcula según la siguiente fórmula: $PAM= (GC \times RP) + PVC$ (presión venosa central). La Presión de Pulso (PP) es la diferencia de la PA durante una contracción cardíaca y se calcula según la fórmula $PP=PAS-PAD$. La PP en adultos sanos está en torno a 40mmHg. Las cifras elevadas de PA se conocen como Hipertensión Arterial. La HTA, su repercusión a nivel del árbol arterial, sus implicaciones en la morbimortalidad de los pacientes que la sufren y su control, son el objeto de este trabajo.

2.- EPIDEMIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL.

La Hipertensión Arterial (HTA) es un problema en todo el mundo. Es uno de los factores de riesgo cardiovascular modificable más importantes que se conocen. La HTA contribuye de manera desesperanzadora al aumento de la incidencia de enfermedad cardiovascular prematura ⁽¹⁾. Esta relación se ha estudiado ampliamente en multitud de estudios desde finales de los años setenta. El estudio Pooling Project analizó distintos factores de riesgo cardiovascular clásicos y encontró que el riesgo de episodios cardiovasculares se incrementaba en 5,0 para una PAM de 132,5mmHg, confirmando así que la PA es un factor de riesgo cardiovascular, con un riesgo proporcional doble para la PAS ⁽²⁾. El estudio MRFIT demostró la correlación independiente de la PAS y la PAD con el riesgo de mortalidad por enfermedad coronaria, siendo esta relación continua y gradual, y más acentuada para la PAS. El nivel de PAS asociado a menor tasa de mortalidad fue el inferior a 120mmHg ⁽³⁾. Este es el motivo por el cual algunos autores consideran que no existe una clara línea divisoria entre la PA normal y la PA alta, siendo la relación de la PA con la mortalidad, una relación cuantitativa, continua y directa.

Por tanto debe tenerse en cuenta el papel fundamental que desempeña la elevación de la PA en la patogenia de la cardiopatía coronaria y del accidente cerebrovascular, y la relación directa entre tales complicaciones y las cifras tanto de PAS como PAD.

La edad juega un papel crucial asociado a la Hipertensión en el riesgo cardiovascular ⁽⁴⁾. La Presión Arterial (PA) aumenta progresivamente con la edad. Generalmente a partir de los 50 años, suelen aumentar las cifras de PA sistólicas, más que las diastólicas, lo que refleja el aumento de la rigidez de las grandes arterias y la velocidad de onda de pulso (VOP). Esta relación entre la edad, la hipertensión, la rigidez del árbol vascular y el aumento de la incidencia de eventos cardiovasculares, sobretodo está perfectamente documentada su relación con el ictus, parecen conducir al mismo trastorno, la arteriosclerosis ⁽⁵⁻¹¹⁾. La estrecha relación entre la PAS y la incidencia de ictus es un problema a tratar en la sociedad europea dado el envejecimiento progresivo de su población.

La prevalencia de la HTA está aumentando en todo el mundo. La longevidad y la extensión de la obesidad están contribuyendo a este incremento. La prevalencia aumenta en ambos sexos con la edad, aunque es mayor en mujeres de edad avanzada. Con respecto a la raza, la prevalencia en estadounidenses de raza negra es más alta en la raza blanca e hispana. En nuestro país la prevalencia está en torno al 40% en edades medianas y cifras superiores al 60% en mayores de 60 años. ⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Cuanto mayor sea la PA en un paciente, mayor será el riesgo de morbilidad y mortalidad asociada a eventos cardiovasculares. Por tanto, aspirar a conseguir un control adecuado de la PA será un objetivo prioritario ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Incluso se debería intentar tratar con mayor afán no sólo a los pacientes con cifras más elevadas de PA, sino a aquellos con cifras de PA mínimamente elevadas, porque ellos constituyen el grupo de mayor riesgo a nivel general.

A pesar de la importancia socio sanitaria de la HTA, la tasa de control sigue siendo baja en nuestro país. Los datos de los últimos años muestran una evolución positiva, según datos del estudio Controlpress 2003 ⁽¹⁸⁾ el porcentaje de sujetos controlados era de un 38,8 % (en el año 1995 se estimaba en un 13%), datos que se corroboran en otros estudios como el PRESCAP ⁽¹⁹⁾ o el PREVENCAT ⁽²⁰⁾. Estas cifras son insuficientes y hoy en día existen documentos de consenso que proponen estrategias de control para alcanzar objetivos más adecuados. Entre ellas está el optimizar el tratamiento farmacológico ⁽²¹⁾. No es fácil

mantener una estrategia terapéutica durante años si esta es compleja. Marcar objetivos y tratamientos sencillos es clave a la hora de obtener éxito en el control de la HTA.

La HTA se puede clasificar en HTA esencial o primaria y en HTA secundaria. La HTA secundaria se debe a una causa etiológica identificada, y entre ellas se encuentran la enfermedad renal, la enfermedad vasculorrenal, la inducida o relacionada con fármacos (antiinflamatorios no esteroideos, anticonceptivos orales, anfetaminas, simpaticomiméticos, esteroides, eritropoyetina y anticalcineurínicos), el aldosteronismo primario, la apnea del sueño, el síndrome de Cushing, el feocromocitoma, la coartación aórtica y enfermedad tiroidea y paratiroidea.

Hoy día la clasificación de la HTA va encaminada a relacionar las cifras de PA con el riesgo cardiovascular, para poder así determinar unos niveles más apropiados de actuación terapéutica. Existen varios modelos para estimar el riesgo cardiovascular, la mayoría basados en el estudio Framingham⁽²²⁾. Uno de los problemas de estas tablas de riesgo cardiovascular es que no tienen en cuenta el riesgo cardiovascular total, sino el coronario. Recientemente el proyecto SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*), ha proporcionado tablas que predicen el riesgo de enfermedad cardiovascular mortal a diez años separadamente para países de riesgo más elevado en el norte de Europa y para países de riesgo más bajo en el sur de Europa⁽²³⁾. Aún así es recomendable reconocer las limitaciones de estas tablas y conceder importancia a la afectación de órganos diana de la HTA, que son el corazón, el cerebro, el riñón, el árbol vascular y la retina.

Clasificar a un paciente como hipertenso difiere según las distintas guías y clasificaciones. Hoy día la definición más utilizada en España es la proporcionada por el JNC VII y las guías Europeas (SEH-SEC 2007). Las cifras señaladas por el Seventh Joint National Committee (JNC VII), considera prehipertensos a aquellas personas con cifras de PA de 120-139 mmHg de sistólica y 80-89 mmHg de diastólica. Cifras iguales o superiores a 140 mmHg de sistólica y a 90 mmHg de diastólica, clasifican al paciente como hipertenso (**Tabla 1**). Según esta clasificación los sujetos prehipertensos tienen más riesgo de progresar a HTA que los que tienen cifras inferiores. El diagnóstico de HTA se establece tras la comprobación de los valores de PA tomadas en la consulta en tres o más ocasiones separadas en varias semanas. Cuando la PA sólo se detecta elevada en la consulta, se conoce como HTA de bata blanca.

Clasificación PA	PAS mmHg	PAD mmHg
Normal	<120	y <80
Prehipertensión	120-139	80-89
HTA: Estadio 1	140-159	90-99
HTA: Estadio 2	>160	>100

Tabla 1. Clasificación y manejo de la HTA en adultos (extraído del JNC VII report).

3.- ETIOPATOGENIA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PRIMARIA Y FACTORES RELACIONADOS.

La patogenia de la HTA sigue siendo un tema controvertido. La HTA primaria es la elevación de la PA que se observa en pacientes jóvenes con una base genética conformada por numerosos factores ambientales y que suele ser progresiva si no se trata. La PA es el producto final de múltiples factores que interactúan entre sí.

3.1. Factores Genéticos:

Los antecedentes familiares son una pregunta obligada en toda historia de un paciente hipertenso ⁽²⁴⁾. Los primeros cálculos de heredabilidad basados en PA tomadas en la consulta son del 20-40% ⁽²⁵⁾. Aún así se han intentado analizar genes concretos con resultados dispares. En 2003 Lohmueller et al. ⁽²⁶⁾ analizaron los polimorfismos del gen alfa-aducina, encontrando cinco que eran estadísticamente significativos de los dieciocho descritos en un principio. Por tanto es un camino a recorrer. Aquí también influye la respuesta individual a cada fármaco condicionado por una base genética, como ocurre con el polimorfismo de los genes del receptor beta-adrenérgico y la respuesta a los betabloqueantes ⁽²⁷⁾.

3.2. Gasto Cardíaco:

El gasto cardíaco (GC) se define como $GC=PA/RP$ (Resistencia Periférica). Un gasto cardíaco aumentado puede estar implicado en el inicio de la HTA de algunos pacientes. La frecuencia cardíaca puede indicar una actividad simpática aumentada, y según algunos estudios un factor independiente de desarrollo de HTA ⁽²⁸⁻²⁹⁾. La frecuencia cardíaca elevada es en parte un factor predictor de mortalidad al asociarse normalmente con otros factores de riesgo cardiovascular. En el seguimiento ecocardiográfico de pacientes del estudio Framingham, la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco elevados guardaron relación

con la aparición de HTA. El aumento de la precarga también influye en el gasto cardiaco, provocando una alteración entre presión y volumen que parece estar alterado en pacientes con hipertensión arterial primaria. Las resistencias periféricas también tienen su papel, habiéndose demostrado que un gasto cardiaco alto conduce a un aumento de las resistencias periféricas en pacientes hipertensos (³⁰).

3.3. Consumo excesivo de sodio:

El consumo excesivo de sodio provoca HTA por aumento del volumen circulante y la precarga, aumentando así el gasto cardiaco. Aunque no todos los autores están de acuerdo, según Chobanian y Hill (³¹) la ingesta de sal en la dieta guarda relación positiva con la PA, y si se reduce su consumo a 40-50 mmol diarios también se reduce la PA. Sin embargo, es cierto que sólo una parte de la población es sensible al consumo excesivo de sodio en la dieta, aproximadamente el 51% de los hipertensos y el 21% de los normotensos eran sensibles al sodio, y esto tiene que ver con la mayor facilidad de excreción renal de este ión (^{32,33}). Además el consumo elevado de sodio puede activar otros mecanismos como el aumento del calcio intracelular (³⁴), la elevación del péptido natriurético (BNP³⁴), la regulación de los receptores de la angiotensina tipo 1 (³⁵) y aumento de la agresión oxidativa en la pared arterial (³⁶). También ha demostrado su papel en el desarrollo de Hipertrofia de ventrículo izquierdo y en el deterioro de la función renal (³⁷).

3.4. Retención renal de sodio:

Wardener, en 1996 (³⁸), llegó a afirmar que la HTA esencial se debe fundamentalmente a un riñón anormal que no está dispuesto a excretar sodio. Según los autores, hay distintas hipótesis. La primera se explica por un reajuste en la natriuresis por presión. En los pacientes con HTA primaria, el reajuste de la presión-excreción de sodio motiva una elevación mantenida de la PA (³⁹). Además el reajuste vuelve a la normalidad cuando se controla la PA. La segunda implica la activación de sistemas de reajuste mediante factores nerviosos y hormonales, como el sistema renina-angiotensina, la actividad nerviosa periférica, el BNP y el óxido nítrico intrarrenal (NO⁴⁰). La estimulación del Sistema renina Angiotensina (SRA) disminuye la excreción renal de sodio y altera la natriuresis por presión, lo que nos lleva a un aumento de la PA de forma mantenida. La tercera hipótesis, formulada por Brenner sugería que la HTA primaria era producida por una disminución congénita del número de nefronas que limitaban la capacidad de excreción de sodio y elevaban así la PA (⁴¹).

3.5. Sistema Renina-Angiotensina (SRA):

La renina se almacena y se secreta en las células yuxtaglomerulares renales situadas en la pared de la arteriola aferente, siendo su función principal modificar la presión dentro de las arteriolas aferentes y aumentar la concentración de sodio en la mácula densa. El SRA actúa a nivel de la circulación, pero también a nivel de otros tejidos como el corazón. La renina cataliza la liberación de angiotensinógeno. La enzima convertidora de angiotensina (ECA) es la encargada de producir Angiotensina II a raíz del angiotensinógeno. La producción se realiza principalmente en el pulmón. La ECA puede estar relacionada también con la angiogénesis y la diabetes. Pero, casi todos los efectos del SRA están mediados por la angiotensina II, debido a la acción de la Angiotensina II sobre sus receptores de la membrana plasmática de los tejidos que responden a esta hormona. Existen dos tipos de receptores, los AT1 y los AT 2. Los AT1 se localizan en vasos, riñones, suprarrenales, corazón, hígado y cerebro. Los AT2 están ampliamente distribuidos en el feto y en el adulto sólo se encuentra la médula suprarrenal, el endotelio vascular, el útero y los ovarios. Los AT2 posiblemente estimulen la vasodilatación a través de la bradicina y el óxido nítrico⁽⁴²⁾.

La Angiotensina II tiene funciones antioxidativas⁽⁴³⁾ y debe interactuar con múltiples citocinas. La medición de la renina plasmática mediante radioinmunoanálisis permite comprobar como sus niveles están aumentados en la hipertensión arterial renovascular o acelerada maligna, y también en pacientes con HTA primaria, mientras que en el hiperaldosteronismo están anormalmente descendidos. Los pacientes con HTA primaria suelen tener niveles bajos de renina plasmática, salvo en aquellos donde aparece una ausencia de modulación por parte del riñón. Estos pacientes con HTA primaria y niveles normales o elevados de renina presentaban mayor incidencia de ictus e Infarto de miocardio en un estudio retrospectivo realizado por Brunner en 1972⁽⁴⁴⁾.

Algunos estudios que evalúan los resultados del estudio ALLHAT, no han demostrado un mejor pronóstico en la HTA con renina baja, pero sí parece que responden mejor al tratamiento con diuréticos⁽⁴⁵⁾. La vasoconstricción arteriolar por la Angiotensina II es la responsable de la HTA en los pacientes con valores de renina alta, mientras que la expansión de volumen lo es en los pacientes con la renina baja.

3.6. Sistema Nervioso Simpático (SNS):

El SRA y el SNS están interrelacionados. Se sabe que el estrés puede activar directamente el SNS, y esta hiperactividad puede interactuar con el SRA y la resistencia insulínica ⁽⁴⁶⁾. El SNS modula la PA mediante dos mecanismos reflejos, mediados por los barorreceptores del cayado aórtico y el seno carotídeo, y los barorreceptores cardiopulmonares. Los nervios simpáticos son estimulados y secretan catecolaminas que ejercen sus efectos al interactuar con sus receptores tanto presinápticos como postsinápticos ⁽⁴⁷⁾. Según Grassi un aumento del estímulo simpático cardiovascular participa en el desarrollo, en el mantenimiento y en la progresión del estado hipertensivo e implican que la desactivación simpática deberá ser un objetivo del tratamiento farmacológico. La actividad del SNS está implicada en la lesión de órgano diana y en el aumento de la morbomortalidad cardiovascular de los pacientes hipertensos ⁽⁴⁸⁾. El aumento de la actividad del SNS al despertar, con cifras de adrenalina elevadas, en parte es responsable de los eventos cardiovasculares en las primeras horas de la mañana.

3.7. Resistencia Arterial Periférica:

La resistencia periférica (RP) está implicada en el aumento del gasto cardiaco. Existen múltiples factores que influyen en la RP ⁽⁴⁹⁾. Las principales consecuencias de la HTA afectan a las arterias de mayor calibre, sin embargo la principal causa de Hipertensión es el aumento de la resistencia en las arterias distales y arteriolas, que son las más difíciles de estudiar. El aumento de la PA altera la función endotelial de las arterias, pero también una alteración en la función endotelial puede ser causa de hipertensión ⁽⁵⁰⁾. La hipertensión está mantenida por el aumento de la RP, y esto se debe a la disminución del radio de la luz arterial, según la ley de Poiseuille. La hipertensión arterial mantenida provoca cambios del calibre de las pequeñas arterias y arteriolas ⁽⁵¹⁾. Las consecuencias son un remodelado de la pared arterial provocada por el aumento de la presión intravascular ⁽⁵²⁾.

En las pequeñas arterias se produce un remodelado eutrófico, donde el área transversal de la media se mantiene igual y disminuye el diámetro de la luz arterial en parte debido a la acción de la angiotensina II ⁽⁵⁴⁾. En las grandes arterias se produce un proceso hipertrófico que aumenta tanto el área transversal de la media como el espesor de la pared, con la consecuente disminución de la luz arterial, y todo mediado por la acción de la endotelina ⁽⁵⁵⁾.

En pacientes hipertensos, el remodelado hipertrófico de las grandes arterias constituye una de las primeras manifestaciones y se relaciona con el proceso de hipertrofia cardiaca (⁵⁶). Esta hipertrofia vascular mantiene la HTA debido al aumento continuado de la RP. Los cambios vasculares se asocian a factores hormonales como la angiotensina II, la endotelina 1, las catecolaminas y la vasopresina, factores de crecimiento, vasodilatadores como el óxido nítrico y citocinas como el factor de necrosis tumoral y las interleucinas (⁵⁷). Estas alteraciones de la pared vascular pueden dar lugar a una agresión oxidativa por disminución de la actividad de enzimas antioxidantes (⁵⁸).

La interacción de estos factores afecta de forma diferente a la estructura del lecho arterial tanto distal como proximal. El lecho proximal lo componen las grandes arterias (aorta y sus ramas principales), y se caracteriza por una baja rigidez por lo que son muy sensibles a la edad y a las variaciones de la PA. El lecho distal tiene propiedades contráctiles, muy sensibles a las sustancias vasoactivas de origen endotelial, principalmente. Ambos lechos están interconectados por la propagación de la PA, que producen señales mecánicas y señales neurohormonales.

La disfunción endotelial es el primer paso para la arteriosclerosis y juega un papel importante en el desarrollo de la rigidez arterial. La rigidez arterial depende de tres propiedades básicas de la arteria, que son la rigidez de la pared, el espesor de la misma y el diámetro de su luz. Para analizar esto debemos fijarnos en sus implicaciones funcionales. La función de la aorta es minimizar la presión pulsátil generada por la onda de flujo ventricular y mantener baja la propagación de la velocidad de la onda de pulso (VOP). Una onda de presión que viaja hacia delante se refleja parcialmente en los puntos de bifurcación y otras áreas en las que las propiedades arteriales cambian rápidamente, como el paso de las arterias musculares a arteriolas. Esto tiene efectos favorables, pues se disipa parte de la energía pulsátil protegiéndose así la microcirculación, además de aumentar la presión de perfusión coronaria en la diástole. Si la VOP está elevada, la onda reflejada puede volver al corazón de forma prematura durante la sístole, y esto aumenta la presión central del pulso y la consecuente sobrecarga cardiaca que provoca un aumento de la presión sobre la aorta proximal (⁵⁹). Estas propiedades arteriales se miden de diferentes maneras, con sus limitaciones, que permiten determinar los índices de rigidez arterial y VOP así como relacionarlos con el riesgo cardiovascular (⁶⁰⁻⁶²). Está en estudio determinar que fármacos de

por sí pueden reducir la rigidez arterial, de forma independiente a su efecto antihipertensivo.

3.8. Función endotelial:

Las células endoteliales regulan el tono y la reactividad vascular ⁽⁶³⁾. La alteración de las funciones del endotelio puede disminuir la vasodilatación, aumentar la inflamación y favorecer fenómenos de trombosis ⁽⁶⁴⁾. El óxido nítrico (NO), identificado por Palmer en 1987 ⁽⁶⁵⁾, es el principal vasodilatador endógeno sintetizado en el endotelio vascular. Es rápido, efímero y autorregulable. Además del control del sistema cardiovascular, posee propiedades antiateroscleróticas del endotelio, inhibe la interacción entre las plaquetas y la pared endotelial, así como la proliferación de las células del músculo liso ⁽⁶⁶⁾. En pacientes con hipertensión esencial la síntesis de NO está disminuida, y esto parece estar en relación con un desequilibrio nitroso-oxígeno-reductor entre radicales de oxígeno no reactivo y la disponibilidad del propio NO ⁽⁶⁷⁾. Esto repercute en una vasodilatación defectuosa mediada por el NO que puede estar implicado en la patogenia de la hipertensión primaria ⁽⁶⁸⁾. Se ha observado que una disminución progresiva de la disponibilidad de NO con la edad. La hipercolesterolemia favorece la arteriosclerosis y además disminuye la biodisponibilidad del NO, agravando la HTA ⁽⁶⁹⁾. La diabetes también altera la función endotelial acelerando el proceso ateromatoso ⁽⁷⁰⁾. Otras sustancias vasodilatadoras son las prostaciclina y quizá el potasio ⁽⁷¹⁾. La endotelina, descubierta en 1988 por Yanagisawa ⁽⁷²⁾, posee un efecto vasoconstrictor a nivel de su acción sobre el músculo liso vascular, jugando un papel en la hipertrofia vascular ⁽⁷³⁾. Otro vasoconstrictor identificado es el ácido araquidónico, que se transforma mediante el citocromo p-450 en el 20-Hidroxicosatetraenoico (20-HETE) que posee efector vasoconstrictor y natriurético ⁽⁷⁴⁾.

3.9. Marcadores inflamatorios:

La inflamación se asocia a disfunción endotelial y a elevaciones de la PA ⁽⁷⁵⁾. La proteína C reactiva (PCR) ha sido el marcador más utilizado de inflamación ⁽⁷⁶⁾, asociándose en muchos estudios a la mortalidad cardiovascular. Su relación con la disfunción endotelial se desarrollará en más adelante. Sin embargo no es el único factor. La Homocisteína, el Factor de Necrosis Tumoral alfa, la Interleucina 6 o el fibrinógeno, forman parte del grupo de Biomarcadores inflamatorios emergentes relacionados con la inflamación vascular, la aterosclerosis y la morbimortalidad cardiovascular. Estos factores se analizan posteriormente con más detalle.

3.10. Obesidad:

La triada de obesidad, síndrome metabólico y diabetes tipo 2 están aumentando su prevalencia en el mundo occidental, sobretodo en gente joven ⁽⁷⁷⁾. Estos factores están ampliamente relacionados con la HTA. La obesidad es un problema epidemiológico muy serio, teniendo en cuenta que más del 65% de la población adulta en EEUU tiene sobrepeso (IMC>25), siendo obesos el 30 % (IMC>30), según las cifras barajadas por Hedley ⁽⁷⁸⁾. El aumento de peso aumenta la incidencia de hipertensión. En el clásico estudio Framingham, el 70% de la hipertensión observada en varones, y el 60% de la medida en mujeres, eran directamente atribuibles al exceso de peso. Cada 5Kg de aumento de peso se asociaba a una elevación media de 4,5 mmHg en la PA sistólica ⁽⁷⁹⁾. Además la obesidad se relaciona con una mayor incidencia de eventos cardiovasculares ⁽⁸⁰⁻⁸¹⁾. La obesidad determina un aumento de la actividad renina-angiotensina ⁽⁸²⁾, aumento de la aldosterona ⁽⁸³⁾, un aumento de la leptina ⁽⁸⁴⁾, un aumento de la resistencia insulínica ⁽⁸⁵⁾, de los ácidos grasos libres ⁽⁸⁶⁾ y la endotelina 1 ⁽⁸⁷⁾, así como una disminución del NO ⁽⁸⁸⁾. Todo esto contribuye al desarrollo de HTA. La obesidad se acompaña por tanto de una mayor rigidez de la pared arterial medida por la VOP ⁽⁸⁹⁾, y de una función microvascular deficiente.

3.11. Síndrome metabólico (SM):

Descrito por Reaven en 1988 en la revista Diabetes ⁽⁹⁰⁾. Lo componen la resistencia insulínica, el perímetro abdominal, la HTA y las alteraciones lipídicas. La definición de éste ha oscilado entre una concepción etiopatogénica, que contempla la resistencia a la insulina como núcleo fundamental y criterio necesario de definición, y una concepción clínica, que considera la obesidad abdominal como criterio importante ^(91,92), e incluso imprescindible. La mayoría de los pacientes presentan como primera manifestación la obesidad ⁽⁹³⁾. Las células adiposas abdominales liberan citocinas y marcadores inflamatorios que provocan alteraciones lipídicas, alteraciones entre glucosa/insulina y aumento de la PA ⁽⁹⁴⁾ constituyendo los cuatro elementos del síndrome. Todo esto acelera la arteriosclerosis y por tanto aumenta el riesgo cardiovascular ^(95,96).

La resistencia insulínica y la hiperinsulinemia, no están incluidas como criterio diagnóstico, pero está directamente implicada en la intolerancia a la glucosa, la dislipemia, la HTA y la obesidad abdominal. Posee un valor independiente en el riesgo cardiovascular ⁽⁹⁷⁾.

La obesidad abdominal se asocia a una mayor incidencia de HTA como demuestra el EPIC-Norfolk study ⁽⁹⁸⁾. La presencia de síndrome metabólico aumenta el riesgo cardiovascular de manera más importante que la HTA aislada ⁽⁹⁹⁾. La hiperinsulinemia guarda una relación directa con la HTA, llegando a estar presente en el 50% de los pacientes con HTA primaria ⁽¹⁰⁰⁾. La hiperinsulinemia desencadena alteraciones endotelial es, aumentando la angiotensina II endógena y una activación del SNS ⁽¹⁰¹⁾. El descenso de la resistencia insulínica mediante la pérdida de peso o con fármacos, disminuye de manera significativa la PA ⁽¹⁰²⁾.

La prevalencia estimada de SM en la población española es cercana al 10%, pero cuando se analizan estudios en pacientes hipertensos, la prevalencia de SM encontrada es más elevada, y oscila entre el 35% en hipertensos no diabéticos y los 44,6% en hipertensos atendidos en centros de salud ⁽¹⁰³⁾. En otros grupos de mayor riesgo cardiovascular, como los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, la prevalencia del síndrome metabólico está en torno al 20% ⁽¹⁰⁴⁾.

Hoy en día los criterios más utilizados son los de la ATP III (Adult Treatment Panel III), la OMS (Organización Mundial de la Salud) y la IDF (International Diabetes Foundation). Los criterios diagnósticos de la ATP III son: 1) Glucemia basal ≥ 110 mg/dl, 2) TG > 150 mg/dl, 3) HDL < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres, 4) PA $> 130/85$ mmHg, 5) Obesidad abdominal > 102 cm en hombres y de 88cm en mujeres. Según la Federación Internacional de Diabetes (IDF) de abril 2005, se debe cumplir el criterio de Obesidad abdominal (perímetro de cintura > 94 cm en hombres y 80 cm en mujeres), más dos o más criterios de los siguientes: 1) TG > 150 mg/dl o en tratamiento, 2) HDL < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres o en tratamiento, 3) PA $> 130/85$ mmHg o en tratamiento y 4) Glucemia basal $> o = 110$ mg/dl o diagnóstico previo de Diabetes tipo 2.

3.12. Diabetes:

La prevalencia de diabetes tipo 2 está aumentando al mismo tiempo que lo hace la obesidad y es una de las causas más importantes de enfermedad renal crónica, ictus, isquemia cardiaca e insuficiencia cardiaca. Desde el estudio UKPDS su relación con la mortalidad cardiovascular está sobradamente demostrada, equiparándose su riesgo real al de la cardiopatía isquémica previa ⁽¹⁰⁵⁾.

4.- CONTROL DE LA PRESIÓN ARTERIAL Y MEDIDA DEL DAÑO VASCULAR.

La Hipertensión Arterial (HTA) es actualmente la enfermedad crónica con mayor prevalencia en los países desarrollados. La HTA constituye uno de los factores de riesgo más importantes de la enfermedad cardiovascular y renal. El tratamiento de la HTA es un objetivo ambicioso y necesario, pues reduce de forma fehaciente la incidencia de estas complicaciones y aumenta la esperanza de vida de todos estos pacientes (¹⁰⁶⁻¹⁰⁸).

Para valorar el control de la Presión Arterial (PA) y su repercusión a nivel del árbol vascular y órganos diana, se utilizan distintos métodos de medida de la PA y parámetros analíticos.

4.1. Medida de la Disfunción Endotelial.

Como se ha señalado en el capítulo de etiopatogenia, la función endotelial en la fisiopatología de la HTA y la arteriosclerosis está bien establecida. El endotelio vascular normofuncionante promueve la vasodilatación en respuesta a diferentes estímulos, inhibe la agregación plaquetaria, inhibe la adhesión de leucocitos e inhibe la proliferación de células musculares lisas de la pared vascular. Todos estos procesos están mediados en gran parte por la biodisponibilidad del NO. Aunque influyen otros factores (moléculas de adhesión, péptidos vasoactivos, factores quimiotácticos), es el equilibrio entre la liberación y la inactivación del NO el factor más importante (¹⁰⁹⁻¹¹⁰).

La función endotelial se altera pronto en las fases del desarrollo de hipertensión y arteriosclerosis. Guarda una relación directa con la presencia y severidad de factores de riesgo cardiovascular y diversos estudios han observado que constituye un buen índice pronóstico de futuros eventos cardiovasculares, medida tanto en arterias coronarias (^{111,112}) como en vasos periféricos (¹¹³).

La función endotelial mejora cuando mejora el riesgo cardiovascular y su empeoramiento se ha correlacionado con un peor pronóstico (^{114, 115}). Un estudio realizado en 400 mujeres posmenopáusicas con HTA, midió la función endotelial mediante vasodilatación estimulada de la arteria braquial, antes y seis meses después de normalizarse la PA (¹¹⁶). La vasodilatación mejoró en la mayoría de las pacientes en más de un 10%. La frecuencia de eventos cardiovasculares en aquellas que mejoraron más de un 10%, fue 7 veces mayor que en las que la mejoría fue menor del 10%. Así pues, la función endotelial se presume como

un buen test de monitorización del riesgo cardiovascular y un buen indicador del beneficio conseguido con una determinada estrategia, si se pudiera determinar de una forma sencilla y económica.

Como las funciones endoteliales son múltiples, existen varias formas de evaluarla. Encontramos tres grupos: la medición de las características morfológicas y mecánicas de la pared arterial; la determinación de biomarcadores solubles y la medición de la vasodilatación endotelio-dependiente.

4.1.1. Medición de las características morfológicas y mecánicas de la pared.

Estrictamente, la rigidez y la distensibilidad arterial son cambios que afectan no sólo al endotelio, sino a toda la pared arterial. Estos cambios aparecen en fases tempranas de arteriosclerosis, pero también se desarrollan con la edad. Hay que distinguir entre arterias de gran calibre y arterias de menor calibre. En las grandes arterias el mecanismo de alteración de la distensibilidad es fundamentalmente un cambio estructural y no funcional. Se produce una alteración de la proporción de colágeno y elastina, y es posterior a los cambios funcionales en las arterias de menor calibre⁽¹⁷⁾. Puede medirse mediante:

4.1.1.1. Presión de Pulso (PP): Desde el punto de vista fisiopatológico, la PP está ligada al envejecimiento y su incremento con la edad responde, como causa más frecuente, al progresivo endurecimiento de las arterias principales. En el sujeto de edad avanzada se produce una creciente rigidez de las grandes arterias con sustitución de la elastina por colágeno y calcio originando una hipertrofia y fibrosis de la capa muscular. Estos cambios estructurales vasculares provocan una disminución de la distensibilidad de la aorta y otros grandes vasos, responsable del incremento de la PP. Mediante técnicas no invasivas como el análisis de la velocidad de la onda del pulso se puede obtener información sobre los cambios en las grandes arterias y averiguar el estado de rigidez arterial. Se altera con la presencia de insuficiencia aórtica y fístulas arteriovenosas. Otros mecanismos que pueden estar implicados en el incremento de la PP son: la hipertensión simpática (causa de aumento de PP en los más jóvenes), la insuficiencia aórtica y determinadas situaciones hiperdinámicas como la tirotoxicosis.

Considerando que la PP es una medida que refleja la influencia de la elasticidad vascular sobre la PA, debemos ser conscientes de que la hipertensión arterial no tratada puede acelerar estos procesos degenerativos al favorecer el endurecimiento arterial.

El aumento de la PP, especialmente cuando se debe a un incremento de la PAS y reducción de la PAD se asocia a un mayor riesgo cardiovascular aun cuando los valores de la PAS y de la PAD se encuentren en cifras normales. Diferentes estudios han puesto de manifiesto que la elevación de la PP es un marcador de eventos cardiovasculares tanto en la población normotensa como en la hipertensa. El aumento de la PP se asocia a una mayor morbimortalidad cardiovascular en sujetos de edad media y avanzada, incluso en jóvenes según algunos estudios ⁽¹¹⁸⁾. En 1997, Benetos ⁽¹¹⁹⁾ en un estudio realizado en más de 19.000 pacientes varones de 40-69 años de edad seguidos durante un periodo medio de 19,5 años, encontraron que la PP elevada fue un factor predictivo independiente y significativo de la mortalidad total, de la cardiovascular y de la coronaria. En este estudio los varones normotensos con PP más elevada (> 55 mmHg) presentaron un aumento del riesgo cardiovascular del 40% cuando se comparaba con los normotensos con PP más bajas (<45 mmHg). El riesgo de eventos cardiovasculares se asocia al incremento de la PAS, de la PAD y de la PP, siendo esta última la variable que obtiene la mejor correlación de las tres ⁽¹²⁰⁾. Tiene, por tanto, relación directa con la PA, de manera que la reducción de ésta reduce la PP independientemente del efecto sobre la pared arterial.

4.1.1.2. Velocidad de onda de pulso (VOP): Es una forma de medir la rigidez arterial. Se acelera con el aumento de la rigidez arterial ⁽¹²¹⁾. Se mide mediante dos sensores de presión, colocados a dos niveles del árbol arterial (proximal y distal), dividiendo la diferencia de tiempo de la onda de transmisión por la distancia entre ambos sensores. Puede medirse la velocidad central (entre carótida y arteria femoral) o periférica (entre carótida y arteria radial, o bien entre arteria femoral y arteria pedia). Depende de la rigidez arterial y del calibre del vaso, con lo que varía según

el lugar de medición. La velocidad de la onda del pulso aumenta con la edad, desde valores de 6 m/s a los 20 años hasta los 12 m/s a la edad de 80 años. Aunque no exista un punto de corte claro, ya que depende de las características intrínsecas del paciente, podemos considerar que una velocidad de onda superior a 13 m/s predice mayor riesgo cardiovascular. Al igual que con la PP, la reducción de la PA reduce la VOP independientemente del efecto sobre la pared arterial. Su método y significado lo analizo más detalladamente en el siguiente capítulo.

4.1.1.3. Índice tobillo-brazo: Es el cociente entre la PAS medida en el tobillo (arteria pedia o tibial posterior) y en el brazo (arteria braquial). Se utiliza un transductor doppler ⁽¹²²⁾. Los valores patológicos son los inferiores a 0,9 y superiores a 1,3. Revela grados de lesión de pared arterial más avanzados y se utiliza fundamentalmente para detectar estenosis subclínicas de arterias de miembros inferiores (arteropatía periférica), aunque también tiene valor predictivo de eventos cardiovasculares.

En arterias de menor calibre (braquial y radial), y sobre todo en la microcirculación, la rigidez y la distensibilidad dependen de la función endotelial, es decir, de la biodisponibilidad del NO. A este nivel las características mecánicas de la pared arterial pueden medirse de dos maneras. Una es el contorno de la onda de pulso, que depende de la onda generada por el ventrículo, de la estructura y tono del árbol arterial, así como del reflejo de la onda en la vasculatura distal (arteria radial). La otra es la medida del cociente grosor íntima/media, que se mide con ecografía modo B, y puede medirse en arteria carótida, braquial, radial o femoral. La precisión de la medida es muy dependiente del transductor y del ecografista.

4.1.1.4. Presión Arterial Central e Índice de Aumentación. La Presión Arterial Central (PAC) es la presión en la aorta, que determina el estrés y el daño sobre el corazón y los vasos principales del árbol vascular. La medición de la presión arterial periférica, mediante el uso de un tensiómetro, es considerada una alternativa práctica, aunque menos precisa, para medir la presión arterial central. El estudio CAFE ⁽¹²³⁾ ha

demostrado que los fármacos antihipertensivos tienen efectos considerablemente distintos sobre la presión arterial central, a pesar de tener un efecto similar sobre la periférica. Actualmente se está evaluando la importancia de la Presión Arterial Central (PAC), ya que probablemente refleje de una manera más fiable la elasticidad de las grandes arterias. La presión aórtica central se mide utilizando un sistema SphygmoCor®⁽¹²⁴⁾ no invasivo, que mide la presión aórtica central mediante el empleo de un programa informático que interpreta la forma de las ondas del pulso medido en la muñeca. Esta información se utiliza para generar una onda de pulso y mediciones de presión en el interior de las arterias importantes del cuerpo.

4.1.2. Determinación de marcadores solubles.

Se han propuesto gran variedad de marcadores plasmáticos, fundamentalmente moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1, E-selectina), endotelina, proteína C reactiva (PCR) ultrasensible, inhibidor del plasminógeno tisular, dimetil arginina asimétrica (ADMA), factor de Von Willebrand⁽¹²⁵⁾ y células progenitoras endoteliales.

Las moléculas de adhesión y la endotelina no pueden ser medidas por la mayoría de los laboratorios, presentado niveles titulares variables y por tanto poca fiabilidad.

La **PCR** es un marcador de inflamación que se sintetiza fundamentalmente a nivel de los hepatocitos, aunque también se ha detectado en vasos con aterosclerosis. A niveles elevados, tiene valor predictivo de eventos cardiovasculares y guarda correlación con la función endotelial, a mayor PCR, menor vasodilatación endotelio-dependiente⁽¹²⁶⁾. Sus limitaciones principales son la interferencia con otros procesos inflamatorios y la no disponibilidad de la técnica ultrasensible en muchos laboratorios de análisis clínicos.

La **Excreción Urinaria de Albúmina** (EUA) se puede determinar en orina de 24 horas o como cociente albúmina/creatinina (mg/g) en una muestra asilada de orina. La microalbuminuria es un trastorno de la pared capilar glomerular y se correlaciona bien con la disfunción endotelial⁽¹²⁷⁾. Sin embargo también influyen

otros factores no endoteliales como la membrana basal endotelial, los podocitos, y los túbulos renales, por lo que no es una medición pura de disfunción endotelial. Aún así, la correlación entre disfunción endotelial y EUA ha quedado más que establecida. Su valor pronóstico ha sido ampliamente demostrado en pacientes diabéticos, hipertensos y también en la población general. Además, una reducción de la microalbuminuria conlleva una mejora del pronóstico cardiovascular como demuestra el estudio MARPLE en pacientes con hipertensión esencial ⁽¹²⁸⁾. Por tanto su determinación permite detectar sujetos en riesgo y además evaluar el efecto de ciertas medidas terapéuticas encaminadas a su control.

4.1.3. Medición de la Vasodilatación endotelio-dependiente.

Es la manera más específica de evaluar la función endotelial, a pesar de que en el tono vasomotor influyen otros mecanismos como el neuronal.

4.1.3.1. Pruebas invasivas. Utilizan la difusión intrarterial de vasodilatadores, como la acetilcolina (endotelio-dependiente), que estimula la NO-sintetasa. La respuesta del endotelio normofuncionante a acetilcolina es la vasodilatación. Si hay disfunción endotelial, la respuesta dilatadora es menor o incluso vasoconstricción paradójica (coronarias). Por otro lado se usan vasodilatadores endotelio-independientes, como nitroglicerina, que aportan NO directamente a la a capa muscular subyacente, y sirven así de control comparativo. Los métodos más usados son dos. Uno la Angiografía Coronaria, con medición doppler del flujo sanguíneo. Es el método de elección para evaluar la función endotelial coronaria ⁽¹²⁹⁾. Otro, la Pletismografía de antebrazo, que mide cambios de volumen expresados como flujo (en ml) por 100ml de tejido por minuto ⁽¹³⁰⁾. La circulación venosa se interrumpe en la parte superior del brazo inflando un manguito de presión a 40mmHg y se registra la línea del flujo basal. Los agonistas se administran por un catéter colocado en la arteria braquial. Es un método largo y cruento.

4.1.3.2. Pruebas no invasivas. Utilizan estímulos como hiperemia postisquémica o estimulación simpática (ejercicio, frío). Estos estímulos provocan un incremento del flujo sanguíneo con la siguiente estimulación

del roce de la sangre sobre el endotelio, lo cual estimula la NO-sintetasa. El NO liberado provoca la dilatación arterial y la magnitud de ésta se conoce como dilatación mediada por flujo, que se considera representativa de la función endotelial. Hay distintas maneras de medirla. Una es la Eco doppler de arteria braquial con transductor de alta frecuencia (7-12 MHz) ⁽¹³¹⁾. Otra es la Pletismografía de antebrazo, pero estimulado con hiperemia postisquémica. La Pulsitometría permite la detección de cambios pulsátiles de volumen arterial.

En individuos con riesgo cardiovascular intermedio, la medición de la función endotelial permite identificar a los pacientes de mayor riesgo antes del desarrollo de lesiones vasculares, que podrían beneficiarse de tratamientos más agresivos.

La disfunción endotelial, por tanto, se asocia a un peor pronóstico cardiovascular. Está documentado que el tratamiento con aspirina, estatinas e inhibidores de la encima de conversión de la angiotensina, mejoran la función endotelial y reducen morbimortalidad cardiovascular. Otros fármacos, como los antioxidantes o los estrógenos han demostrado también mejorar la función endotelial, pero sin embargo no han demostrado disminuir los eventos cardiovasculares ⁽¹³²⁾.

En el caso de las dos familias farmacológicas que son el objeto de este estudio, las evidencias que tenemos son las siguientes. En primer lugar tenemos los Bloqueantes del sistema renina-angiotensina (ARA II) y los Inhibidores de la encima de conversión de la angiotensina (IECAs), parecen mejorar la disfunción endotelial, aunque este beneficio no se ha demostrado en todos los fármacos de estas familias, sólo en algunos. En pacientes diabéticos o con aterosclerosis, la mayoría de los estudios ha demostrado que la administración de ARA II mejoró la función endotelial de los pacientes tratados ⁽¹³³⁻¹³⁶⁾.

En el caso de los Calcioantagonistas o bloqueadores de los canales de calcio de la pared arterial, se ha comprobado el efecto antioxidante del Nifedipino, y su efecto en la expresividad de la NO-sintetasa mejorando la función endotelial. En un estudio con 343 pacientes que iban a ser sometidos a una intervención coronaria, la vasodilatación dependiente del endotelio fue medida con la acetilcolina

intracoronaria tras seis meses de tratamiento con Nifedipino, cerivastatina o placebo (¹³⁷). Sólo Nifedipino redujo la vasoconstricción medida con acetilcolina.

4.2. Distensibilidad arterial y Velocidad de Onda de Pulso (VOP).

Tanto la morbilidad como mortalidad de la Hipertensión Arterial se han relacionado con el daño arterial que puede afectar a varios órganos diana. Existen cambios estructurales y funcionales de la pared arterial que condicionan un mayor riesgo cardiovascular. La rigidez de las grandes arterias es la respuesta natural al envejecimiento arterial, pero ésta puede estar acelerada por determinados procesos patológicos como la HTA, el tabaco, la dislipemia, la diabetes mellitus y la insuficiencia renal crónica.

La rigidez arterial tiene una importante función en la elevación progresiva de la PA sistólica relacionada con la edad (¹³⁸). Hay documentadas suficientes evidencias de que las mediciones de los índices de rigidez y la VOP guardan relación con la enfermedad cardiovascular clínica (¹³⁹) y con un mayor número de eventos cardiovasculares. Incluso hay autores que ven una relación bidireccional entre la rigidez arterial y la HTA, demostrando que una rigidez aumentada se asociaba de forma independiente a un mayor riesgo de HTA futura.

La rigidez de la pared arterial depende de tres factores que son la distensibilidad, el espesor de la pared y el diámetro de la luz. Para estudiar la hemodinámica pulsátil de los fluidos en el ser humano, se ha utilizado el modelo de Windkessel. Dicho modelo consiste en que el flujo pulsátil de líquido que llega a un tanque de agua se convierte en flujo continuo de salida debido a una cámara de aire que ejerce una función compensadora a la pulsabilidad de entrada. La aplicación de este modelo experimental al lecho vascular humano ha permitido desarrollar modelos de propagación circulatoria que tienen en cuenta los efectos de una velocidad de propagación de la onda de presión y la creación de ésta de una onda de reflexión en la aorta y otras arterias. La función compensadora en la circulación sanguínea la proporcionan la aorta y otras grandes arterias, pues llegan a albergar hasta el 50% del volumen del ventrículo izquierdo durante la sístole (pulsatilidad cardíaca convertida en flujo continuo tisular). El árbol vascular humano se considera como un segmento tubular elástico que permite que la forma de transmisión del flujo a través de dicho tubo pueda darnos idea de la variabilidad de la forma de este segmento tubular y con ello conseguir información sobre su elasticidad o rigidez. La resistencia a una onda de presión en un

sistema de movimiento oscilatorio se llama *impedancia*. En el modelo humano la impedancia da lugar a la onda de reflexión, que es la resultante de de la reacción de la onda de presión cuando avanza y se refleja en el árbol vascular. Estas pequeñas reflexiones sumadas originan una onda menor que la originaria onda de presión, pero de dirección contraria, que vuelve a la aorta central al final de la sístole o al principio de la diástole. Esta onda protege a la microcirculación de la exposición a una presión pulsátil excesiva. Sólo cuando aumenta la rigidez de las arterias las ondas de reflexión vuelven de forma prematura durante la sístole, aumentando la carga pulsátil en el corazón y dando lugar a una peor perfusión coronaria durante la sístole, favoreciendo la disfunción diastólica, la isquemia y la insuficiencia cardíaca.

Por ello, dependiendo de la elasticidad de las grandes arterias, la contracción ventricular produce una forma de onda de pulso con velocidad diferente que se transmite a todo el árbol vascular. Así, cuanto más elástica sea la arteria más lenta será la VOP en su transmisión y más lenta será la onda de reflexión. En cambio, cuanto más rígida sea la arteria más rápida será la onda de pulso y de reflexión en su transmisión. La VOP se define por tanto como la velocidad de trayecto del pulso a lo largo de un segmento arterial y su unidad de medida es metro/segundo. Su valor patológico, implicado en la mayor mortalidad cardiovascular, es el igual o superior a 12,5 m/seg. Se considera normal un valor igual o inferior a 9 m/seg. Entre 9 y 12,5 m/seg se deben valorar la edad y patologías del paciente para obtener un significado patológico.

En el sistema arterial normal existe una amplificación importante de la onda de presión de avance conforme se propaga distalmente. Así en la aorta central hay poca superposición entre las ondas de avance y de reflexión, pero conforme aumenta la VOP se produce una superposición progresiva. Esto provoca un aumento de de la presión sistólica tardía, alterando el sistema normal de amplificación. Aumenta así la presión central resultante, que se cuantifica calculando *el índice de aumento* (AIx). El AIx es el porcentaje de la Presión de Pulso Central (PPC) que puede atribuirse a la onda de reflexión: $AIx = P/PPC$. Su unidad es porcentual (%), y se define normalmente negativa si la transición entre la onda de avance y al de reflexión cae por debajo de pico de presión. Por tanto el AIx es una variable compuesta por la fuerza de eyección del ventrículo izquierdo, la onda de reflexión y el tiempo del ciclo cardíaco. Su valor suele aumentar con la edad. Su valor debe ajustarse si la

frecuencia cardiaca es superior a 75 latidos por minuto. Se considera resistencia arterial manifiesta si el AIx es igual o superior al 35% ⁽¹⁴⁰⁾ (**Figura 1**).

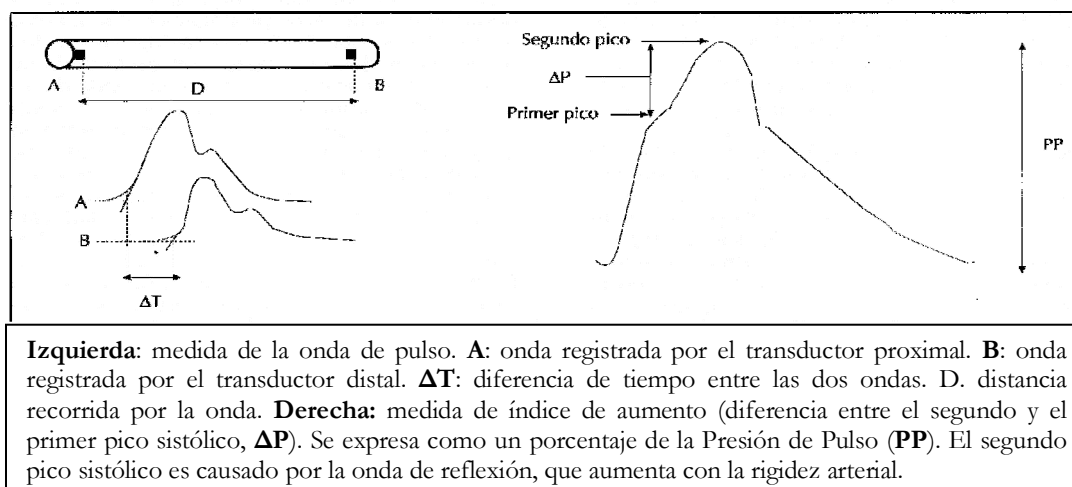


Figura 1. Representación de la Velocidad de Onda de Pulso y su medida.

Para evaluar estos parámetros in vivo se buscan métodos de medida que estimen la funcionalidad de la arteria de forma incruenta. Los últimos estudios realizados con métodos incruentos computerizados han demostrado que la VOP y el AIx son los dos mejores parámetros independientes para predecir acontecimientos cardiovasculares adversos y por eso los más utilizados en el momento actual ^(141,142).

La tecnología para el estudio de la Resistencia Arterial (RA) respecto a la VOP es diversa, en este estudio se empleó el método más utilizado y que reúne mayores criterios de estandarización. Éste es el Sistema Complior. El sistema Complior es un método no invasivo ⁽¹⁴³⁻¹⁴⁵⁾ de estimación de la distensibilidad arterial, que mide de forma automática la velocidad de onda de pulso carotídeo-femoral, cuya fiabilidad de la medida de la VOP ha sido evaluada en el estudio Complior ⁽¹⁴⁶⁾. El Sistema Complior está compuesto por un software en el que se debe indicar los parámetros de presión y pulso periférico, así como la talla, el peso y la distancia del segmento vascular a estudio (pulso carotídeo- pulso femoral). Cuenta también con dos sensores de presión de frecuencias entre 0,1-100Hz colocados a nivel de la carótida y femoral. La VOP se determina grabándose las ondas de estudio con un pedal y/o ratón acoplados al ordenador. Se necesita un mínimo de diez ondas grabadas para que la medición sea fiable. No requiere monitorización electrocardiográfica durante el estudio ^(147,148).

La fiabilidad de este estudio de la VOP, permite estimar la RA. Existen estudios como el REASON, donde se observa que un adecuado control de la PA con bloqueadores del eje renina-angiotensina como el perindopril, podría reducir de manera significativa la rigidez de la pared arterial pudiendo mejorar así el pronóstico de la enfermedad cardiovascular (^{149,150}). Algunos calcioantagonistas también parecieron mostrar resultados favorables, pero se precisan más estudios para confirmarlos (¹⁵¹).

Hoy en día se discute sobre el efecto específico de algunos fármacos antihipertensivos que aparte de su efecto hipotensor, reduzcan eficazmente la VOP. La obesidad en sujetos jóvenes se ha relacionado con la distensibilidad arterial (la pérdida de peso disminuía la rigidez arterial) así como la restricción de sodio en la dieta de pacientes ancianos.

4.3. Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial (MAPA):

En 1966, Maurice Sokolow y colaboradores, emplearon un aparato semiautomático de la casa Remler para comparar la PA ocasional en el consultorio con mediciones efectuadas durante las horas de vigilia en 124 pacientes diagnosticados de hipertensión (¹⁵²). Con este trabajo se pudo demostrar que la PA ambulatoria era un factor de predicción de las complicaciones hipertensivas mejor que la PA ocasional en el consultorio. En 1983, se profundizó en esta observación inicial con un estudio observacional prospectivo para comparar el poder predictivo de la PA en el consultorio convencional con el obtenido mediante el aparato Remler en 1.076 pacientes con hipertensión esencial (¹⁵³). El estudio comprobó los resultados cardiovasculares durante un período de 5 años. Este estudio confirmó que la monitorización ambulatoria de la PA (MAPA) era un factor de predicción más exacto de la evolución clínica de los pacientes hipertensos, que la PA medida en el consultorio (^{154,155}).

Tras la publicación de estos resultados hubo de pasar una década antes del desarrollo de aparatos de registro más modernos, completamente automáticos, que permitieran la realización de la MAPA de 24 horas en la práctica clínica habitual. Hoy día se considera el mejor método para diagnosticar la HTA y predecir su riesgo cardiovascular. Múltiples estudios respaldan esta opinión (¹⁵⁶⁻¹⁶⁰). En todos los casos, la PA durante 24 horas fue capaz de identificar a los pacientes con mayor riesgo de experimentar un episodio cardiovascular con más precisión que la PA en la consulta. Además se ha demostrado su aplicación a la población general, no sólo a hipertensos, como corrobora el estudio de

Ohasama (¹⁶¹⁻¹⁶²), con un seguimiento de 1.542 pacientes residentes en Japón. El estudio sueco de la ciudad de Uppsala también corrobora esta aplicación (¹⁶³). De lo último publicado en este sentido está el de Hansen (¹⁶⁴), que refuerza el carácter generalizable de la MAPA al demostrar sus ventajas en la predicción de la evolución cardiovascular tanto en hombres como en mujeres, en una población de 1.700 pacientes. Según este autor, únicamente la MAPA y no la PA tomada de forma aislada en la consulta, predice de forma significativa la mortalidad global y cardiovascular durante un período de seguimiento medio de 9,5 años. La MAPA aportó información pronóstica sobre la mortalidad global y cardiovascular en un grado mucho mayor que la PA en consulta. En este estudio la PA diastólica ambulatoria suministró más información acerca del riesgo cardiovascular que la PA sistólica ambulatoria, mientras que la PA sistólica y diastólica tomadas en la consulta no aportaron información de forma independiente sobre el riesgo de mortalidad cardiovascular.

El último informe del *Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research* (¹⁶⁵) subraya la MAPA como método importante para establecer el diagnóstico de hipertensión. Su efectividad sobre la PA aislada en consulta está recogida en las principales directrices internacionales para el diagnóstico y tratamiento de la PA, aunque no aparece en los algoritmos diagnósticos para la práctica clínica diaria. En este sentido, el *Canadian Hypertension Education Program (CHEP)*, en su última revisión de 2009 ha decidido recomendar la MAPA de 24 horas y el autocontrol de la PA en el domicilio como opciones para establecer el diagnóstico en los pacientes con hipertensión esencial leve a moderada (¹⁶⁶).

La monitorización ambulatoria de la presión arterial aporta información sobre la PA durante las actividades cotidianas y el sueño. La MAPA está indicada en la valoración de hipertensión de bata blanca en ausencia de lesiones de órganos diana. También es útil para evaluar a pacientes con resistencia aparente a la acción de los fármacos, síntomas de hipotensión en tratados con antihipertensivos, hipertensión ocasional y disfunción autonómica.

Los valores ambulatorios de PA son por lo general más bajos que las mediciones en la clínica. Los sujetos hipertensos tienen una media de PA de 135/85 mm Hg o más cuando están despiertos, y más de 120/75 cuando duermen. Las cifras de presión arterial obtenidas

con monitorización ambulatoria se correlacionan mejor con las lesiones de órganos diana que las medidas obtenidas en la consulta médica. La monitorización ambulatoria de la presión arterial también proporciona una medida de del porcentaje de lecturas de PA que son elevadas, la carga de PA y la reducción de PA durante el sueño. En la mayoría de los individuos, la PA desciende entre un 10 y un 20% durante la noche, a este patrón de descenso se le define como *patrón dipper*. En aquellos pacientes en los que no se observan tales descensos en el período nocturno, se les conoce como *patrón nondipper* o no depresor, y se ha comprobado que tienen un mayor riesgo de sufrir accidentes cardiovasculares. Además de averiguar el patrón de comportamiento de la PA en el MAPA, existen otros usos potenciales como determinar la variabilidad de la propia HTA o evaluar la eficacia de un tratamiento hipertensivo en mujeres con sospecha de preclampsia.

Por tanto, la monitorización ambulatoria de la presión arterial es un método de valoración de la Presión Arterial no invasivo, durante 24 horas y validado frente a medidas de PA intrarterial ⁽¹⁶⁷⁾.

La MAPA permite realizar un diagnóstico certero de la HTA y además evaluar la eficacia de un tratamiento antihipertensivo ⁽¹⁶⁸⁾. Cuando se trata de evaluar la actividad antihipertensiva de un fármaco utilizando la MAPA la primera referencia debe realizarse a los descensos absolutos de los valores medios de PA antes y después del tratamiento de forma global durante las 24 horas, o en períodos determinados como es el período de actividad, el período de sueño o el período que comprenda las últimas cuatro horas del intervalo entre dosis. El número de medidas (entre 60-70 mediciones en una MAPA de 24 horas) es uno de los factores más importantes en la superioridad de la MAPA sobre la PA clínica. Por tanto, con menor número de pacientes, y a través del cálculo del índice valle-pico y el smoothness index, se puede evaluar de forma fiable la eficacia de un tratamiento antihipertensivo ⁽¹⁶⁹⁻¹⁷⁰⁾. El índice valle-pico (trough to peak ratio) o índice TP es la relación entre la disminución de presión arterial entre el efecto del fármaco antihipertensivo al final del intervalo entre dosis (trough) y en el momento de su efecto máximo (peak), y su valor debe acercarse a la unidad. Si el índice TP fuera del 1, la reducción de presión arterial a la hora 24 de administrar el fármaco sería la misma que la máxima reducción conseguida después de su administración. Su finalidad es impedir un efecto máximo exagerado del fármaco. La FDA aconseja que el efecto antihipertensivo en el valle no debiera ser inferior a la mitad o a las dos terceras partes del efecto en el pico.

Un índice TP aceptable tendría que ser como mínimo del 0,5 al 0,66. El índice T/P se desarrolló como un índice para cuantificar la duración de actividad de un fármaco en relación con el máximo descenso alcanzado con la misma dosis. En la clínica diaria, el índice T/P nos ayuda a escoger el intervalo de dosificación de un fármaco. La homogeneidad del efecto del fármaco durante las 24 horas se conoce como smooth-index. Nos proporciona una idea del descenso uniforme y sin altibajos de la PA como efecto del fármaco. Permite dar el fármaco por la mañana y mantener su efecto durante las 24 horas. Este efecto nos permite actuar incluso sobre el patrón circadiano de la PA, modificándolo en función de la hora de su administración.

La MAPA nos permite distinguir entre Respondedores y no-respondedores. Aproximadamente entre un 60-70% de los pacientes responden a la acción individual de un fármaco (disminución de 10 o más mmHg respecto a los valores basales). Co respecto al índice T/P, una cuestión todavía no totalmente resuelta es si el índice TP se ha de medir en todos los pacientes o sólo en los respondedores.

Además de lo expuesto, la MAPA también muestra la variabilidad de la TA ⁽¹⁷¹⁾. La reproducibilidad como grupo de la variabilidad circadiana es aceptable; sin embargo, la individual es escasa, sea cuál sea el método utilizado para su cálculo, por lo que se aconseja poseer más de una MAPA cuando se quiere valorar el parámetro variabilidad circadiana.

La MAPA no sólo se correlaciona mejor con la valoración del daño orgánico de la HTA, sino que ha ayudado a su evaluación y seguimiento. Así se demuestra una mejor correlación con hipertrofia ventricular izquierda, accidentes cerebrovasculares o microalbuminuria. Diversos estudios han demostrado que los valores de PA sistólica de 24 horas se correlacionan significativa y positivamente tanto con el índice de masa ventricular como expresión de la masa del ventrículo izquierdo, como con el grosor relativo de la pared, siendo esto una expresión del remodelado ventricular. Los valores de los coeficientes de correlación oscilan de 0,30 a 0,45 en los diferentes estudios. Del mismo modo se ha demostrado una correlación significativa (0,36) entre los valores de PA de 24 horas y la excreción de pequeñas cantidades de albúmina en orina, microalbuminuria, muy superior a los 0,16 observados frente a las PA clínicas. La importancia en la producción del daño orgánico de los valores de PA durante las 24 horas viene además confirmada por la observación de que los pacientes con menor descenso de PA durante el descanso nocturno

muestran mayor grado de repercusiones tanto en el ventrículo izquierdo como en la excreción urinaria de albúmina. En individuos con descensos menores a este 10%, non-dipper, presentan índices de masa ventricular mayores y mayor excreción urinaria de albúmina (¹⁷²⁻¹⁷⁴).

4.4. Marcadores Biológicos de inflamación vascular.

Para evaluar los efectos de la PA sobre el árbol vascular se utilizan distintos indicadores tanto clínicos como bioquímicos o biológicos y de imagen. Últimamente se están determinando nuevos marcadores biológicos para detectar una mayor proporción de población con alto riesgo de enfermedad cardiovascular. Sobretodo de aquellos procesos inflamatorios que influyen en el desarrollo de la arterioesclerosis. Existen diversos marcadores biológicos de la inflamación y la homeostasis que podrían detectar daño vascular e incluso predecir accidentes cardiovasculares (¹⁷⁵⁻¹⁷⁷). Entre ellos destaca, la Homocisteína, la proteína C reactiva (PCR), la Interleuquina 6 (IL-6), el Factor de necrosis tumoral (TNF) y el fibrinógeno.

4.4.1. La homocisteína es un aminoácido sulfurado, producto del metabolismo de la metionina que está regulado por la actividad de la metionina sintetasa que es B6 y ácido fólico dependiente. La metionina es un aminoácido esencial aportado por las proteínas de alimentos tales como la carne, los huevos, los lácteos o el pescado. Las concentraciones de homocisteína plasmática pueden elevarse por defectos genéticos en las enzimas implicadas en su metabolismo o por deficiencias nutricionales en los cofactores vitamínicos. El metabolismo de la homocisteína es complejo. La homocistinuria es un raro déficit autosómico recesivo de la cistationina b sintetasa que se asocia a una elevación de la concentración de homocisteína total en sangre con una incidencia muy elevada de enfermedades vasculares prematuras. En 1969 McCully fue el primero en proponer que la homocisteína causaba arteriosclerosis (¹⁷⁸). En la década de los noventa, varios estudios demostraron que un aumento moderado del nivel plasmático de homocisteína confería un riesgo de enfermedad vascular, independiente de otros factores, similar al de la hiperlipidemia o tabaquismo. Además incrementaba de forma muy marcada dicho riesgo si iba asociado a tabaquismo y a hipertensión (¹⁷⁹⁻¹⁸⁰). Pacientes con niveles entre 9 y 14.9 $\mu\text{mol/L}$ presentaron un ratio de mortalidad de 1.9 en relación al del grupo control.

Pacientes con niveles entre 15 y 19.9 $\mu\text{mol/L}$ presentaron un ratio de mortalidad de 2.8 en relación al grupo control. Pacientes con niveles por encima de 20 $\mu\text{mol/L}$, presentaron un ratio de mortalidad de 4.5 en relación al grupo control. Aquellos pacientes homocigotos para la variante termolábil del gen MTHFR, tenían un riesgo aumentado de eventos coronarios e infartos cerebrales silentes (¹⁸¹⁻¹⁸³).

Debido a su papel aterogénico, ha sido considerada como un factor independiente de riesgo cardiovascular y también podría estar asociada a la HTA. La homocisteína posee propiedades aterogénicas y protrombóticas. Produce lesiones a nivel de la íntima de las arterias, favoreciendo la hipertrofia de la musculatura lisa vascular y el acumulo plaquetario que ayuda a la formación de trombos (¹⁸⁴). Los mecanismos de este daño vascular son múltiples. Posee propiedades quimiotácticas sobre los monocitos, favorece la inclusión de LDL-colesterol en los macrófagos de la íntima de la arteria y estas células con inclusiones lipídicas (células espumosas) son la base de la placa aterosclerótica. Su efecto protrombótico ha sido demostrado en pacientes con síndrome coronario agudo (¹⁸⁵). El estrés oxidativo de los radicales libres formados durante la oxidación de la homocisteína, provocan un daño directo sobre las células endoteliales (¹⁸⁶⁻¹⁸⁸). La exposición prolongada de las células endoteliales a la homocisteína reduce la actividad de la NO sintetasa, con lo que se disminuye la producción de NO, contribuyendo así a disminuir la vasodilatación endotelio dependiente y generando resistencia vascular arterial. Sus niveles séricos normales están entre 5 y 25 $\mu\text{mol/L}$.

Parece probado por tanto la fuerte relación entre los niveles elevados de homocisteína y el riesgo cardiovascular (¹⁸⁹⁻¹⁹²). Una reducción del 25% de los niveles séricos de homocisteína se ha asociado a una disminución del riesgo cardiovascular. También se ha relacionado con la insuficiencia cardíaca, ictus recurrentes, enfermedad coronaria prematura y tromboembolismo venoso. Esta asociación no ha sido casual, sino que parece ser un factor independiente de riesgo cardiovascular. Sin embargo, a pesar de lo dicho, diversos estudios han observado que esta relación entre hiperhomocisteinemia y enfermedad cardiovascular es más débil de lo esperado (¹⁹³⁻¹⁹⁵).

El papel de la vitamina B6 y ácido fólico en el descenso de niveles plasmáticos de homocisteína, también ha sido demostrado en distintos estudios (¹⁹⁶⁻¹⁹⁷), pero la

reducción del riesgo cardiovascular, con estas medidas no ha quedado claramente definida. El uso de ácido fólico y vitamina B en el estudio NORVIT, no demostró diferencias significativas comparadas con placebo en la prevención secundaria de eventos cardiovasculares ⁽¹⁹⁸⁾. IECAs, betabloqueantes y nitratos han mostrado en distintos estudios tendencia a reducir los niveles de homocisteína, pero su relación causal no ha sido bien establecida hasta ahora.

4.4.2. La PCR es un reactante de fase aguda que participa en un proceso de defensa innato ante una situación de daño tisular, inflamación o infección ⁽¹⁹⁹⁾. Es sintetizada principalmente en el hígado, siendo su producción estimulada en fase aguda por ciertas citoquinas (IL-1 e IL-6) y también por el TNF alfa. Su acción sobre células inflamatorias y mediadores del proceso aterogénico está bien establecida⁽²⁰⁰⁾. Aunque la PCR no es un marcador específico, pues está involucrada en otros procesos inflamatorios, su participación en la progresión de la arteriosclerosis y sus consecuencias clínicas parece estar bien establecida. Hay evidencias al respecto en modelos animales y también en sujetos aparentemente sanos. Los pacientes que presentan niveles séricos de PCR > 3mg/L, muestran placas de ateroma en la pared arterial y un mayor grado de aterosclerosis. La inflamación crónica y la disfunción endotelial contribuyen al inicio y progresión del proceso de aterosclerosis, por lo que una elevación relativa y mantenida de PCR se asocia con un claro aumento de riesgo cardiovascular ⁽²⁰¹⁻²⁰²⁾. La PCR puede actuar por sí misma en el proceso de la arterosclerosis, por lo que su papel no se limita a ser un marcador de riesgo ⁽²⁰³⁾.

En relación con los eventos cardiovasculares, los niveles séricos de PCR pueden predecir la progresión de la enfermedad coronaria ⁽²⁰⁴⁾. Se ha demostrado el valor predictivo de las concentraciones elevadas de PCR, por lo que podría ser utilizado en prevención primaria como predictor de eventos cardiovasculares a largo plazo ⁽²⁰⁵⁻²⁰⁷⁾. Esta relación entre síndrome coronario agudo y la elevación de reactantes de fase aguda como la PCR y la IL-6, sugieren que la inflamación crónica de la pared arterial coronaria juega un importante papel ⁽²⁰⁸⁻²⁰⁹⁾. Esta relación se avala con estudios que demuestran unos niveles de PCR más elevados en pacientes con síndrome coronario sin elevación del segmento ST (SCASEST) que en aquellos con angina estable ⁽²¹⁰⁾, por lo que se asocia a placa de ateroma vulnerable. El

pronóstico postinfarto también empeora si estos niveles de PCR siguen elevados durante el ingreso hospitalario ⁽²¹¹⁾. La PCR y la troponina, tiene un papel independiente y a la vez complementario en el significado pronóstico de un SCASEST ⁽²¹²⁾. Todo ello confirma que la PCR es un factor de riesgo independiente a corto y largo plazo de la mortalidad en pacientes con síndrome coronario agudo, incluso en aquellos que han sido sometidos a una temprana revascularización ⁽²¹³⁾. Su presencia también predice la recurrencia de eventos coronarios ⁽²¹⁴⁾. Además, se ha demostrado su relación en la insuficiencia cardiaca secundaria a disfunción sistólica, en el aumento del riesgo de muerte súbita, en el pronóstico del trasplante cardiaco y en la estratificación del riesgo de arteriopatía periférica.

Con respecto a la HTA, el posible valor predictor de los niveles de PCR en el desarrollo de hipertensión se estudió en una muestra de 20.000 mujeres con PA inferior a 140/90 e historia de HTA, con medida de los niveles séricos de PCR y un seguimiento de 7,8 años ⁽²¹⁵⁾. La hipertensión se desarrolló en el 11,5 % de las mujeres. Hubo una relación progresiva entre el aumento de los niveles de PCR (más de 3,5mg/L) y el desarrollo de HTA. Este resultado dota de un importante papel a la inflamación vascular en la patogénesis de la hipertensión. Incluso es posible que la PCR pueda contribuir de forma directa a la reducción de la síntesis de NO en las células endoteliales, favoreciendo el incremento de la resistencia vascular ⁽²¹⁶⁾.

Modificaciones en la dieta y ciertos fármacos han demostrado disminuir sus niveles séricos. El uso de estatinas ha demostrado reducir los niveles de PCR y esto se ha correlacionado con un descenso en el riesgo cardiovascular ⁽²¹⁷⁻²²⁰⁾. Fármacos antihipertensivos como los betabloqueantes han presentado resultados inciertos con respecto a la reducción de los niveles de PCR. En el estudio EUTOPIA, olmesartan demostró reducir las concentraciones de PCR ⁽²²¹⁾.

4.4.3. La Interleuquina 6, es la principal inductora de la síntesis hepática de la PCR. Tiene una vida media corta y una variabilidad diurna mayor que la PCR. Su valor como indicador de enfermedad coronaria se ha demostrado en población anciana y con enfermedad cardiovascular de base, así como su papel predictor de mortalidad en angina inestable ⁽²²²⁻²²⁴⁾.

4.4.4. El Factor de Necrosis Tumoral es un importante factor de inflamación vascular, secretado por diversos tipos de células involucradas en el proceso de arteriosclerosis (macrófagos, células endoteliales y células del músculo liso). Su actividad está aumentada en pacientes con cardiopatía, y también se ha relacionado con alteraciones del metabolismo lipídico y la resistencia insulínica ⁽²²⁵⁾. Sin embargo su vida media y variabilidad lo convierten en un marcador de eventos agudos pero no sería útil como predictor a largo plazo ⁽²²⁶⁾. No obstante los últimos resultados del *The Northern Manhattan Study*, lo utiliza como predictor fiable de la Hipertrofia Ventricular Izquierda ⁽²²⁷⁾.

4.4.5. El fibrinógeno es un marcador de daño endotelial y se ha demostrado su papel en el desarrollo de la HTA ⁽²²⁸⁾. Las implicaciones de los valores elevados de fibrinógeno en el plasma como factor de riesgo cardiovascular en las enfermedades coronarias, cerebral y de las arterias periféricas han sido descritas en diversos estudios clínicos y epidemiológicos ⁽²²⁹⁻²³⁰⁾.

4.4.6. La Velocidad de Sedimentación Globular (VSG), es una prueba inespecífica, influenciada por los niveles de fibrinógeno sérico, y que se ha utilizado como marcador no específico de inflamación vascular ⁽²³¹⁾.

4.4.7. La angiotensina II tiene propiedades proinflamatorias, por tanto el bloqueo de sus receptores mediante fármacos como Olmesartan (antagonista del receptor AT1 de la angiotensina II) parece reducir de manera significativa la microinflamación vascular. Esta inflamación vascular es mediada por ciertos marcadores biológicos como la Interleuquina 6, el factor alfa de necrosis tumoral, la PCR y el fibrinógeno ⁽²³²⁾.

4.5. Excreción Urinaria de Albúmina (EUA).

La Excreción Urinaria de Albúmina (EUA) se puede determinar en orina de 24 horas o como cociente albúmina/creatinina (mg/g) en una muestra asilada de orina. Se consideran valores normales <30mg/g, microalbuminuria entre 30 y 300 mg/g y proteinuria por encima de 300mg/g. La microalbuminuria es el reflejo de un trastorno de la pared capilar glomerular y se correlaciona bien con la disfunción endotelial ⁽²³³⁾. Su valor pronóstico ha sido ampliamente demostrado en pacientes diabéticos, hipertensos y también en la

población general. La excreción urinaria de albúmina, microalbuminuria, es un factor de riesgo de progresión de nefropatía diabética en diabéticos tipo 1 y diabéticos tipo 2 conocido desde hace décadas (²³⁴⁻²³⁶). Igualmente se ha correlacionado clásicamente con el daño orgánico precoz en pacientes con HTA esencial (²³⁷⁻²³⁸), quedando claro su papel como factor de riesgo independiente de la diabetes y la HTA en la mortalidad cardiovascular (²³⁹⁻²⁴⁰).

En pacientes no diabéticos, la presencia de microalbuminuria es una señal de que la vasculatura renal, en concreto el endotelio, no funciona bien. Entre pacientes no diabéticos con HTA esencial, la microalbuminuria se ha relacionado con niveles elevados del Factor de von Willebrand, que pueden contribuir de forma directa al aumento del riesgo cardiovascular (^{241, 242}). La disfunción endotelial está también presente en pacientes diabéticos y el grado de disfunción coronaria endotelial parece ser mayor en aquellos con microalbuminuria (²⁴³). En el Cardiovascular Health Study, que analizó 3.000 pacientes, se comprobó que la microalbuminuria presentaba una correlación positiva con el incremento la edad, de la PA y de los marcadores inflamatorios como la PCR (²⁴⁴). Esta asociación, no es sólo como indicador de riesgo, sino que también juega un papel pronóstico. Esta circunstancia se apreció en el análisis retrospectivo del estudio HOPE (²⁴⁵). El uso de ramipril disminuyó en este estudio el riesgo de progresión a nefropatía. Sin embargo este beneficio no queda claro si es debido al efecto del fármaco sobre el sistema renina-angiotensina, o es debido al descenso de la PA.

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) es definida como Función excretora reducida con IFG por debajo de 60 ml/min por 1.73 m² (corresponde aproximadamente a una creatinina >1.5 mg/dl en varones y a >1.3 mg/dl en mujeres), o presencia de albuminuria (>300 mg/día o 200 mg en índice albúmina/creatinina) de forma persistente, según las guías K/DOQI (²⁴⁶). Los objetivos terapéuticos son enlentecer el deterioro de la función renal y prevenir los eventos cardiovasculares. La HTA aparece en la mayoría de estos pacientes y deberían ser tratados de manera más agresiva para conseguir un control adecuado de la PA, frecuentemente con tres o más fármacos para conseguir los objetivos de valores de PA <130/80 mmHg (²⁴⁷⁻²⁴⁸). Los fármacos antihipertensivos y su efecto frente a la microalbuminuria fueron revisados en el estudio PREVEND (²⁴⁹). Fosinopril fue comparado con pravastatina y placebo, y demostró reducir de forma significativa la EUA y

la mortalidad cardiovascular. Similares resultados se obtuvieron en análisis retrospectivos del estudio LIFE, donde losartan comparado con atenolol, se asoció al descenso de la albuminuria y se demostraba beneficios cardiovasculares ⁽²⁵¹⁾.

Los IECAs y ARA II han demostrado efectos favorables en la progresión de la enfermedad renal diabética y no diabética; un aumento en el límite de la creatinina sérica de alrededor de un 35 % sobre la línea basal con IECAs o ARA II es aceptable y no hay razón para interrumpir el tratamiento hasta el desarrollo de hiperpotasemia. Con enfermedad renal avanzada (estimada con un IFG <30 ml/min por 1.73m², correspondiente a una creatinina sérica de 2.5 a 3 mg/dl) el incremento de dosis de diuréticos de asa es necesario generalmente en combinación con otras clases de fármacos. Actualmente está en curso el estudio ALTTITUDE, que asocia Aliskiren (un inhibidor directo de la renina) a un IECA o ARA II en pacientes hipertensos y diabéticos con afectación renal, que pretende valorar la mejora de la función renal y un descenso en la morbimortalidad debida a eventos cardiovasculares ⁽²⁵¹⁾

Por tanto, los Inhibidores de la enzima de conversión (IECA) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II), parecen ser los grupos farmacológicos que más reducen la EUA ^(252,253). Una reducción de la microalbuminuria conlleva una mejora del pronóstico cardiovascular según los datos presentados por el estudio MARPLE ⁽²⁵⁴⁾. Aún queda por aclarar el efecto debido al descenso de la PA y al que se debe al efecto del propio fármaco, pues no todos los IECAs ni ARA II, han demostrado disminuir la disfunción endotelial. Algunos calcioantagonistas, como el Lercanidipino, también han demostrado proporcionar un cierto efecto nefroprotector debido a su efecto dilatador de las arteriolas aferentes y eferentes.

4.6. Fondo de ojo.

Se conoce como retinopatía hipertensiva a las alteraciones sufridas por las arteriolas, el parénquima retiniano, el nervio óptico y la coroides en el curso del proceso hipertensivo. Es reconocido el valor del fondo de ojo en el diagnóstico del grado o severidad de la HTA. Keith y Wagener en 1939, contribuyeron al estudio de la retinopatía hipertensiva clasificando a los enfermos en 4 grupos. Los grados I y II fueron aquellos casos en que los cambios arteriulares como la atenuación y aumento del reflejo luminoso (“alambre de cobre”) son leves. Estudios posteriores han encontrado dificultad en diferenciar estos dos

grupos. Se hace más énfasis en los grado III y IV, que incluyen exudados algodonosos, exudados duros, hemorragias y cambios intravasculares extensos. La etapa IV se diferencia por adicionar el edema del disco óptico. En la actualidad se señala que existe un paralelismo entre las alteraciones vasculares del fondo de ojo y la afectación al nivel del ovillo vascular, del riñón, el encéfalo y de otros tejidos, de manera que dichas alteraciones detectadas mediante la fundoscopia pueden constituir un índice para conocer la repercusión de la HTA sobre los vasos sanguíneos ⁽²⁵⁵⁻²⁵⁷⁾.

4.7. Electrocardiograma (ECG).

El ECG mide la actividad eléctrica cardíaca, y muestra ciertas alteraciones que nos indican daño cardíaco secundario a la HTA. Se valorará especialmente la presencia de hipertrofia ventricular izquierda (HVI, Criterios de Sokolow: S en V1 + R en V5 ó V6 \geq 35 mm); también las alteraciones del ritmo, de la conducción o de la repolarización. La HVI en el ECG es un factor de riesgo independiente para la aparición de complicaciones cardiovasculares en la población hipertensa, especialmente cerebrovasculares ⁽²⁵⁸⁾. Es más, la evolución electrocardiográfica de la HVI también condiciona el pronóstico del paciente, y la regresión de la HVI conlleva una reducción de las complicaciones cardiovasculares ⁽²⁵⁹⁾. Se ha demostrado que la regresión de la HVI en el ECG predice la regresión en el ecocardiograma ⁽²⁶⁰⁾ por lo que el ECG parece un buen método de seguimiento en estos pacientes. Las guías de actuación clínica coinciden en que el objetivo de tratamiento del paciente hipertenso debe ser no sólo el control de la presión arterial (PA), sino la protección de los órganos diana de la hipertensión y la disminución de la morbilidad y la mortalidad asociadas ⁽²⁶¹⁾. La detección de HVI con los métodos disponibles, en especial el electrocardiograma, por su fácil accesibilidad, es de especial interés en la evaluación y el tratamiento del paciente hipertenso. El estudio ERIC-HTA se diseñó para estimar el riesgo de presentar un accidente cerebrovascular (ACV) en la población hipertensa española atendida en los centros de salud. Uno de los parámetros que se evalúa para estimar el riesgo de presentar un ictus es la presencia de HVI en el ECG ⁽²⁶²⁻²⁶³⁾. El objetivo era estudiar, en dicha población, la prevalencia de HVI en el ECG y las características demográficas y clínicas de estos pacientes. Se concluyó que la prevalencia de HVI en el electrocardiograma era elevada y se asociaba con una mayor prevalencia de diabetes, y enfermedad renal y cardiovascular, además de revelar un control de la presión arterial deficiente ⁽²⁶⁴⁾.

5. BLOQUEO DE LA ANGIOTENSINA II.

Los efectos beneficiosos de disminuir la PA, hoy en día están claramente documentados. En ensayos clínicos el tratamiento de la hipertensión redujo la incidencia de ictus en un 35-40%, la del infarto de miocardio en un 20-25% y la de la insuficiencia cardiaca en más de un 50% ⁽²⁶⁵⁾. Por tanto el objetivo en pacientes hipertensos, con HTA leve-moderada, es conseguir unas cifras de PA sistólica <140 y PA diastólica < 90 mmHg ⁽²⁶⁶⁾.

En condiciones fisiológicas, el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) desempeña un importante papel en la regulación de la presión arterial y de la homeostasis hidrosalina. En condiciones patológicas, la activación del SRAA y el aumento de los valores tisulares de angiotensina II ⁽²⁶⁷⁻²⁷⁴⁾, participan en la génesis de numerosos procesos cardiovasculares que aumentan la morbimortalidad del paciente, tales como la hipertensión arterial (HTA), la hipertrofia cardiaca, el remodelado cardiovascular, la nefropatía diabética, la cardiopatía isquémica o la insuficiencia cardiaca y renal. Las acciones fisiopatológicas de la A-II son consecuencia de su interacción con receptores específicos localizados en la superficie de la membrana de las células diana. Hoy sabemos que existen, al menos, 2 tipos de receptores, denominados AT₁ y AT₂. Los receptores AT₁ se distribuyen por todos los tejidos del adulto, en particular, en el corazón, los vasos, el riñón, el endotelio y el sistema nervioso central. Los AT₂, que predominan en los tejidos fetales, disminuyen tras el nacimiento y en el adulto sano se encuentran en pequeñas cantidades en el riñón, las adrenales, el corazón, el cerebro, el útero y el testículo. También se ha descrito la existencia de receptores AT₃, activados por la angiotensina III, y receptores AT₄, activados por la angiotensina IV en células endoteliales y musculares lisas vasculares, adrenales, el sistema nervioso central, el corazón y el riñón. Aunque la función de los receptores AT₄ no es bien conocida, participan en la regulación del flujo cerebral y en procesos de aprendizaje.

La Angiotensina II es un potente vasoconstrictor y es el principal efector del sistema renina-angiotensina (SRA), que como hemos visto desempeña un papel central en la regulación de la PA. Los Inhibidores de la Enzima de Conversión de la Angiotensina (IECAs), abrieron un frente para el tratamiento de la HTA bloqueando este sistema. En los últimos años se han desarrollado fármacos que inhiben de forma selectiva los receptores de la angiotensina II tipo 1, disminuyendo algunos de los efectos secundarios de los IECAs. Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, tienen una eficacia probada en el tratamiento de la HTA ⁽²⁷⁵⁾, y su perfil de tolerabilidad es similar a placebo, con unas tasas

de cumplimiento terapéutico superiores incluso a IECAs. El estudio ONTARGET⁽²⁷⁶⁾, se compuso de una amplia cohorte de pacientes catalogados como de alto riesgo cardiovascular (cardiopatía isquémica crónica, ictus, arteriopatía periférica establecida y un grupo de diabéticos con lesión de órgano diana). Se demostró que el bloqueo del SRA mediante IECAs (ramipril) en pacientes con elevado riesgo cardiovascular o diabetes redujo la morbimortalidad de causa cardiovascular. Este estudio además analizaba el uso combinado de IECAs (ramipril) y ARA II (Telmisartan) en pacientes con enfermedad vascular o diabéticos con alto riesgo. Las conclusiones del estudio determinaron que Telmisartan era equivalente a Ramipril en estos pacientes, y con menos efectos adversos, además de mostrar que el uso combinado de estos fármacos no incrementaba el beneficio de ambos por separado. La tasa de abandonos por efectos adversos (hipotensión, hiperpotasemia, deterioro de la función renal) fue claramente mayor en el grupo de terapia combinada. La terapia combinada quedaba reservada por tanto para el tratamiento de la nefropatía proteinúrica y en pacientes con insuficiencia cardíaca bajo un estricto control de las posibles complicaciones⁽²⁷⁷⁾. En los últimos años, ensayos clínicos controlados han demostrado que los ARA-II son los fármacos de elección en el tratamiento de la HTA, la insuficiencia cardíaca y la nefropatía de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Por otro lado, la angiotensina II, en estudios experimentales, acelera el desarrollo de la arteriosclerosis, por diversos mecanismos, como generación de anión superóxido, disfunción endotelial, inflamación, fibrinólisis⁽²⁷⁸⁾. Algunos estudios con fármacos que bloquean el receptor AT1 de la angiotensina II han demostrado una reducción de los biomarcadores que intervienen en el proceso arteriosclerótico⁽²⁷⁹⁻²⁸⁵⁾ independientemente de la reducción de la presión arterial.

Olmesartan medoxomilo, es un antagonista no peptídico de los receptores tipo 1 de la angiotensina II (ARA II), que bloquea de manera selectiva estos receptores a nivel del músculo liso vascular, con lo que inhibe los efectos vasoconstrictores de la angiotensina II⁽²⁸⁶⁾. En pacientes adultos hipertensos, una dosis única diaria de Olmesartán medoxomilo redujo las cifras medias de de PA ambulatoria de 24 horas y aumentó las concentraciones plasmáticas de renina y angiotensina II⁽²⁸⁷⁾. En ratas, Olmesartán inhibió la respuesta presora inducida por la angiotensina II⁽²⁸⁸⁾ e impidió la reducción de marcadores de la inflamación vascular inicial⁽²⁸⁹⁻²⁹⁰⁾, el remodelado del miocardio⁽²⁹¹⁾ y la fibrosis miocárdica⁽²⁹²⁾ inducida por la inhibición de la síntesis del óxido nítrico. Olmesartan redujo también la

excreción urinaria de proteínas en ratas obesas y diabéticas y en ratas hipertensas. En modelos animales de aterosclerosis, Olmesartán reduce el área de las lesiones de placas aórticas y también el engrosamiento de la íntima en cortes transversales de la aorta (²⁹³).

Olmesartan medoxomilo, es un profármaco que se hidroliza rápidamente, dando lugar a Olmesartán en el tubo digestivo. Allí se absorbe rápidamente alcanzando una concentración máxima plasmática de 0,22-2,1 mg/L en un tiempo de 1,4-2,8 horas (²⁹⁴). La semivida de eliminación terminal es de 12-18 horas y se excreta por heces (60%) y orina. Con esta semivida, el bloqueo de los receptores de la angiotensina II se consigue con una sola administración diaria del fármaco. Otros ARA II presentan semividas más bajas: irbesartán (11-15 horas), losartán (2 horas) y su metabolito activo (4 horas) y valsartán (6 horas). Además no precisa ajuste de dosis en pacientes ancianos y ni en aquellos con insuficiencia renal. No se metaboliza por las enzimas del citocromo P-450, por lo que su perfil de interacciones medicamentosas es muy seguro, y no interfiere con fármacos como la warfarina o la digoxina (²⁹⁵).

Olmesartan ha sido comparado con otros ARA II como irbesartan, candesartan, valsartan y losartan, destacando sobre ellos un inicio de acción más rápido y unas cifras de reducción de la PA superiores a las alcanzadas con los otros ARA II (²⁹⁶⁻²⁹⁸).

6. BLOQUEO DE LOS CANALES DE CALCIO.

Los antagonistas del calcio del grupo de las dihidropiridinas, son un grupo variado de fármacos que han evolucionado desde la primera generación de moléculas como Nifedipino. Las dihidropiridinas de tercera generación inhiben el flujo de entrada del calcio a través de la membrana al músculo liso y cardíaco. Al ser su efecto más prolongado y específico, no producen taquicardia refleja y sus efectos secundarios se han visto sensiblemente disminuidos. El mecanismo de su acción antihipertensiva se debe a un efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular, reduciendo así la resistencia periférica total. Estos fármacos han demostrado ser muy eficaces en el tratamiento de pacientes hipertensos.

Los bloqueantes de los canales del calcio de acción prolongada, tienen un posible efecto antiaterogénico que no guarda relación con su actividad antihipertensiva. Así amlodipino en el estudio PREVENT redujo la progresión de la aterosclerosis a nivel carotídeo (²⁹⁹) probablemente por mejora de la función endotelial vía óxido nítrico. En otro estudio amlodipino redujo las moléculas de adhesión en ratas con lesiones arterioscleróticas (³⁰⁰). Otros betabloqueantes de tercera generación, más vasoselectivos y lipofílicos, como lercanidipino y manidipino también han demostrado, en estudios experimentales, un efecto antioxidante (³⁰¹⁻³⁰²).

Lercanidipino es una dihidropirimidina de tercera generación cuyo mecanismo de acción es el bloqueo de los canales de calcio tipo L de las membranas de la musculatura lisa del tejido vascular (³⁰³⁻³⁰⁴). Está dotado de una actividad antihipertensiva prolongada debido a su alto coeficiente de reparto en la membrana, y carece de efectos inotrópicos negativos debido a su elevada selectividad vascular. Al igual que para otras 1,4-dihidropiridinas asimétricas, la actividad antihipertensiva de la lercanidipino se debe principalmente a su enantiómero-(S). Lercanidipino se absorbe completamente después de la administración oral de 10-20 mg. Debido al alto metabolismo de primer paso, la biodisponibilidad absoluta de Lercanidipino administrado oralmente aumenta en condiciones de ayuno. La distribución desde el plasma a los tejidos y órganos es rápida y amplia. El grado de fijación a las proteínas plasmáticas de lercanidipino excede el 98%. Lercanidipino se transforma predominantemente en metabolitos inactivos y alrededor de un 50% de la dosis se excreta por la orina. Se metaboliza por la vía del citocromo P450 (CYP) 3A4. Se ha determinado que la vida media terminal es de 8 a 10 horas y la actividad terapéutica se prolonga 24 horas debido a su elevada afinidad por la membrana lipídica, y la disponibilidad aumenta con el incremento de la dosis. La biodisponibilidad sistémica de lercanidipino es probable que aumente en la insuficiencia hepática y renal.

Se ha estudiado la eficacia de Lercanidipino tanto en estudios comparativos como no comparativos con otros calcioantagonistas y con otras familias de fármacos antihipertensivos, demostrando ser un fármaco eficaz en el control de la HTA en diversos estudios como el COHORT, el LEAD o el ELLE (³⁰⁵⁻³⁰⁹). Su tolerabilidad y baja incidencia de efectos secundarios también ha sido suficientemente probada con otros agentes de la misma familia, debido sobretodo a su selectivo mecanismo de acción. También se ha demostrado un efecto antihipertensivo satisfactorio de lercanidipino en pacientes con

hipertensión arterial resistente, hipertensión sistólica aislada y grupos de alto riesgo como pacientes ancianos o diabéticos (³¹⁰⁻³¹¹). La buena tolerabilidad de este fármaco aumenta el cumplimiento y la adherencia terapéutica.

Lercanidipino ha demostrado en ensayos clínicos poseer efectos protectores a nivel renal, del sistema cardiovascular y sus órganos diana. Su efecto dilatador de las arteriolas aferentes y eferentes lo dotan de ese efecto nefroprotector (³¹²). También ha sido descrito su efecto antioxidante sobre la vasodilatación arterial y reduciendo la actividad oxidativa de las proteínas de baja densidad (³¹³⁻³¹⁴) y ha demostrado en el estudio LAURA la reducción de hipertrofia ventricular izquierda en pacientes hipertensos con y sin diabetes (³¹⁵).

II. HIPÓTEISIS DEL ESTUDIO. OBJETIVOS.

La HTA es una enfermedad cuya prevalencia nos da una idea clara de su trascendencia, con claras consecuencias en la morbilidad y mortalidad de la población. Valorar la respuesta al tratamiento antihipertensivo de ciertos marcadores de daño arterial puede darnos algunas respuestas. Aquí se analizarán los resultados de dos nuevos fármacos, Olmesartan (potente antagonista del receptor AT1 de la angiotensina II) y Lercanidipino (calcioantagonista de tercera generación que se caracteriza por su elevada lipofilia y actividad antioxidante endotelial). Los objetivos del estudio son los siguientes:

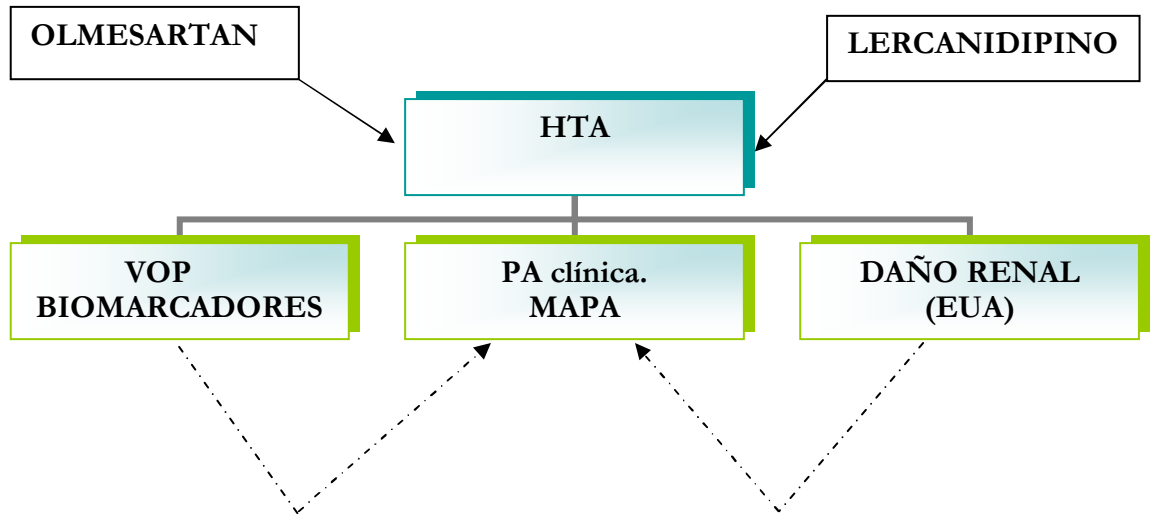
1.1. Objetivo Primario:

Valorar el daño orgánico de la HTA a nivel vascular (marcadores biológicos proinflamatorios y estimación de la distensibilidad arterial mediante la Velocidad Onda de Pulso) y renal (Excreción Urinaria de Albúmina), basal y tras tratamiento con Olmesartan y Lercanidipino.

1.2. Objetivos Secundarios:

- a) Conocer el porcentaje de reducción de la EUA, Homocisteína, PCR, IL-6, TNF y Fibrinógeno al final del estudio.
- b) Presión de pulso.
- c) Valorar la eficacia del tratamiento antihipertensivo con Olmesartan y Lercanidipino a las 8 y 16 semanas, tanto en PA clínica como mediante MAPA.
- d) Valorar índice pico-valle (o índice T/P) y smoothness index de ambos fármacos.
- e) Evaluar el patrón circadiano de la PA y su variabilidad.
- f) Observar la tolerabilidad y el cumplimiento del tratamiento (efectos secundarios y abandonos).
- g) Evaluar las características clínicas y epidemiológicas que se correlacionan con un mayor porcentaje de daño cardiovascular.

Esquema del estudio:



III. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se trata de un estudio abierto, prospectivo, con intención de tratar, aleatorizado, que evalúa el efecto que produce Olmesartan medoxomilo y Lercanidipino sobre la disfunción endotelial y la rigidez arterial. La disfunción endotelial ha sido estimada a través de marcadores inflamatorios (PCR, IL-6, Homocisteína, fibrinógeno y Factor de Necrosis Tumoral) y mediante la EUA. La rigidez arterial se ha estimado mediante la VOP. A su vez se ha estudiado la relación de la VOP con el descenso de la presión arterial clínica (PAC) y la monitorización ambulatoria de presión arterial de 24 horas (MAPA) en pacientes hipertensos no tratados previamente. Se ha analizado si el efecto obtenido sobre los objetivos del estudio, se debe al descenso de la PA o a un efecto propio de cada fármaco. Para ello se diseñó este estudio de la siguiente manera.

1. Criterios de inclusión y de exclusión:

Se consideraron como criterios de inclusión:

- a) Edad comprendida entre 18 y 80 años, de ambos sexos.
- b) Pacientes con HTA leve-moderada no tratados, confirmados con valores de MAPA > 135/85 (diurnos: 8:22h).
- c) Hipertensión arterial esencial leve o moderada.
- d) No existir ninguna contraindicación para el empleo de ARA II o Calcioantagonistas (embarazo, lactancia, estenosis arteria renal bilateral, o estenosis arteria renal en paciente monorreno...).
- e) Pacientes que aceptaron su participación (consentimiento informado).

Se consideró criterio de exclusión mujeres embarazadas, HTA secundaria de cualquier etiología, antecedentes de insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, antecedentes psiquiátricos, hepatopatía crónica, insuficiencia renal con creatinina > 1,5 mg/dl y uso de antiinflamatorios de forma regular, corticoides o simpaticomiméticos.

2. Protocolo de estudio:

A todos los pacientes se les realizó una visita basal donde se recogía la historia clínica; se tomaron los datos sociodemográficos (Iniciales, fecha visita, edad y sexo); examen físico incluido peso, talla, Índice de Masa Corporal, cintura, cadera; factores de riesgo y enfermedades cardiovasculares asociadas; hábito tabáquico (se consideró

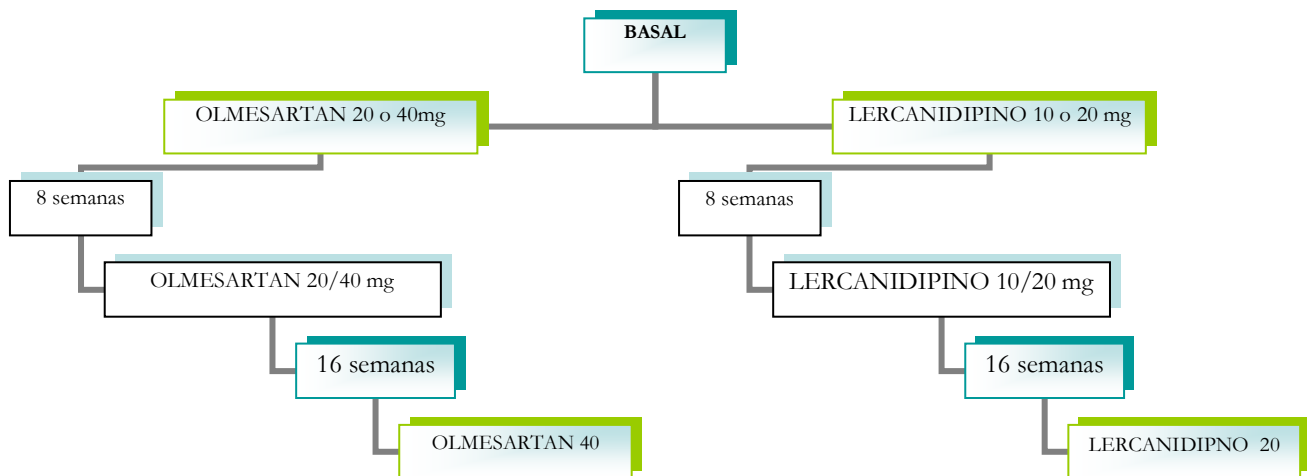
exfumador aquellos pacientes que llevaban más de 3 años sin fumar). Se midió la PA clínica y se solicitó una batería de pruebas complementarias que incluían: hemograma, bioquímica y microalbuminuria orina de 24 horas y homocisteína plasmática. Como factores de actividad inflamatoria se solicitaron PCR, IL-6, TNF y fibrinógeno. Al día siguiente se le volvía a citar para anotar el registro de la MAPA de 24 horas y realizar la VOP según el método Complior. Las visitas se realizaron entre las 9h y 10 h de la mañana.

A los pacientes que cumplían todos los criterios se iniciaba tratamiento con olmesartan 20 o 40 mg en dosis única a juicio del investigador, hasta completar el número de pacientes requerido para el estudio. Posteriormente, se realizó una nueva selección de pacientes que cumplieron los criterios del estudio y a ellos se les administró Lercanidipino 10 o 20mg en dosis única a juicio del investigador hasta completar el número de pacientes requeridos para dar relevancia al ensayo.

A las 8 semanas se tomó la PA en consulta, siguiendo los criterios internacionales. Se analizó el grado de cumplimentación de tratamiento a juicio del médico, autoconfesado por el paciente. Aquellos pacientes que presentaron una presión arterial controlada, siguieron el mismo tratamiento. Aquellos pacientes que no fueron controlados con la dosis inicial, se les suministró un aumento de dosis, llegando a subir hasta 40 mg de Olmesartan, y hasta 20mg de lercanidipino (excepto para aquellos pacientes que habían iniciado tratamiento con 40 mg de Olmesartan o 20mg de Lercanidipino). En esta visita también se recogían los acontecimientos adversos comunicados por los pacientes u observados por el investigador.

El estudio se completaba a las 16 semanas de tratamiento repitiendo el protocolo de la visita inicial, incluyendo la MAPA y la VOP. Se tomó de nuevo la PA clínica según los criterios internacionales. Se preguntó por el grado de cumplimentación del tratamiento y su tolerabilidad. A aquellos pacientes que no respondieron bien al tratamiento, se les administró un diurético del asa que se añadió a la dosis máxima del fármaco que tomaban, con una nueva cita a los tres meses para evaluar la respuesta al tratamiento (resultados no evaluados).

Esquema protocolo:



IV. PACIENTES Y MÉTODO.

1. Pacientes:

Entre septiembre de 2006 y diciembre de 2007 se seleccionaron de manera prospectiva y abierta 84 pacientes con HTA no tratada previamente en la unidad de HTA y lípidos del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada.

Fueron candidatos a participar en el estudio aquellos pacientes diagnosticados de HTA esencial, con HTA leve-moderada (PAS < 180 y/o PAD < 110) no tratados o no controlados en monoterapia con fármacos distintos a los ARAII o Calcioantagonistas, y que no tenían contraindicación para la utilización de Olmesartan y/o Lercanidipino. El diagnóstico se confirmó mediante MAPA de 24 horas.

La PA clínica se definió como la obtenida en la consulta mediante el uso de un esfigmomanómetro de acuerdo con el protocolo internacionalmente aceptado (³¹⁶). Se estableció el diagnóstico de HTA mal controlada cuando la media de dos determinaciones de PA realizadas con un esfigmomanómetro de mercurio y separadas por 5 minutos fue igual o superior a 140 y/o 90 mmHg. Además del criterio clínico el paciente debía ser considerado hipertenso según la MAPA, PA diurna > 135/85 mmHg. Se excluyeron los pacientes con HTA de bata blanca.

2. Medida de la PA:

La medida de la PA se realizó en sedestación con un esfigmomanómetro de mercurio calibrado, tras 5 minutos de reposo o transcurrida media hora desde el último consumo de tabaco. Se tomó como PA sistólica (PAS) el primer ruido de Korotkoff y como PA diastólica (PAD) el quinto ruido (³¹⁷). En cada paciente se midió la PA en 2 ocasiones separadas por un intervalo de 5 minutos, siendo la cifra de PA consignada la resultante de la media aritmética de ambas determinaciones. Las medidas de PA fueron realizadas sólo por los médicos pertenecientes a la Unidad de HTA y lípidos.

3. MAPA de 24 horas:

Los pacientes fueron sometidos a una MAPA de 24 horas en una jornada de actividad habitual. Se utilizó el sistema oscilométrico modelo SpaceLabs 90207 (SpaceLabs Inc, EE.UU), validado frente a determinaciones de PA intraarteriales

(³¹⁸), cuyo monitor se programó para realizar lecturas cada 20 minutos entre las 7:00 y las 22:00 horas (periodo diurno) y cada 30 minutos entre las 22:00 y las 7:00 horas del día siguiente (periodo nocturno). El manguito se colocó en el brazo no dominante y se utilizó el manguito de obesos cuando el caso lo requirió. Se excluyeron del análisis las determinaciones que el sistema detecta como medidas erróneas y que elimina automáticamente; esto es: PAS > 260 ó < 70 mmHg, PAD > 150 ó < 40 mmHg y frecuencias cardiacas > 200 ó < 20 latidos por minuto.

Se consideraron técnicamente válidos los registros: 1) con al menos un 85% de lecturas teóricas realizadas (es decir, al menos 46 sobre 62 lecturas posibles), 2) los que incluían al menos una lectura por hora y 3) los que completaron las 24 horas del registro.

4. Velocidad de Onda de Pulso (VOP):

Se realizó por medición automatizada entre la carótida y la femoral usando el dispositivo Complior® (Colson, Paris, Francia), dispositivo validado, con coeficientes de reproducción tanto intra como inter observador ≥ 0.9 (³¹⁹). El principio básico es la presión de pulso generada por la eyección ventricular se propaga a través del árbol vascular y su velocidad se determina por las propiedades geométricas y elásticas de la pared arterial.

La VOP se calcula midiendo el tiempo de transito de la onda pulsátil entre dos puntos (en este caso, entre carótida y femoral) y la distancia entre el mecanotransductor carotideo y femoral. Se ajusta de forma automatizada hasta obtener una buena calidad de las ondas, como se aprecia en la siguiente figura (figura 2):

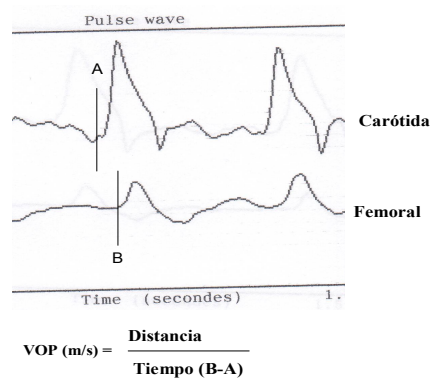


Figura 2. Cálculo de la VOP según el método Complior.

Actualmente se considera el método no invasivo “Gold Standard” (^{320,321}) para la determinación de la rigidez arterial. Aunque se sabe que también tiene sus limitaciones, en especial con la obesidad, ya que al determinar la distancia en la superficie corporal, no se corresponde exactamente con la distancia de la aorta. A todos los pacientes se realizaba el día de la MAPA, con reposo previo de al menos diez minutos, sin haber fumado, y sin consumo previo de cafeína.

5. Marcadores inflamatorios y homocisteína:

La determinación de PCR se analizó mediante inmunoturbidimetría (prueba tina-quant de proteína C-reactiva, intensificada con látex, de Roche). Los valores de normalidad se sitúan entre 0-1 mg/dL.

La determinación de fibrinógeno se llevo a cabo mediante autoanalizador, utilizando como reactivo STA fibrinogen (Roche) con valores de normalidad entre 200-400 mg/dL.

La determinación de interleucina-6 se realizó por inmunoradiometría, (biosource europe s.a.) Las concentraciones que son detectadas van desde 0,65 a 600 pg/mL. No muestra reacciones cruzadas con interleucina1 alfa, 1 beta, 2, 3, 4. Interferon alfa, gamma, TNF-alfa y gamma, ni factores de crecimiento. Coeficiente de variación intra ensayo del 4,3-6,7% e interensayo 2,3-8,3%.

La determinación de TNF-alfa igualmente se determinó por inmunoradiometría (biosource, europe s.a.) con sensibilidad de 5 pg/ml y sin reacciones cruzadas para TNF beta, interleucina 1, 2, interferón alfa, beta, gamma. Los coeficientes de variación intraensayo 2,2-6% e interensayo 2,8-7%.

La determinación de homocisteína se realizó mediante inmunoanálisis de polarización de fluorescencia (IMx homocysteine). La sensibilidad se sitúa en 0,5 umol/L. Coeficiente variación intraensayo 3,7-5,2% e interensayo 3,6-8,1%.

6. Excreción Urinaria de Albúmina:

La EUA fue evaluada mediante la orina de 24 horas. En todos los pacientes se recogió la orina de 24 horas y se determinó la albúmina por radioinmunoensayo. El valor normal del laboratorio fue <30 mg/24h, considerando microalbuminuria ente 30 mg/24 h y 300 mg/24 h y macroalbuminuria por encima de 300 mg/24 h.

7. Análisis estadístico:

Se realizó un Análisis Descriptivo para estudiar las características de los sujetos y describir la población. Este análisis se hizo de forma global y estratificada por grupo de fármaco (Olmesartan/Lercanidipino). Se realizó un Análisis Bivariante para conocer las posibles asociaciones entre las variables dependientes y las independientes. Para identificar los factores de riesgo que producen un evento se procedió a la parte de Análisis Multivariante.

7.1. Análisis descriptivo: El análisis de los datos realizado fue por intención de tratar e incluyó:

- a) Estadística descriptiva, media (desviación estándar), porcentajes.
- b) T de Student para datos apareados en variables cuantitativas (antes y después del tratamiento).
- c) Coeficiente de correlación de pearson para pares de variables cuantitativas.
- d) Análisis de la varianza de una vía (ANOVA I). Los resultados se muestran como media (desviación estándar).

Se calcularon medias, desviaciones típicas, máximos y mínimos, para las variables cuantitativas con distribución normal, mientras que en otro caso se calcularon medianas y rangos intercuartílicos. Para las variables cualitativas se calcularon frecuencias absolutas y relativas.

7.2. Análisis Bivariante:

Se estudiaron las relaciones entre las variables dependientes y las independientes dos a dos a través de los test estadísticos necesarios. Anteriormente se calcularon las diferencias en el tiempo de las distintas

variables numéricas medidas. Así, para la asociación entre variables cuantitativas se utilizó el test de Correlación de Pearson, mientras que cuando la variable independiente era categórica se usó la T-student o el ANOVA dependiendo si era una variable de dos o más categorías, respectivamente. El análisis se hizo globalmente y por fármaco.

7.3. Análisis Multivariante:

Diferenciando entre la variable resultado y las independientes. Inicialmente se realizó un análisis para reducción de dimensiones, Análisis Factorial, intentando que en los factores quedaran representados las variables de MAPA, los Marcadores Inflamatorios y la Velocidad de Onda de Pulso.

Posteriormente al análisis factorial se realizó un Análisis de la Varianza de Medidas repetidas para estudiar si los cambios que se producían en las variables numéricas dependientes estaban influenciados por el tipo de fármaco que se tomaba. Este análisis se ajustó por el Índice de Masa Corporal y consumo de Tabaco.

De igual manera para estudiar si la disminución producida en las variables dependía, no solamente, de las Presiones arteriales sino también del fármaco, se ajustaron rectas de regresión Lineal Múltiple. Se tomó como variable dependiente las diferencia entre antes y después del tratamiento de las variables marcadores inflamatorios y velocidad de onda de pulso. Como variables independientes se tomaron el factor que representaba las diferencias de las presiones arteriales (24 horas, diurnas, nocturnas), el fármaco consumido y la iteración de estas dos, buscando que esta última fuese significativa para así confirmar que la disminución producida en la variable dependiente era debida al efecto del propio fármaco consumido.

El análisis se realizó con el SPSS 13.0 para Windows, y se tomó como significativo $p < 0,05$.

8. Todos los pacientes dieron su consentimiento verbal, para la realización del estudio. Consentimiento informado.

V. RESULTADOS.

Los resultados se analizaron de forma independiente para cada fármaco y luego se analizó su comparativa.

1. OLMESARTAN.

En el brazo de Olmesartan, se incluyeron en el estudio un total de 42 pacientes, de los que finalmente completaron el mismo 40 pacientes, uno retirado por crisis hipertensiva al tercer día de iniciar el tratamiento y otro por efectos secundarios, en este caso cefalea. A los pacientes con HTA diagnosticada por MAPA se inició tratamiento con Olmesartan 20 o 40mg.

La edad media fue $48,40 \pm 9,13$ años. El 44,9% eran hombres. El IMC era de $27,32 \pm 3,35$. El 26,5% de los pacientes presentaba obesidad. La glucemia basal era de $90,34 \pm 18,13$ gr/dL, sin que hubiese diferencias al final del estudio.

De los 42 pacientes, 27 se declaraban fumadores activos por 15 que no lo eran (73%).

La dosis media de inicio de Olmesartan fue 22,14 mg (7,1% 10mg, 78,6% 20mg y 14,3% 40mg). En un 25 % hubo que duplicar la dosis a las 8 semanas de tratamiento dado que la PAC era $> 140/90$ mmHg. Las dosis media al final del estudio fue 26,7 mg (3,6% 10 mg , 60,7% 20 mg y 35,7% 40 mg).

1.2. OLMESARTAN Y VOP.

La VOP se redujo de forma significativa desde los valores basales hasta los valores encontrados después del tratamiento con Olmesartan durante 16 semanas. De forma basal la media de la VOP en los pacientes fue de $10,38 \pm 1,81$ m/s. A la semana 16, los resultados mostraban una media de $9,14 \pm 1,60$ m/s, de forma significativa con una $p < 0,0001$. Se produjo una reducción de 1,24 m/s (ver figura 1), y con independencia del grado de reducción de la PA sistólica.

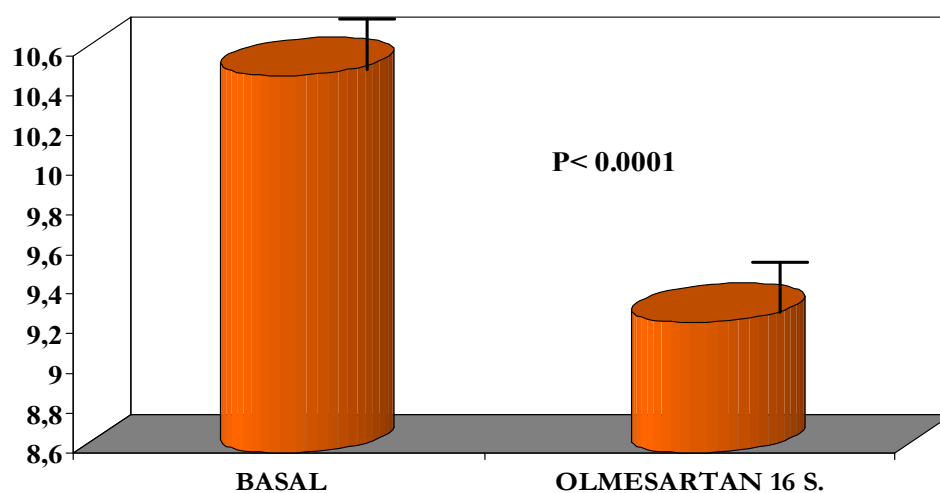


Figura 3. Descenso de la VOP tras tratamiento con Olmesartan.

1.2. VOP y MAPA.

Los cambios en la PA tanto clínica como medida en un registro de 24 h horas, comparados con la VOP se resumen en la **tabla 2**:

	Pretratamiento (semana 0)	Postratamiento (semana 16)	P
PASC	147,60±11,00	125,53±11,74	<0,0001
PADC	93,81±9,18	82,61±9,38	<0,0001
PAS 24h	134,95±8,25	122,18± 9,57	<0,0001
PAD 24h	87,24±6,59	78,08±7,82	<0,0001
FC24h	74,85±7,36	75,13±6,87	0,66
PAS diurna	139,93±8,54	126,51±9,91	<0,0001
PAD diurna	91,46±6,60	81,95±7,97	<0,0001
FC diurna	78, 60±8,02	78,53±7,30	0,27
PAS nocturna	127,46±10,20	115,10±10,52	<0,0001
PAD nocturna	80,54±8,10	71,49±8,30	<0,0001
FC nocturna	68,21±7,88	68,41±7,50	0,92
VOP	10,38±1,81	9,214±1,60	<0,0001

Tabla 2. Se muestra la media y desviación estándar. T student para datos apareados.

La PAS clínica media descendió de $147,60 \pm 11,00$ mmHg a $125,53 \pm 11,74$ mmHg (grado de reducción de 22,1 mmHg) de forma significativa ($p > 0,001$). La PAD clínica descendió de forma significativa de $93,81 \pm 9,18$ a $82,61 \pm 9,38$ mmHg (grado de reducción 11,2 mmHg), también de forma significativa. La PAS en el MAPA de 24 horas se redujo de forma significativa, pasando de $134,95 \pm 8,25$ a $122,18 \pm 9,57$ mmHg (grado de reducción 12,77 mmHg), así como también se redujo de forma significativa su medición diurna y nocturna. La PAD en la MAPA de 24 horas pasó de $87,24 \pm 6,59$ a $78,08 \pm 7,82$ mmHg (con un grado de reducción de 9,16 mmHg), de forma significativa, así como su medida diurna y nocturna (**tabla 3**).

	VOP (r Pearson)	p
PAS clínica	0,36	0,03
PAD clínica	0,26	0,12
PAS 24h	0,40	0,01
PAD 24h	0,40	0,01
PAS diurna	0,42	0,008
PAD diurna	0,42	0,008
PAS nocturna	0,35	0,02
PAD nocturna	0,38	0,01

Tabla 3. Correlación entre el descenso de VOP y descenso de PA tras tratamiento con Olmesartan 16 semanas.

Se observa entonces una reducción de la PA muy significativa ($p < 0,0001$) tanto para PAS clínica y de MAPA como para PAD clínica y de MAPA. Olmesartan no afectó a la frecuencia cardiaca. El 59,15% consiguió un control de PAC $< 140/90$ mmHg, mientras que por MAPA se consiguió un control $< 135/85$ (periodo diurno) en el 50,73%.

El grado de descenso de la PAS, tanto clínica como de MAPA, no se correlacionó con la reducción en la VOP ($p > 0,05$). Sin embargo sí resultó correlacionarse con el

descenso de la PAD de los tres periodos del MAPA. Presentaba un coeficiente de correlación de pearson $r=0,26$ para la PAD de 24horas ($p=0,05$), un coeficiente de correlación de pearson $r=0,29$ para la PAD diurna ($p=0,03$) y un $r=0,27$ para la PAD nocturna ($p=0,05$), como se aprecia en la figura 2.

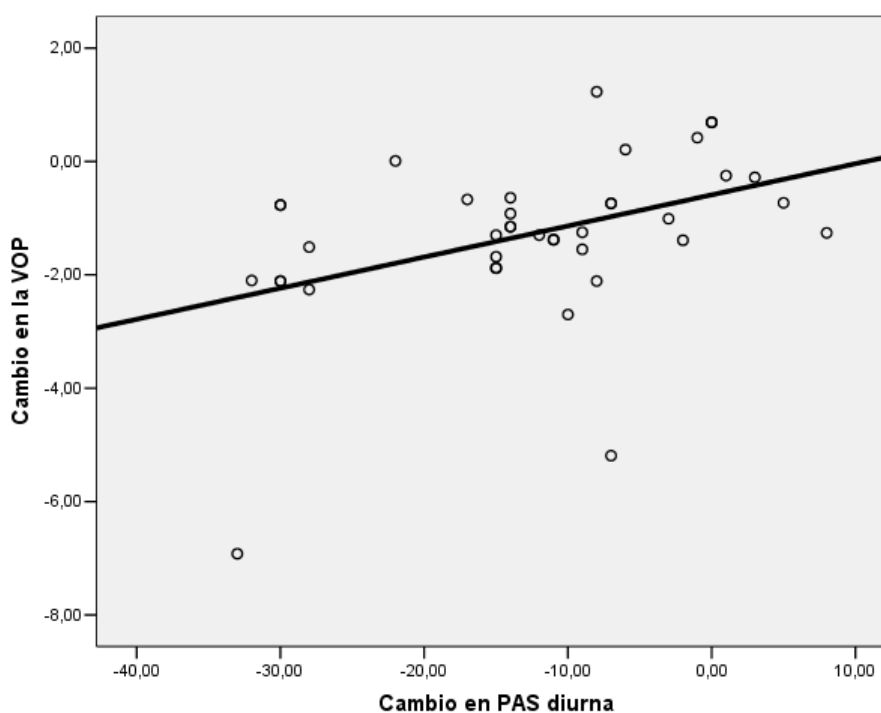


Figura 4. Correlación entre el descenso de VOP y descenso de PAS diurna tras tratamiento con Olmesartan 16 semanas.

La VOP pasó de 10,38 a 9,21m/seg al final del tratamiento. No hubo diferencias en el grado de descenso de la VOP dependiente del sexo, para los hombres fue de $-1,6\pm 1,39$ m/s frente a $-1,04\pm 0,99$ m/s para las mujeres. Sin embargo, aunque no se encontraron diferencias significativas en la reducción del a VOP dependiente de la edad de los pacientes, si se encontró una tendencia a una mayor reducción en la VOP en el grupo de pacientes más jóvenes respecto a los más mayores, a pesar de una menor reducción de PA en el grupo de pacientes más jóvenes, como vemos en la tabla 4:

	<40 años (I) N:14	40-55 años (GII) N:36	55 años (G III) N:14	P
PAS clínica	-14,00(9,35)	-21,44(14,56)***	-11,08(16,90)	0,083
PAD clínica	-5,25(7,97)*	-11,88(7,58)	-7,26(10,48)	0,070
PAS 24h	-4,16(5,67)*	-13,16(10,12)	-9,28(11,25)	0,024
PAD 24h	-3,50(4,88)*	-10,16(8,07)	-5,85(7,43)	0,018
PASd	-5,83(6,13)*	-13,83(11,01)	-9,85(11,50)	0,065
PADd	-4,66(5,86)*	-10,66(8,53)	-6,14(8,27)	0,045
PASn	-2,00(7,28)*	-12,88(9,75)	-8,00(13,09)	0,007
PADn	-2,66(5,86)*	-9,88(7,86)***	-4,57(8,20)	0,008
VOP	-1,72(1,66)	-1,15(0,89)	-0,91(1,20)	0,245

PASd: presión arterial sistólica diurna. PADd: presión Arterial diastólica diurna. PASn: presión arterial sistólica nocturna. PADn: presión arterial diastólica nocturna VOP: velocidad de onda de pulso carotideo-femoral. *p<0.05 entre Grupo I y I. ** p < 0.05 entre Grupo I y III. *** p<0.05 entre Grupo II y III

Tabla 4. Cambio en las Presiones Arteriales y en la VOP por grupos de edad. Descenso medio y desviación estándar ().

Olmesartan reduce de forma significativa la VOP respecto al valor basal en pacientes dipper y nondipper, siendo el grado de reducción similar en ambos grupos. El porcentaje de respondedores a MAPA fue de 66,7%, mientras que para la PA clínica fue de 61,1%. Las siguientes figuras (figuras 5 y 6) ilustran estos datos.

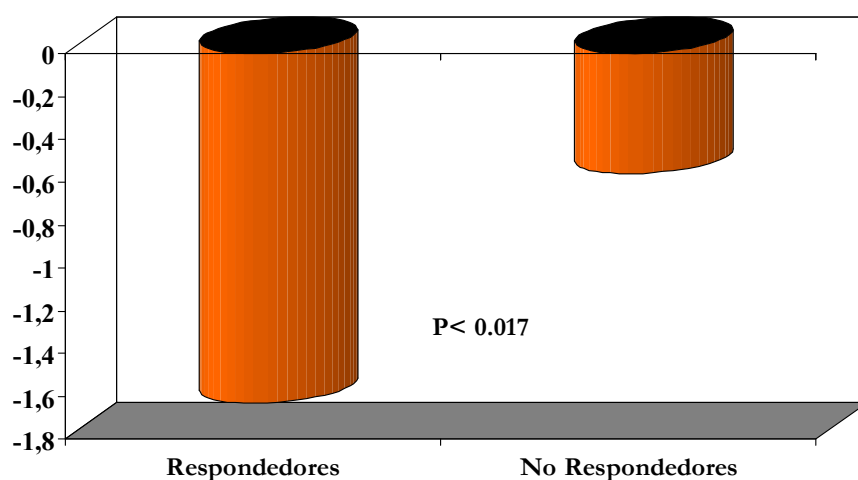


Figura 5. VOP y PAD. Respondedores: Descenso de PAD 24 horas > 5 mmHg.

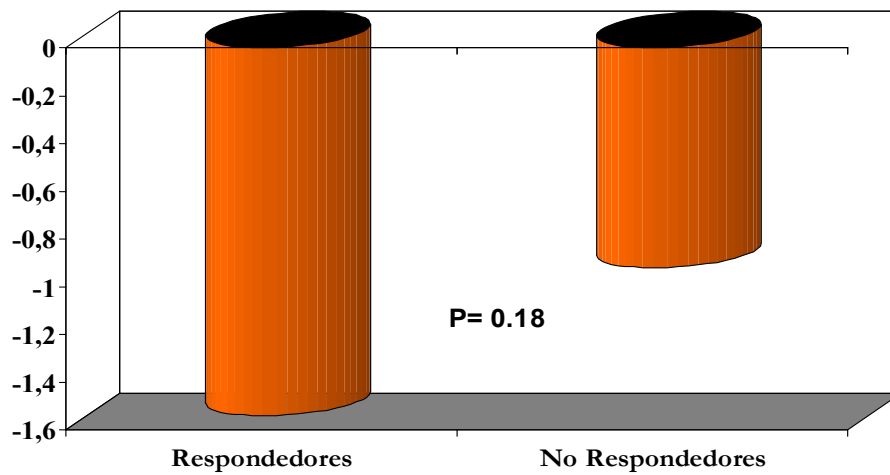


Figura 6. VOP y PAD. Respondedores: Descenso de PAS 24 horas > 10 mmHg.

Con respecto al patrón circadiano se demostró un descenso de pacientes con patrón non-dipper tras 16 semanas con Olmesartan, de forma significativa (figura 7).

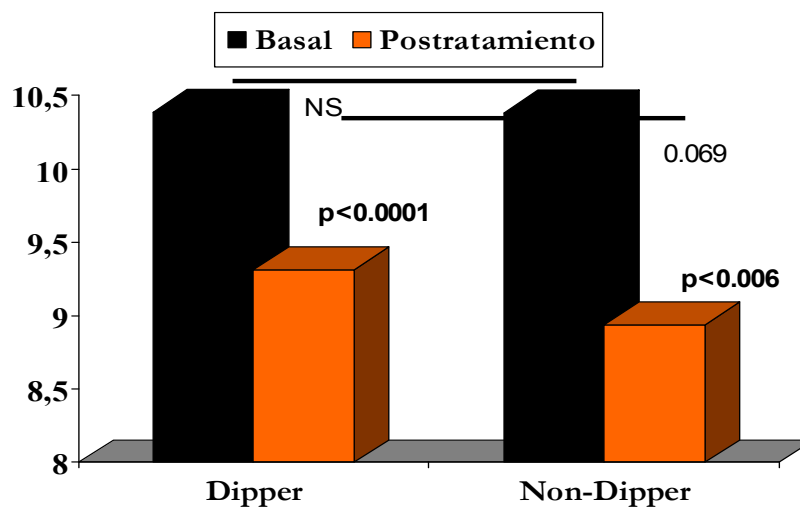


Figura 7. Comparativa patrón circadiano y VOP.

1.3. VOP y Presión de Pulso.

Se partía con una PP clínica de $50,25 \pm 11,22$ mmHg que llegó a ser de $42,57 \pm 5,7$ mmHg al final del estudio. La PP en la MAPA de 24 horas fue al inicio de $47,37 \pm 8,02$ mmHg, mientras que al final del estudio fue de $44,50 \pm 7,28$ mmHG.

Se observó una reducción significativa de forma global. Esta reducción era más llamativa en mujeres y también en el grupo de pacientes que partía de forma basal con unos valores de PP más elevados.

En la **tabla 5** se expone la evolución de la Presión de Pulso y en la **figura 8** se exponen de forma general y por sexos.

	Basal	Postratamiento	p
PP clínica	50,25 ±11,22	42,57± 8,32	<0.0001
PP 24 horas	47,37±8,02	44,50± 7,28	<0.0001
PP diurna	48,15±8,15	44,93± 7,70	<0.0001
PPnocturna	46,59±8,21	44,09± 7,56	<0.0001

Tabla 5. PP durante las 16 semanas de tratamiento con Olmesartan.

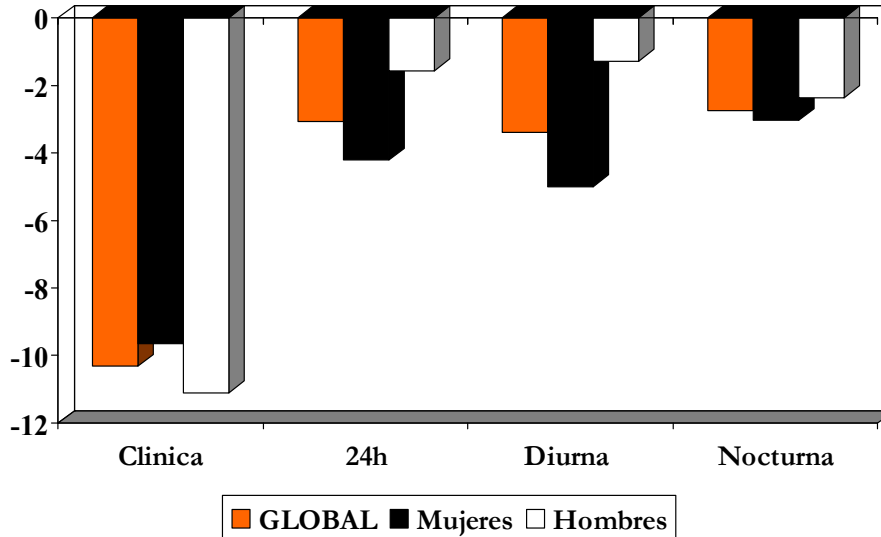


Figura 8. PP tras tratamiento con Olmesartan durante 16 semanas. Global y por sexo.

Tras cruzar los resultados de la PP con la VOP, se obtuvo una buena correlación entre ambas sin llegar a la significación estadística. Se alcanzó una r de 0,21 para la PP clínica ($p=0,20$) y una r de 0,23 ($p=0,14$) para la PP de 24 horas. Ambos métodos miden bien la rigidez arterial (**Tabla 6**).

	VOP (r Pearson)	p
CPP Clínica	0,21	0,20
CPP 24 horas	0,23	0,14
CPPdiurna	0,21	0,18
CPP nocturna	0,14	0,37

Tabla 6. Correlación entre el descenso de la VOP y la PA tras tratamiento con Olmesartan 16 semanas.

1.4. Olmesartan y Marcadores de inflamación vascular:

Al iniciar el tratamiento la media de leucocitos era 6.782 ± 1.225 /mL (al final del estudio 6.922 ± 1329 /mL). La VSG $13,08 \pm 7,31$ mm a la primera hora (al final era de $16,26 \pm 9,02$ mm). El fibrinógeno pasó de $291,36 \pm 57,58$ mg/dl a $311,32 \pm 87,32$ mg/dl al final del estudio. La PCR pasó de $4,64 \pm 5,04$ mg/dl, a $4,81 \pm 8,81$ mg/dL. La IL-6 fue de $33,43 \pm 27,42$ pg/mL al inicio del estudio, y al final su media era de $13,81 \pm 20,27$ pg/mL (**figura 9**). El TNF alfa basal era de $34,07 \pm 22,47$ pg/mL, y al final su media fue de $23,02 \pm 19,13$ pg/mL (**figura 10**).

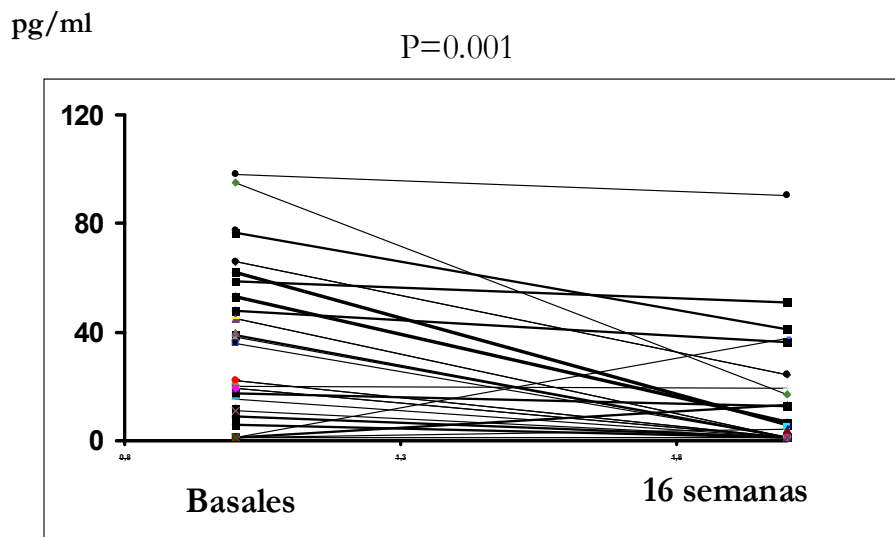


Figura 9. IL-6 tras tratamiento con Olmesartan 20-40 mg.

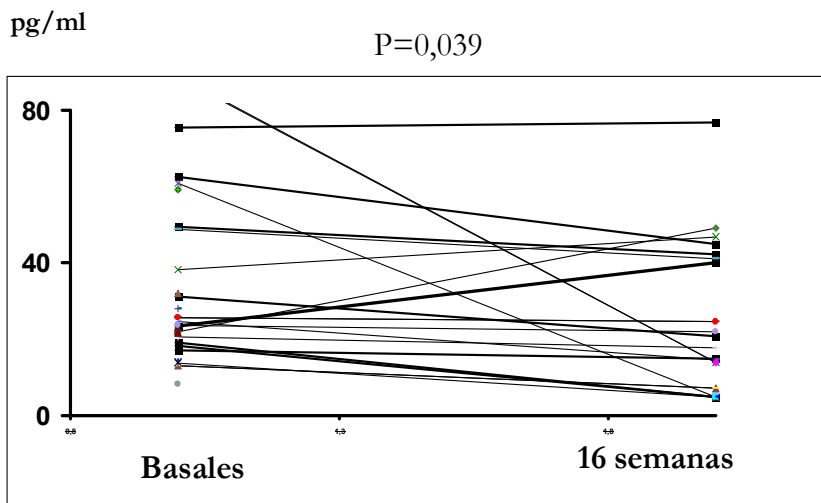


Figura 10. TNF alfa tras tratamiento con Olmesartan 20-40 mg

Tras analizar los valores de los marcadores inflamatorios de forma basal y tras un tratamiento de 16 semanas con Olmesartan (**tabla 7**), se observó una reducción significativa de las cifras de IL-6 (de 33,43pg/ml a 13,81pg/mL), TNF alfa (de 34,07 a 23,02pg/mL) y Homocisteína (de 11,07 μ mol/dL a 9,62 μ mol/dL). La Homocisteína presentó unos valores iniciales de 11,07 \pm 7,82 μ mol/dL, siendo al final a las 16 semanas de tratamiento de 9,62 \pm 5,4 μ mol/dL.

Esta reducción era independiente del descenso de la PA y la VOP, salvo en la IL-6 donde si se apreciaba una correlación significativa con respecto a la VOP.

No había diferencias con respecto al sexo. Destacaba que las mayores reducciones de estos factores se conseguían en el grupo de pacientes con mayor edad.

Por el contrario, la VSG se vio aumentada de manera significativa.

El colesterol total basal era de 200 \pm 53mg/dL (199,80 \pm 40,37 al final). El colesterol HDL basal era de 56,26 \pm 12,75mg/dL (siendo 54,86 \pm 12,77 mg/dl al final). El colesterol LDL basal era de 130 \pm 27,03 mg/dL (siendo de 117 \pm 30,58 al final). Los valores medios de triglicéridos al inicio fueron de 113,97 \pm 53 mg/dl y al final resultaron ser 109,31 \pm 50,49 mg/dL.

El perfil lipídico demostró un descenso del colesterol LDL tras el tratamiento, pero sin diferencias estadísticamente significativas.

	Basal	Postratamiento	p
Leucocitos	6.782±1.225	6.922±1329	0,52
VSG	13,08±7,31	16,26±9,02	0,004
Fibrinógeno	291,36±57,58	311,32±87,32	0,34
PCR	4,64±5,04	4,81±8,81	0,53
Inteleukina-6	33,43±27,42	13,81±20,27	<0,0001
TNF-alfa	34,07± 22,47	23,02±19,13	0,039
Homocisteína	11,07±7,82	9,62±5,4	0,038

Tabla 7. Marcadores inflamatorios antes y después del tratamiento Olmesartan.

	IL-6	p	TNF-alfa	p
PAS clínica	-0,10	0,58	0,05	0,81
PAD clínica	0,31	0,10	0,08	0,69
PAS 24h	0,02	0,91	0,22	0,31
PAD 24h	-0,10	0,58	0,28	0,20
PAS diurna	-0,04	0,83	0,18	0,40
PAD diurna	-0,18	0,36	0,21	0,33
PAS nocturna	0,10	0,59	0,23	0,28
PAD nocturna	-0,02	0,90	0,32	0,13
VOP	-0,44	0,01	-0,22	0,31

Tabla 8. Correlación entre el descenso de IL-6 y TNF alfa, con respecto al descenso de la PA y la VOP.

	<40 años (GI)	40-55 años (GII)	> 55 años (G III)	p
Leucocitos	-163,33±86,8	188,5±1342,2	323,7±2054,4	0.82
VSG	0,5±3,61	3,19±6,01	3,87±5,4	0.50
Fibrinógeno	-0,75±19,7	4,42±65,44	137,5±156,2	0.05
PCR	-0,01±2,07	-0,51±4,71	4,57±11,6	0.22
IL6	-15,73±26,4	-23,58±19,8	-21,1±30,9	0.77
TNFalfa	-4,4±4,1	-15,0±28,0	-10,9±34,3	0.74

Tabla 9. Cambio de los marcadores inflamatorios por grupos de edad.

1.5. Olmesartan y MAPA.

Olmesartan demostró un control de la PA en un periodo de 24 horas medido por MAPA. La PA media basal clínica fue de 147,60 ± 13,46/ 93,81 ± 9,18 mm Hg y la PA media diurna basal fue 141,70 ± 9,65/ 90,65 ± 7,29 mmHg. Al final del estudio la PA se redujo en 23/9,7 mmHg (p< 0.0001). De igual manera se obtuvo una reducción significativa (p< 0.0001) en PA de 24 horas, diurna y nocturna. No hubo diferencias significativas en la frecuencia cardiaca. El porcentaje de respuesta para PA sistólica fue mayor que para la PA diastólica, tanto en clínica como en MAPA.

Se utilizaron los criterios del JNC para evaluar las tasas de consecución de objetivos, como forma de evaluar la eficacia del fármaco. El 81,8% de los pacientes presentó una PA clínica menor de 140/90. El grado de consecución de objetivos según los registros del MAPA fue superior para las PAS de todos los periodos, con un 72,46% para el periodo de 24 horas, un 72,46% para el periodo diurno y un 60,86% para el nocturno. El objetivo de PAS de los tres periodos fue del 57,97%. Para PAD fue del 55% para el periodo de 24 horas, 52,7% para el periodo diurno y 55,07% para el nocturno. El objetivo de PAD de los tres periodos fue del 43,4%. Para un objetivo conjunto de PA de 24 horas menor a 130/80 mmHg fue el 52,7%. Para el periodo diurno (< 135/85 mmHg) 49,27%, y para periodo nocturno (< 120/75 mmHg) 52,17%. Un 37,68% de los pacientes cumplían los objetivos de PAS y PAD de todos los periodos del registro (**figura 11**).

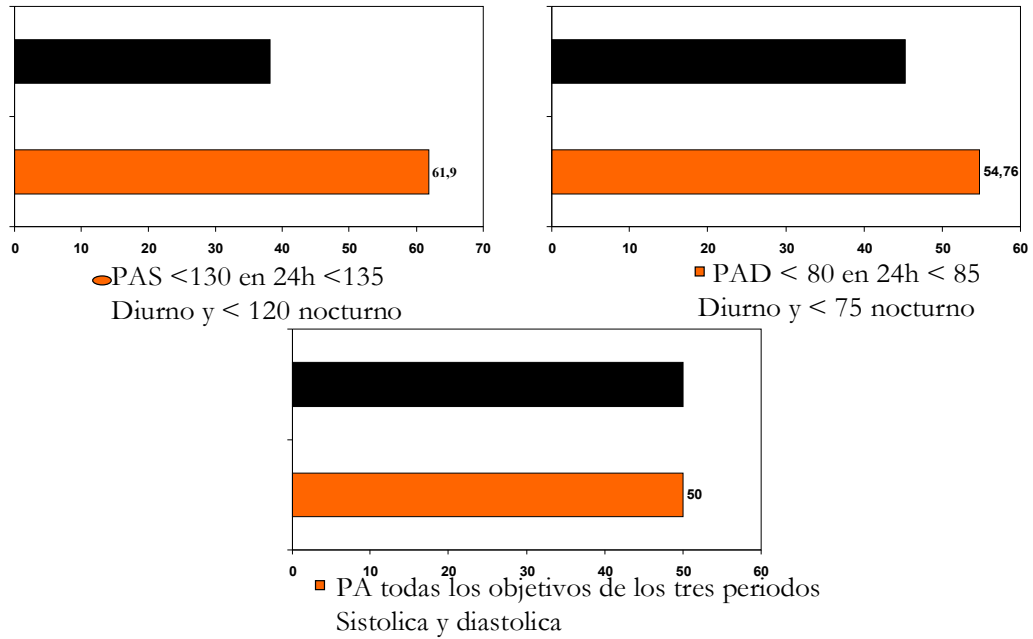


Figura 11. Porcentaje de consecución de objetivos en la MAPA de 24 horas, tras 16 semanas en tratamiento con Olmesartan.

El 62,5 % de los pacientes resultó ser respondedor a la MAPA tras conseguir un descenso en la PAD de 24 horas superior a 5mmHg. Un 64% resultó ser respondedor a la PA medida en la clínica al conseguir un descenso superior a 10mmHg en la PAD. El 66,7% de los pacientes presentó una PA diurna < 135/85 mmHg.

El cálculo de las medias de PAS y PAD horarias al cabo de 16 semanas de tratamiento mostró un efecto antihipertensivo mantenido durante las 24 horas, incluyendo las horas más alejadas de la toma de medicación (**tabla 10**).

	24 horas		Diurno		Nocturno	
	Basal	16s	Basal	16s	Basal	16s
PAS	51,39	23,05	45,72	17,00	60,22	33,21
PAD	48,67	21,30	51,85	28,31	43,39	20,60

Tabla 10. Porcentaje de lecturas sistólicas y diastólicas mayores a 140/90 mmHg en periodo de 24 horas y diurno. Porcentaje de lecturas sistólicas y diastólicas mayores a 120/80 mmHg en periodo nocturno. Efecto del tratamiento con Olmesartan. Todas significativas con $p < 0.0001$

A las 16 semanas de tratamiento con Olmesartan el cociente pico/valle para la PAS fue $0,55 \pm 0,33$ y $0,58 \pm 0,32$ para la PAD. El índice de homogeneidad para la PAS fue de $1,06 \pm 0,81$ y $0,93 \pm 0,77$ para la PAD.

Respecto al patrón circadiano de PA, el porcentaje de pacientes con patrón dipper antes del tratamiento era del 50%, reduciéndose después del tratamiento este porcentaje al 43,8%. Comparado con la VOP, no se produjeron diferencias estadísticamente significativas.

No se encontraron diferencias significativas en la frecuencia cardiaca en ninguno de los periodos evaluados del registro.

A continuación se muestran las gráficas de reducción de la PA en sendos registros de MAPA, antes y después de terminar el tratamiento con Olmesartan a las 16 semanas (**figuras 12 y 13**).

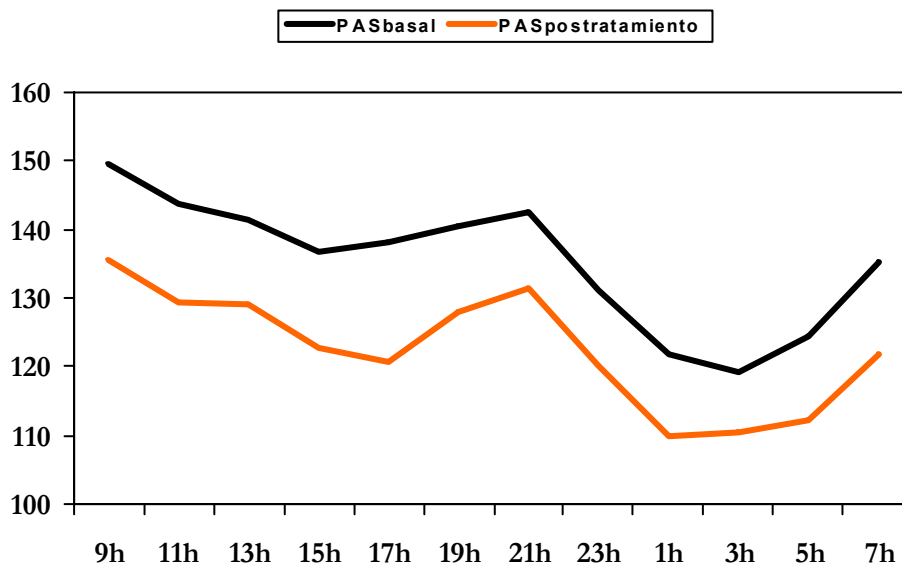


Figura 12. PAS de 24 horas, basal y postratamiento.

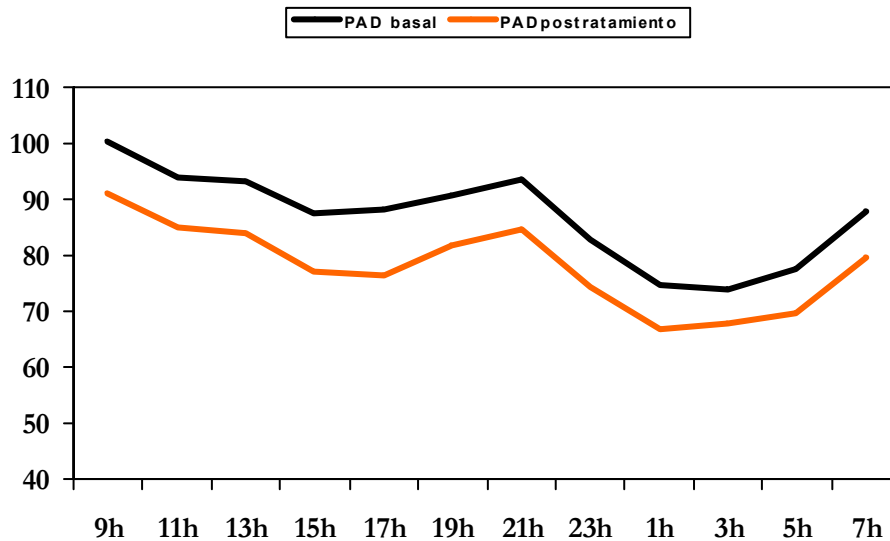


Figura 13. PAD de 24 horas, basal y postratamiento.

1.6. Olmesartan y Excreción urinaria de Albúmina (EUA).

Se partía con una creatinina basal de $0,83 \pm 0,15$ mg/dL ($0,84 \pm 0,17$ mg/dL al final del estudio), y una urea de $34,95 \pm 8,02$ mg/dL ($34,47 \pm 8,80$ mg/dL al final). El sodio basal fue de $139,02 \pm 2,28$ mmol/L, siendo al final de $140,38 \pm 2,0$ mmol/L. El potasio basal fue de $4,35 \pm 0,38$ mmol/L, siendo al final de $4,42 \pm 0,27$ mmol/L. Todo esto sin diferencias significativas.

La EUA, medida en orina de 24 horas (dos determinaciones), fue de $11,42 \pm 10,26$ mg/g al inicio del estudio y de $5,99 \pm 5,33$ mg/g al final del estudio. La EUA se redujo en un 51,45% de manera significativa, con una $p < 0.001$ (**figura 13**).

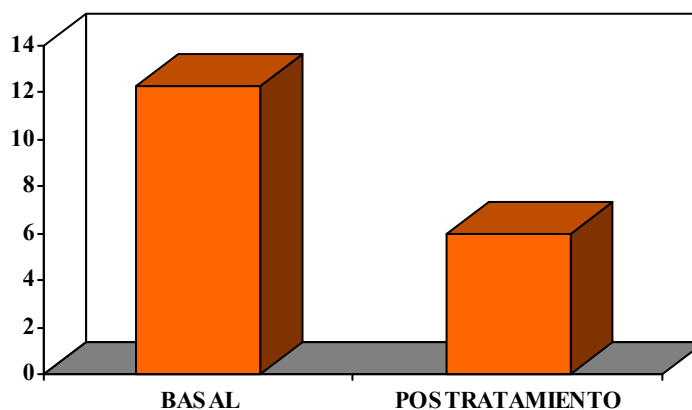


Figura 14. EUA basal y tras tratamiento con Olmesartan.

No se encontró correlación entre la reducción de la PA y la reducción de la EUA, aunque había una tendencia a una mayor reducción en la EUA cuanto mayor era la reducción de la PAS. La EUA se correlacionó de forma significativa con la PP.

Con estos datos se podría inferir que Olmesartan puede reducir la EUA de forma independiente al descenso de la PA.

2. LERCANIDIPINO.

En el brazo de Lercanidipino, un total de 42 pacientes completó el estudio. Hubo una retirada por flushing y cefalea y dos por taquicardia. A los pacientes con HTA diagnosticada por MAPA se inició tratamiento con Lercanidipino 10 o 20 mg diarios.

La edad media fue de $51,19 \pm 12,41$ años. El 47,61% eran hombres. El IMC era de $25,89 \pm 2,93$. La glucemia basal era de $93,75 \pm 8,82$ gr/dL, sin que hubiese diferencias al final del estudio.

De los 42 pacientes, 10 se declaraban fumadores activos mientras que 32 no lo eran.

La dosis media al final del estudio fue de 15,78mg. El 36,8% de los pacientes que iniciaron la dosis de 10mg, necesitaron duplicar la dosis de 10 a 20 mg diarios por no conseguir un adecuado control de la PA a la semana 8 del estudio.

2.1. Lercanidipino y VOP.

La VOP basal en este grupo fue de $10,51 \pm 1,88$ m/sg, y tras 16 semanas de tratamiento con Lercanidipino la VOP resultó ser de $9,80 \pm 1,83$ m/sg. Esta reducción era estadísticamente positiva con una $p < 0,002$ (**figura 14**). La reducción fue de 0,71 m/s, con independencia del descenso de la PAS. La VOP se redujo de igual forma tanto en hombres como en mujeres. Destacaba un descenso más pronunciado en los pacientes más jóvenes al ser comparados por grupos de edad, y eso a pesar de que en estos pacientes el descenso de la PA era menor que en los otros grupos de edad.

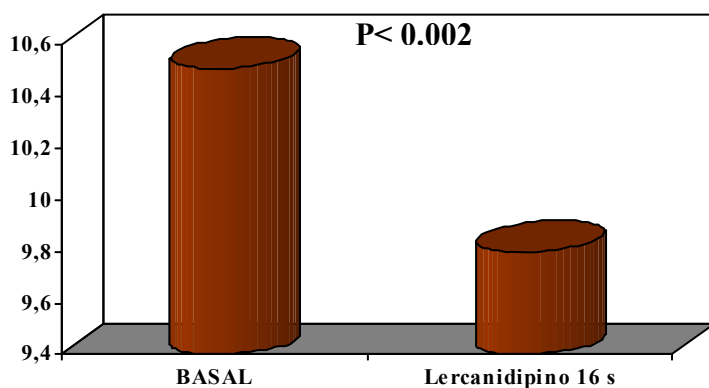


Figura 15. VOP y Lercanidipino.

2.2. VOP y MAPA.

Los cambios en el registro de la PA, tanto clínica como en el MAPA de 24 horas, comparados con la VOP se resumen a continuación (**tabla 11**).

	Pretratamiento (semana 0)	Postratamiento (semana 16)	P
PASC	146,14±13,55	129,00±11,99	<0,0001
PADC	94,38±8,06	84,65±4,04	<0,0001
PAS 24h	134,81±8,22	127,33± 7,58	Ns
PAD 24h	86,71±6,00	83,27±4,82	Ns
FC24h	72,71±9,89	73,20±9,18	0,66
PAS diurna	139,95±8,09	130,33±7,52	<0,0001
PAD diurna	91,57±5,96	87,07±4,64	Ns
FC diurna	76,71±10,98	77,93±11,08	0,27
PAS nocturna	126,57±10,81	123,13±11,86	Ns
PAD nocturna	78,81±7,35	77,73±7,34	Ns
FC nocturna	65,47±9,71	64,60±7,32	0,92
VOP	10,51±1,88	9,80±1,83	<0,0001

Tabla 11. VOP y MAPA. Se muestra la media y la significación estadística.

La PAS media descendió de 146,14 a 129,00 mmHg de forma estadísticamente significativa ($p < 0,001$). La PAD clínica descendió de 94,38 a 84,65 mmHg, también de forma significativa. La PAS en el registro de 24 horas pasó de 134,81 a 127,33 mmHg y la PAD en el registro de 24 horas descendió de 86,71 a 83,27 mmHg, ambas de forma estadísticamente significativa. El descenso de la VOP también se produjo de forma significativa, con $p < 0,001$. Lercanidipino no afectó a la frecuencia cardiaca.

Al realizar el análisis de correlación entre el descenso de la VOP y el descenso de la PA tras el tratamiento con Lercanidipino 16 semanas, se obtuvieron los siguientes resultados (**tabla 12**):

	VOP (r Pearson)	p
PAS clínica	0,64	<0,0001
PAD clínica	0,59	0,001
PAS 24h	0,43	0,01
PAD 24h	0,43	0,01
PAS diurna	0,15	0,41
PAD diurna	0,45	0,01
PAS nocturna	0,57	0,001
PAD nocturna	0,33	0,07

Tabla 12. Correlación entre el descenso de la VOP y de la PA.

Se observa una reducción de la PA significativa, sobre todo de la PAS clínica relacionada con el descenso de la VOP. El descenso de la PAS Clínica demostró asociarse de manera significativa con el descenso de la VOP ($p < 0,0001$) con un coeficiente de correlación de Pearson de 0.64, así como el descenso de la PAD clínica, aunque con menor grado de significación ($p < 0,001$) y con una r de 0.59.

También se halló correlación con la PA de 24 horas ($p < 0,01$) con una r de 0.43, tanto la PAD diurna en el registro de 24 horas ($p < 0,01$) como la PAS nocturna en el registro de 24 horas con MAPA ($p < 0,01$). La PAD nocturna de 24 horas y la PAS diurna del registro de 24 horas no mostraron correlación estadísticamente significativa con el descenso de la

VOP (**figura 16**). Por tanto es posible que los cambios en la VOP con Lercanidipino sean debidos al descenso de la PA y no sean propios del fármaco.

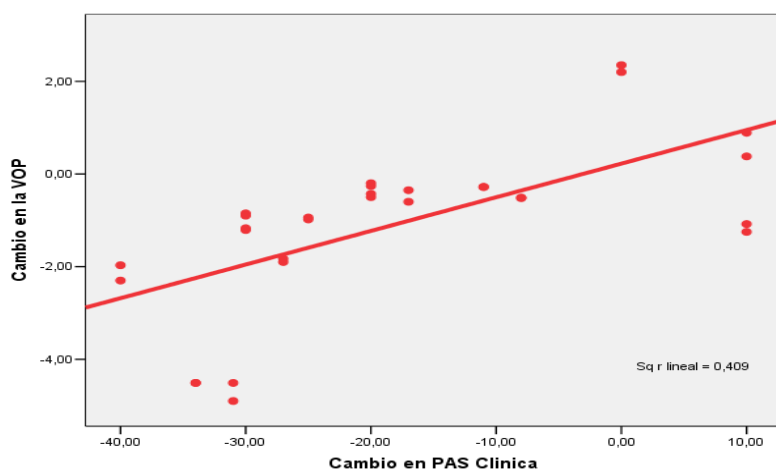


Figura 16. Correlación entre el descenso de VOP y descenso de PAS clínica tras tratamiento con lercanidipino 16 semanas.

La VOP pasó de 10,51 a 9,80 m/s² al final del tratamiento con Lercanidipino. No hubo diferencias en el grado de descenso de la VOP dependiente del sexo, para los hombres fue de $-1,32 \pm 1,43$ m/s frente a $-1,17 \pm 0,95$ m/s para las mujeres (**tabla 13**).

	Global	Mujeres	Hombres
PAS clínica	$-20,50 \pm 15,40$	$-21,57 \pm 15,57$	$-19,29 \pm 15,59$
PAD clínica	$-10,66 \pm 9,42$	$-11,43 \pm 9,36$	$-8,17 \pm 9,36$
PAS 24h	$-11,92 \pm 10,51$	$-13,13 \pm 11,86$	$-10,35 \pm 8,53$
PAD 24h	$-8,84 \pm 7,78$	$-8,90 \pm 9,24$	$-8,76 \pm 5,65$
PAS diurna	$-12,56 \pm 11,06$	$-14,22 \pm 12,26$	$-10,41 \pm 9,19$
PAD diurna	$-9,17 \pm 8,13$	$-9,22 \pm 9,50$	$-9,11 \pm 6,22$
PAS nocturna	$-11,38 \pm 10,84$	$-11,18 \pm 11,88$	$-11,64 \pm 9,67$
PAD nocturna	$-8,64 \pm 8,18$	$-8,13 \pm 9,70$	$-9,29 \pm 5,87$
VOP	$-1,24 \pm 1,43$	$-1,17 \pm 0,95$	$-1,32 \pm 1,90$

Tabla 13. Lercanidipino y su efecto sobre la PA y la VOP comparado según género. No significativo.

Sin embargo, aunque no se encontraron diferencias significativas en la reducción del a VOP dependiente de la edad de los pacientes, si se encontró una tendencia a una mayor reducción en la VOP en el grupo de pacientes más jóvenes respecto a los más mayores, a pesar de una menor reducción de PA en este grupo (**tabla 14**).

	<40 años (I)	40-55 años(GII)	> 55 años (G III)	p
PAS clínica	-22,0±17,67	-21,0± 16,58	-17,87±11,03	0.85
PAD clínica	-7,57± 7,23	-12,80± 8,41	-5,50± 12,01	0.12
PAS 24h	-5,57± 6,57*	-14,58± 10,66	-9,50± 10,86	0.10
PAD 24h	-4,00± 4,86*	-11,20± 7,91	-6,00± 7,17	0.04
PAS diurna	-7,00± 6,33	-15,20± 11,63	-9,50± 11,13	0.15
PAD diurna	-4,71± 5,61*	-11,50± 8,18	-6,12± 7,97	0.07
PASno.	-3,85± 8,53*	-14,33± 9,77	-11,38± 10,84	0.06
PAD no.	-4,00± 6,63*	-11,20± 7,84	-8,64± 8,18	0.04
VOP	-1,63± 1,60	-1,00± 1,00	-1,66± 2,29	0.39

Tabla 14. PA y VOP comparado según grupos de edad. * $p < 0.05$ entre Grupo I y II.

Lercanidipino reduce la VOP respecto al valor basal en aquellos pacientes con patrón dipper, es decir los que experimentan un descenso ≥ 10 mmHg en la PA de 24 horas en el período nocturno, así como en aquellos con un patrón non-dipper (**figura 17**). Sin embargo este descenso sólo es estadísticamente significativo en aquellos pacientes con patrón non-dipper.

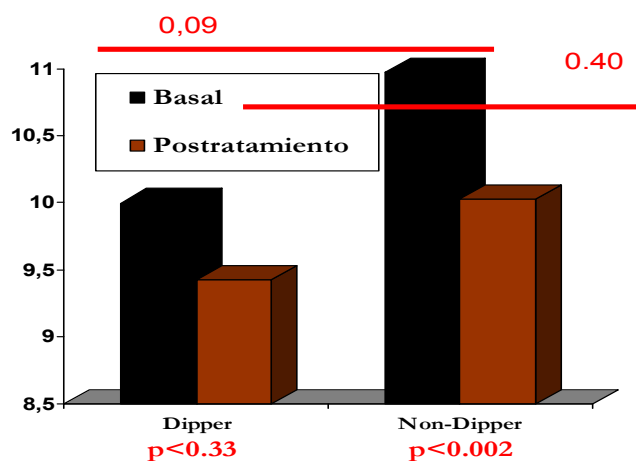


Figura 17. VOP y patrón circadiano en pacientes tratados con Lercanidipino.

2.3. VOP y Presión de Pulso.

Se partía con una PP clínica de $51,00 \pm 10,38$ mmHg que llegó a ser de $44,35 \pm 10,01$ mmHg al final del estudio, de una forma significativa. La PP en la MAPA de 24 horas fue de $46,86 \pm 6,35$ mmHg y de $44,06 \pm 5,87$ mmHg al final del estudio (**tabla 15**). Esta reducción fue más llamativa en mujeres que en hombres (**figura 18**). Por grupo de edad, la PP descendió especialmente en el grupo de edad comprendida entre los 40-55 años, debido especialmente al descenso de la PP diurna (**Figura 19**).

	Basal	Postratamiento	p
PP clínica	51,00 (10,38)	44,35(10,01)	<0.0001
PP 24 horas	46,86(6,35)	44,06(5,87)	<0.0001
PP diurna	46,53(6,45)	43,26(5,78)	<0.0001
PPnocturna	47,46(7,26)	45,40(7,77)	0.01

Tabla 15. Presión de Pulso (PP) basal y tras tratamiento con lercanidipino durante 16 semanas.

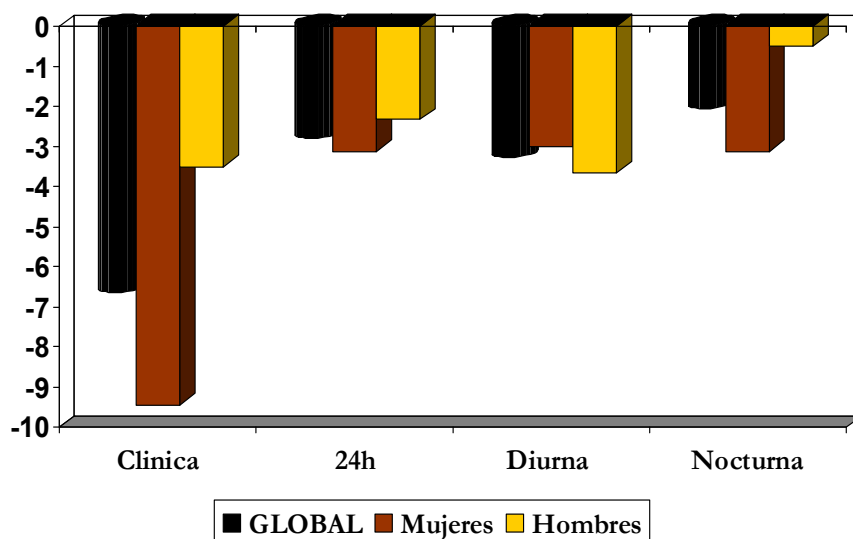


Figura 18. PP tras tratamiento con Lercanidipino durante 16 semanas. Global y por sexo.

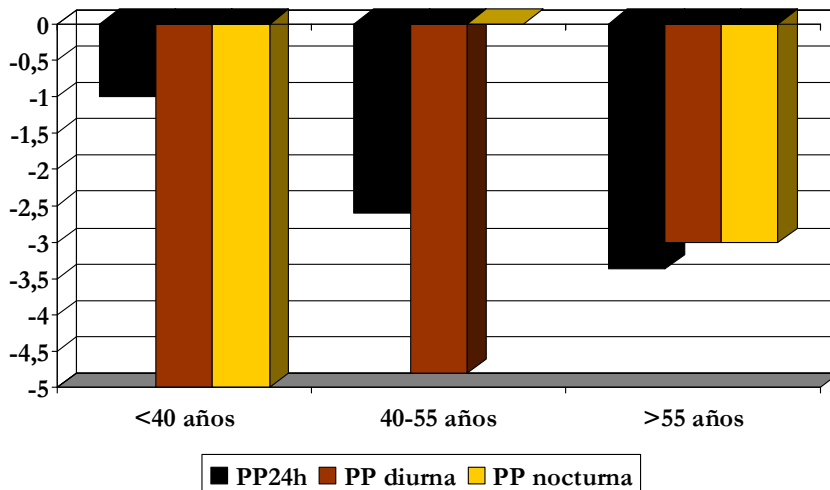


Figura 19. Presión de Pulso en MAPA por edad en pacientes tratados con Lercanidipino. 24h: $p=0.15$; diurna: $p=0.01$; nocturna: $p=0.07$. Entre grupos: en 24 horas NS. Diurna $p=0.05$ entre <40 años y 40-55 años y en nocturna entre 40-55 y >55 años ($p=0.03$).

Tras cruzar los resultados de la PP con la VOP, se obtuvo una buena correlación entre ambos, con una r de 0,57 para la PP clínica ($p=0,001$) y una r de 0,26 ($p=0,16$) para la PP de 24 horas. Ambos métodos miden bien la rigidez arterial (tabla 16).

	VOP (r Pearson)	p
CPP Clínica	0,57	0,001
CPP 24 horas	0,26	0,16
CPPdiurna	0,35	0,05
CPP nocturna	0,79	0,001

Tabla 16. Correlación entre el descenso de VOP y descenso de PA tras tratamiento con Lercanidipino 16 semanas.

2.4. Lercanidipino y Marcadores de Inflamación Vascular.

Al iniciar el tratamiento la media de leucocitos era 6.192 ± 1.670 /mL (al final del estudio 6.184 ± 1.845 /mL). La VSG $15,0 \pm 11,28$ mm a la primera hora (al final era de $13,59 \pm 6,40$ mm). El fibrinógeno pasó de $324,84 \pm 84,04$ mg/dL a $296,05 \pm 54,52$ mg/dL al final del estudio. La PCR pasó de $2,56 \pm 2,06$ mg/dL, a $2,43 \pm 2,06$ mg/dL. La IL-6 fue de

5,48±12,94 pg/mL al inicio del estudio, y al final su media era de 6,21±13,39 pg/mL. El TNF alfa basal era de 28,72± 21,42pg/mL, y al final su media fue de 22,51±9,99 pg/mL. La Homocisteína presentó unos valores iniciales de 11,14±5,30μmol/dL, siendo al final a las 16 semanas de tratamiento de 11,47±5,19 μmol/dL.

El colesterol total basal era de 212±41mg/dL (220,24±43,53 al final). El colesterol HDL basal era de 61,35±15,68mg/dL (siendo 61,53±15,97 mg/dL al final). El colesterol LDL basal era de 131,85±35,095 mg/dL (siendo de 137,82±32,45 al final). Los valores medios de triglicéridos al inicio fueron de 104,55±53 mg/dL y al final resultaron 104,65±45,68 mg/dL.

Tras analizar los valores de los marcadores inflamatorios de forma basal y tras un tratamiento de 16 semanas con Lercanidipino (**tabla 17**), se observó una reducción de las cifras TNF alfa (de 28,72 a 22,51pg/mL), Fibrinógeno (de 324,84mg/dL a 296,05mg/dL), PCR (de 2,56mg/dL a 2,43mg/dL) y VSG (de 15 a 13,59mm). La Homocisteína y la IL-6 no mostraron descenso al final del estudio. El fibrinógeno descendió de manera significativa.

Estas reducciones fueron independientes del descenso de la PA y la VOP. No hubo diferencias con respecto al sexo. Destacaba que las mayores reducciones de estos factores se conseguían en el grupo de pacientes con mayor edad.

El perfil lipídico no se vio modificado en ningún caso por el tratamiento con Lercanidipino.

	Basal	Postratamiento	P
Leucocitos	6.192±1.670	6.184±1845	no significativo
VSG	15,0±11,28	13,59±6,40	p<0,05
Fibrinógeno	324,84±84,04	296,05±54,52	p<0,05
PCR	2,56±2,06	2,43±2,06	no significativo
Interleukina-6	5,48±12,94	6,21±13,39	no significativo
TNF alfa	28,72± 21,42	22,51±9,99	p<0,05
Homocisteína	11,14±5,30	11,47±5,19	no significativo

Tabla 17. Marcadores Inflamatorios basal y tras 16 semanas con lercanidipino.

No se encontró una correlación significativa entre el descenso de la presión arterial y ninguno de los biomarcadores inflamatorios, excepto para la PA del MAPA y los valores de PCR en el grupo de pacientes tratados con lercanipino. Así mismo tampoco hubo diferencias significativas al analizarlo por grupos de edad.

No hubo correlación entre el descenso de marcadores inflamatorios y el descenso de la VOP.

2.5. Lercanidipino y MAPA.

Lercanidipino demostró un control de la PA en un periodo de 24 horas medido por MAPA. La PA media basal clínica fue de $146,14 \pm 13,55 / 94,38 \pm 8,106$ mmHg y la PA media basal en registro de 24 horas fue $134,80 \pm 8,22 / 86,71 \pm 6,01$ mmHg. Al final del estudio la PA se redujo de forma significativa ($p < 0,05$). De igual manera se obtuvo una reducción significativa ($p < 0.05$) en PA de 24 horas, diurna y nocturna.

No hubo diferencias significativas en la frecuencia cardíaca. El porcentaje de respuesta para PA sistólica fue mayor que para la PA diastólica, tanto en clínica como en MAPA.

Se utilizaron los criterios del JNC para evaluar las tasas de consecución de objetivos, como forma de evaluar la eficacia del fármaco. El 79,5% de los pacientes presentó una PA clínica menor de 140/90.

El grado de consecución de objetivos según los registros del MAPA fue superior para las PAS de todos los periodos, con un 79,56% para el periodo de 24 horas, un 79% para el periodo diurno y un 71,80% para el nocturno. El objetivo de PAS de los tres periodos fue del 54,76%. La tasa de objetivos cumplidos para PAD fue del 69,2% en el periodo de 24 horas, 66,7% para el periodo diurno y 64,10% para el nocturno. El objetivo de PAD de los tres periodos fue del 45,4%. Para un objetivo conjunto de PA de 24 horas menor a 130/80 mmHg fue el 60%. Para el periodo diurno ($< 135/85$ mmHg) 55%, y para periodo nocturno ($< 120/75$ mmHg) 52%. (**Figura 20**).

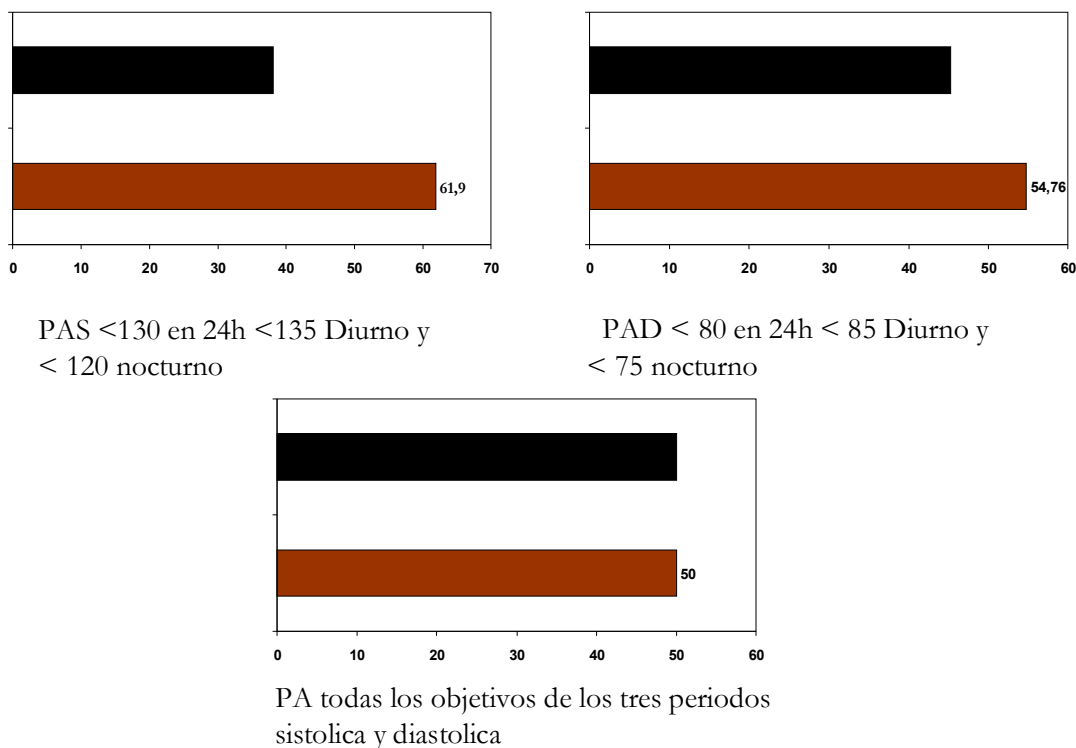


Figura 20. Porcentaje de cumplimiento (marrón) de los objetivos en la MAPA tras tratamiento.

El 66,7 % de los pacientes resultó ser respondedor a la MAPA tras conseguir un descenso en la PAD de 24 horas superior a 5mmHg. Un 61,1% resultó ser respondedor a la PA medida en la clínica al conseguir un descenso superior a 10mmHg en la PAD. La lectura de las PAS y PAD, tanto de 24 horas como diurnas y nocturnas, de forma basal y tras tratamiento, se muestran en la siguiente tabla (**Tabla 18**).

	Basal 24 horas	16s 24 horas	Basal diurno	16s diurno	Basal nocturno	16s nocturno
PAS	52,17±20,78	22,77± 20,96	45,75± 23,49	17,32±22,30	62,33± 26,44	31,88± 24,41
PAD	50,57±21,61	20,59±21,53	52,60± 22,74	26,33± 37,98	47,27± 27,48	20,08±22,03

Tabla 18. Porcentaje de lecturas sistólicas y diastólicas mayores a 140/90 mmHg en periodo de 24 horas y diurno. Porcentaje de lecturas sistólicas y diastólicas mayores a 120/80 mmHg en periodo nocturno. Efecto del tratamiento con lercanidipino a las 16 semanas. Todas significativas.

El cálculo de las medias de PAS y PAD horarias al cabo de 16 semanas de tratamiento mostró un efecto antihipertensivo mantenido durante las 24 horas, incluyendo las horas más alejadas de la toma de medicación.

Con respecto al patrón circadiano de PA, el porcentaje de pacientes con patrón dipper no se modificó de forma significativa con el tratamiento, pero sí se produjo un descenso en el grupo de pacientes non-dippers, sobretodo si lo comparamos con el descenso de la VOP, con una $p > 0,05$.

A las 16 semanas de tratamiento con Lercanidipino el cociente pico/valle para la PAS fue $0,91 \pm 0,07$ y $0,90 \pm 0,309$ para la PAD. El índice de homogeneidad para la PAS fue de $10,78 \pm 0,5$ y $0,61 \pm 0,42$ para la PAD.

Existe un mejor índice T/P para Lercanidipino comparado con Olmesartan, sin embargo su índice de homogeneidad es menor. Probablemente esto corresponda a un menor descenso de la PA con Lercanidipino, aunque este descenso sea más mantenido.

No se encontraron diferencias significativas en la frecuencia cardiaca en ninguno de los periodos evaluados del registro.

A continuación se muestran las gráficas de reducción de la PA en sendos registros de MAPA, antes y después de terminar el tratamiento con Lercanidipino a las 16 semanas (**figuras 21 y 22**).

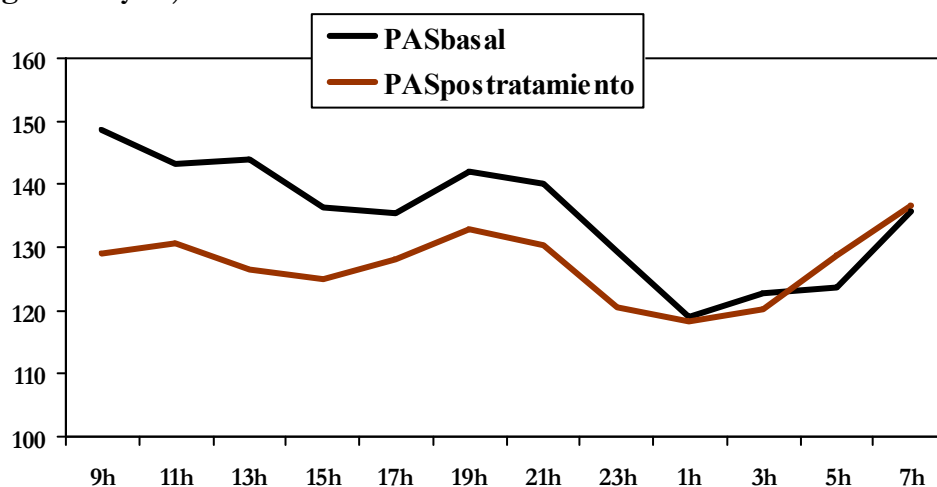


Figura 21. PA Sistólica en registro de 24 horas, basal y post-tratamiento con Lercanidipino.

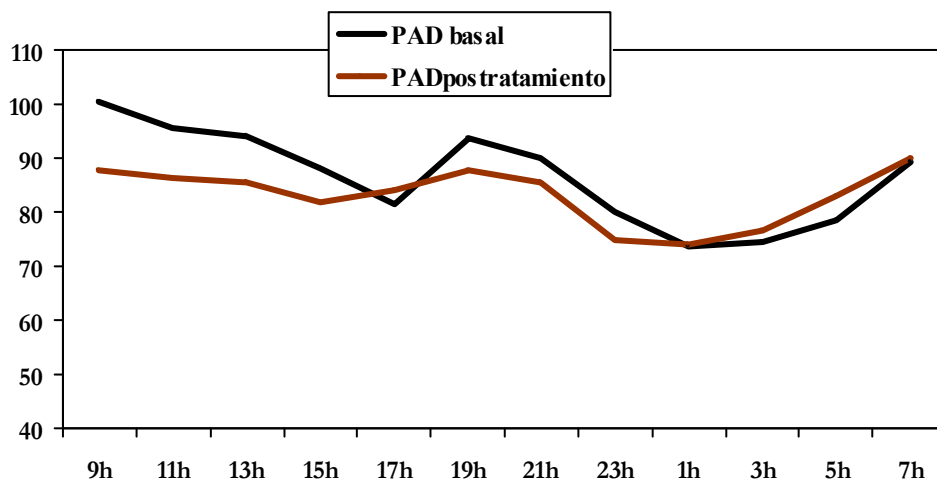


Figura 22. PA Diastólica en registro 24 horas, basal y postratamiento con Lercanidipino.

2.6. Lercanipino y Excreción Urinaria de Albúmina.

Se partía con una creatinina basal de $0,84 \pm 0,11$ mg/dL ($0,84 \pm 0,13$ mg/dL al final del estudio), y una urea de $36,60 \pm 8,43$ mg/dL ($33,82 \pm 8,43$ mg/dL al final). El sodio basal fue de $141,70 \pm 2,08$ mmol/L, siendo al final de $142,17 \pm 2,0$ mmol/L. El potasio basal fue de $4,40 \pm 0,29$ mmol/L, siendo al final de $4,37 \pm 0,33$ mmol/L. Todo esto sin diferencias significativas.

La EUA, medida en una muestra de orina de 24 horas, fue de $7,07 \pm 8,50$ mg/g al inicio del estudio y de $6,43 \pm 3,24$ mg/24h al final del estudio. La EUA se redujo en un 23,06% con una $p = 0.23$. No hubo correlación entre la reducción de la PA y la reducción de la EUA. Es decir, Lercanidipino reduce ligeramente la proteinuria, con un efecto neutro sobre la misma (**figura 23**).

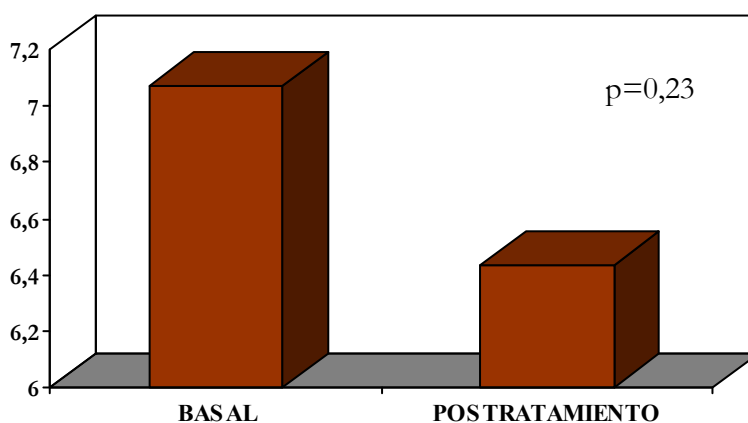


Figura 23. EUA basal y tras tratamiento con Lercanidipino.

La reducción de la EUA se correlacionó de forma significativa con el descenso de la presión de pulso. Sin embargo, a pesar de que la reducción de la EUA se correlacionó con el descenso de la PA sistólica, no se encontró significación estadística. No se correlacionó con el descenso de la PA diastólica, ni con la VOP, ni con los marcadores inflamatorios. Por tanto, Lercanidipino no parece reducir por sí mismo la EUA.

3. COMPARATIVA DE RESULTADOS ENTRE OLMESARTAN Y LERCANIDIPINO.

Se incluyeron un total de 84 pacientes en el estudio. En el grupo de Olmesartan se retiró un paciente por crisis hipertensiva al tercer día de iniciar el tratamiento, y otro por cefalea. En el grupo de Lercanidipino se retiraron dos pacientes por efectos secundarios, uno por flusing y otro por cefalea. No hubo diferencias significativas en la retirada de pacientes por efectos secundarios ($p=0,14$). Por tanto completaron el estudio 40 pacientes en el grupo de Olmesartan y 40 en el grupo de Lercanidipino.

3.1. Características Basales.

Las características basales de ambos grupos (**tabla 19**) fueron similares en edad ($48,40\pm 9,1$ años en el grupo Olmesartan frente a $51,19\pm 12,4$ años en el grupo de Lercanidipino con una $p=0,24$), sexo (22 varones y 20 mujeres en el grupo de Olmesartan frente a 22 varones y 20 mujeres en el grupo de Lercanidipino) y PA clínica ($147,6\pm 13,4/93,8\pm 9,1$ mmHg en el grupo de Olmesartan y $146,14\pm 13,5/94,38\pm 8,0$ mmHg en el grupo de Lercanidipino). Sin embargo sí se detectó un mayor número de pacientes fumadores en el grupo de Olmesartan (27 pacientes eran fumadores habituales) frente al grupo de Lercanidipino (aquí el número de fumadores era de 10), de forma significativa con una $p=0,01$. El IMC también fue mayor en el grupo de Olmesartan frente al grupo de Lercanidipino (27,32 de IMC frente a 25,8 con una $p=0,04$).

	Olmesartan (n = 42)	Lercanidipino (n = 42)	p
Edad	48,40± 9,1	51,19± 12,4	0,24
Sexo (H/M)	22/20	22/20	1
Tabaco(S/N)	27/15	10/32	0,001
IMC	27,32±3,3	25,8± 2,9	0,04
PAS clínica	147,6± 13,4	146,14± 13,5	0,62
PAD clínica	93,8± 9,1	94,38± 8,0	0,73

Tabla 19. Características basales de ambos grupos de tratamiento.

3.2. Dosis Media Utilizada.

La dosis media inicial fue de 22,14 mg en el grupo de Olmesartan, y en un 25 % hubo que duplicar la dosis a las 8 semanas de tratamiento dado que la PAC era mayor de 140/90 mmHg. La dosis media al final del estudio fue 26,7 mg.

Con respecto al grupo de Lercanidipino, la dosis media al final del estudio fue de 15,78mg. El 36,8% de los pacientes que iniciaron la dosis de 10mg, necesitaron duplicar la dosis de 10 a 20 mg diarios por no conseguir un adecuado control de la PA a la semana 8 del estudio.

3.3. Comparativa de resultados en función a la VOP.

Respecto a la VOP, en el grupo de Olmesartan la VOP se redujo de forma significativa desde valores basales a los valores encontrados después del tratamiento con Olmesartan durante 16 semanas. De forma basal la media de la VOP en los pacientes fue de 10,38±1,81m/s. A la semana 16, los resultados mostraban una media de 9,14±1,60 m/s, de forma significativa con una $p < 0,0001$. Se produjo una reducción de 1,24 m/s, y con independencia del grado de reducción de la PA.

Del mismo modo la VOP se vio reducida en el grupo de tratamiento con Lercanidipino, donde la VOP basal fue de 10,51±1,88 m/sg, y tras 16 semanas de tratamiento con Lercanidipino la VOP resultó ser de 9,80±1,83 m/sg. Esta reducción era estadísticamente positiva con una $p < 0,002$. La reducción fue de 0,71 m/s, con independencia del descenso de la PA. La VOP se redujo de igual forma tanto en hombres como en mujeres.

Destacaba un descenso más pronunciado en los pacientes más jóvenes al ser comparados por grupos de edad, y eso a pesar de que en estos pacientes el descenso de la PA era menor que en los otros grupos de edad. Al comparar la reducción de la VOP de ambos grupos farmacológicos entre sí, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa a favor de ninguno de los dos grupos.

Ambos fármacos disminuían de forma eficaz la VOP (**figuras 24 y 25**).

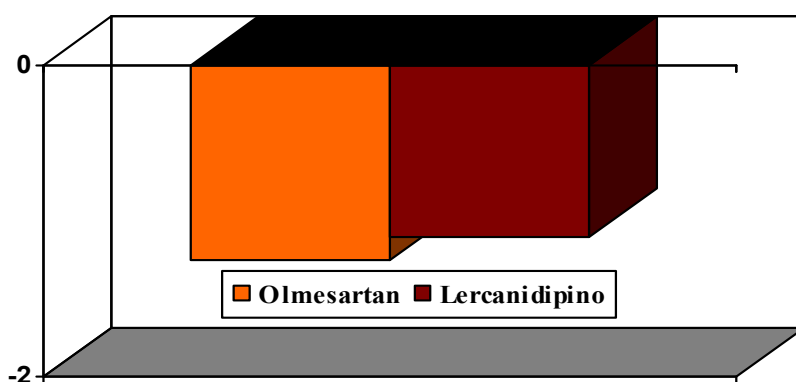


Figura 24. Cambio en la VOP entre ambos grupos de tratamiento.

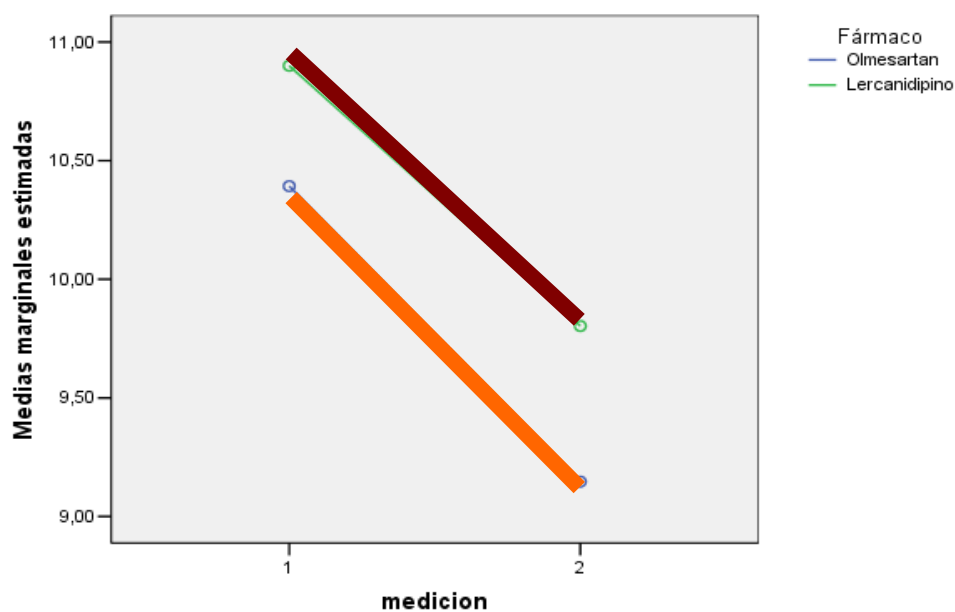


Figura 25. Cambio de la VOP entre ambos fármacos (en marrón Lercanidipino y en naranja Olmesartan).

3.4. Respuesta Antihipertensiva.

Respecto a la respuesta antihipertensiva medida tanto de forma clínica como en registro de 24 horas, en la siguiente tabla (**tabla 17**) se muestran los resultados de los valores de la PAS, PAD y Frecuencia Cardíaca de 24 horas, tanto diurna como nocturna, según las lecturas obtenidas del registro de MAPA de 24 horas.

Estos resultados corresponden a una medida en situación basal y otra a las 16 semanas después del tratamiento con Olmesartan o Lercanidipino. Los resultados que fueron significativos ($p < 0,05$) con respecto a los valores basales fueron la PAS tanto en periodo nocturno como diurno, y la PAD también para los dos períodos. La FC no se modificó de forma significativa. Además se observó que el descenso de la PAS, la PAD (tanto en periodo diurno como nocturno) y el registro de 24 horas, obtenido con Olmesartan fue más significativo comparado con el descenso de la PA que se obtuvo con Lercanidipino.

	24 horas		Diurna		Nocturna	
	Basal	16s	Basal	16s	Basal	16s
PAS						
Olmesartan	134,95±8,2	122,18±9,5* \$	139,93±8,5	126,51±9,9*\$	127,07±9,9	115,10±10,5*\$
Lercanidipino	134,81±8,3	127,33±7,5 *	139,95±5,6	130,33±7,52*	126,81±7,3	123,13±11,8*
PAD						
Olmesartan	87,24±6,5	78,08±7,8* \$	91,46±6,8	81,95±7,9*\$	79,69±8,2	71,49±8,7*\$
Lercanidipino	86,71±6,0	83,27±4,8*	91,57±5,9	87,07±4,6*	78,30±5,6	77,73±7,34*
FC						
Olmesartan	74,85±7,1	75,13±6,8	78,60±8,0	78,53±7,3	68,21±7,8	68,41±7,5
Lercanidipino	72,71±9,8	73,20±9,1	76,71±10,9	80,00±6,1	65,57±9,7	64,60±7,3

Tabla 20. Media y Desviación típica de los valores de PAS, PAD y FC de 24 horas, diurna y nocturna, en la MAPA realizada en situación basal y tras 16 semanas de tratamiento con Olmesartan y Lercanidipino. (* $p < 0,05$ respecto basal; \$ $p < 0,05$ respecto Lercanidipino).

A continuación se presentan la comparativa entre la reducción de la PA mediante MAPA en ambos grupos terapéuticos (**figuras 26 y 27**).

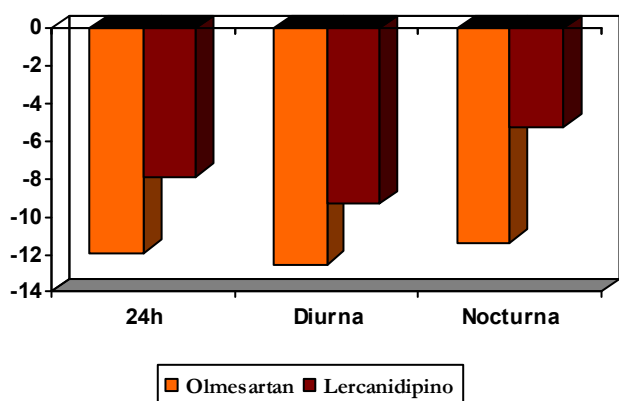


Figura 26. PA sistólica.

(* $p=0.07$; ** $p=0.14$; *** $p=0.02$)

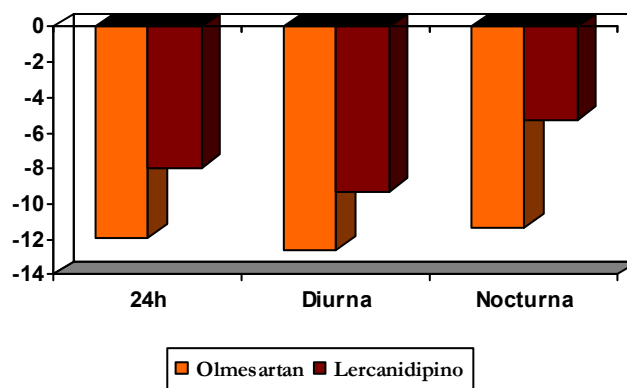


Figura 27. PA diastólica.

(* $p=0.02$; ** $p=0.05$; *** $p=0.01$).

Se utilizaron los criterios del JNC para evaluar las tasas de consecución de objetivos, como forma de evaluar la eficacia del fármaco.

En el grupo de Olmesartan el 81,8% de los pacientes presentó una PA clínica menor de 140/90. El grado de consecución de objetivos según los registros del MAPA fue superior para las PAS de todos los periodos, con un 72,46% para el periodo de 24 horas, un 72,46% para el periodo diurno y un 60,86% para el nocturno. El 62,5 % de los pacientes resultó ser respondedor a la MAPA tras conseguir un descenso en la PAD de 24 horas superior a 5mmHg. Un 64% resultó ser respondedor a la PA medida en la clínica al conseguir un descenso superior a 10mmHg en la PAD. El 66,7% de los pacientes presentó una PA diurna < 135/85 mmHg.

En el grupo de Lercanidipino el 79,5% de los pacientes presentó una PA clínica menor de 140/90. El grado de consecución de objetivos según los registros del MAPA fue superior para las PAS de todos los periodos, con un 79,56% para el periodo de 24 horas, un 79% para el periodo diurno y un 71,80% para el nocturno. El 66,7 % de los pacientes resultó ser respondedor a la MAPA tras conseguir un descenso en la PAD de 24 horas superior a 5mmHg. Un 61,1% resultó ser respondedor a la PA medida en la clínica al conseguir un descenso superior a 10mmHg en la PAD.

3.5. Respuesta frente a los Biomarcadores de Inflamación Vascular.

Respecto a los marcadores inflamatorios clásicos (leucocitos, VSG, PCR, fibrinógeno) no hubo diferencias en los valores basales en ambos grupos de tratamiento. Ninguno de los dos fármacos redujo a las 16 semanas de forma significativa ninguno de ellos. En el grupo de Olmesartan se observó un incremento significativo de la VSG. Al comparar ambos fármacos lercanidipino redujo la VSG y la PCR de forma significativa con respecto a Olmesartan.

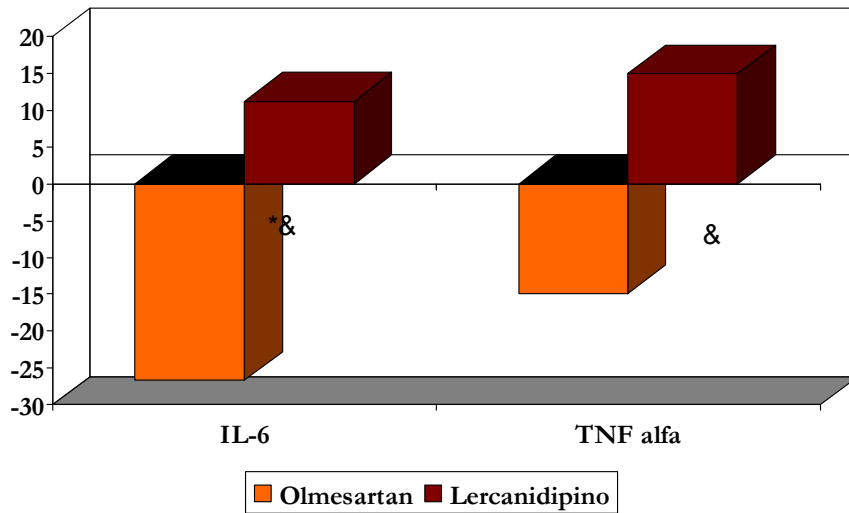
Respecto a IL-6 los valores basales se redujeron de forma significativa en el grupo de Olmesartan ($33,43 \pm 27,4$ pg/ml a $13,81 \pm 20,27$ pg/ml), en este grupo también se observó un descenso significativo en los valores de Homocisteína ($11,00 \pm 7,8$ umol/l a $9,62 \pm 5,4$ umol/l). No se observaron descensos significativos en el grupo de Lercanidipino.

Al comparar ambos fármacos, los marcadores inflamatorios emergentes, es decir IL-6, Homocisteína y TNF alfa, se redujeron de forma significativa en el grupo de Olmesartan con respecto a Lercanidipino. No se encontró una correlación significativa entre el descenso de la presión arterial y ninguno de los biomarcadores inflamatorios, excepto para la PA del MAPA y los valores de PCR en el grupo de pacientes tratados con Lercanidipino.

Todos estos resultados se presentan en la siguiente tabla (tabla 21, figura 28-29).

	Olmesartan		Lercanidipino	
	Basal	Semana 16	Basal	Semana 16
Leucocitos	6782,6±1257,1	6922,2±1329,1	6192,0±1670,5	6148,1±1845,6
VSG	13,08±7,31	16,26±9,027	15,00±11,28	13,59±6,41
PCR	4,64±5,04	4,81±8,86	2,56±2,06	2,43±2,06
Fibrinógeno	291,36±57,58	311,32±887,64	324,64±84,00	296,05±54,52
IL-6	33,43±27,42	13,81±20,27	5,48±12,94	6,21±13,39
TNF alfa	34,07±22,47	23,02±19,13	28,72±21,42	22,51±9,99
Homocisteína	11,00±7,82	9,62±5,48	11,14±5,30	11,47±5,19

Tabla 21. Marcadores inflamatorios, basal y tras tratamiento con ambos fármacos.



* $p < 0,05$ respecto el valor basal para olmesartan &; $p < 0,05$ olmesartan respecto a manidipino

Figura 28. Cambio de los valores de los “marcadores inflamatorios emergentes” (IL-6, TNF alfa y Homocisteína) para ambos fármacos a las 16 semanas de tratamiento.

Un hallazgo observado es que los leucocitos muestran un descenso desde el inicio del tratamiento Lercanidipino hasta el final. Lercanidipino parece entonces que influye en la correlación del factor de PA y el marcador (correlación indirecta). (Figura 29).

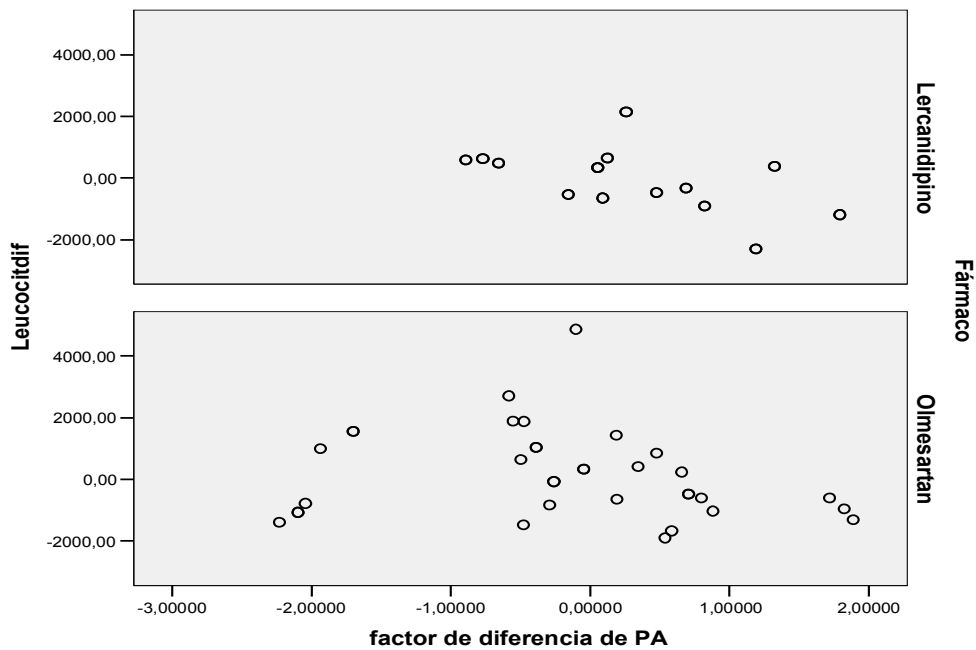


Figura 29. Factor de diferencia de PA y Leucocitos.

3.3. Respuesta frente a la reducción de la EUA.

Respecto a la Excreción Urinaria de Albúmina, en el grupo de Olmesartan se partía con una creatinina basal de $0,83 \pm 0,15$ mg/dL ($0,84 \pm 0,17$ mg/dl al final del estudio), y una urea de $34,95 \pm 8,02$ mg/dl ($34,47 \pm 8,80$ mg/dL al final).

La EUA, medida en una muestra de orina de 24 horas, fue de $11,42 \pm 10,26$ mg/g al inicio del estudio y de $5,99 \pm 5,33$ mg/g al final del estudio. La EUA se redujo en un 51,45% de manera significativa, con una $p < 0.001$ y no se encontró correlación entre la reducción de la PA y la reducción de la EUA, aunque había una tendencia a una mayor reducción en la EUA cuanto mayor era la reducción de la PAS.

La EUA se correlacionó de forma significativa con la PP.

Con estos datos se podría inferir que Olmesartan puede reducir la EUA de forma independiente al descenso de la PA.

No se objetivó correlación entre el descenso de la PA y la EUA, excepto para la PP. Por tanto la reducción de la EUA parece corresponder a un efecto independiente de la reducción de la PA.

Sin embargo, en el grupo de Lercanidipino, se partía con una creatinina basal de $0,84 \pm 0,11$ mg/dL ($0,84 \pm 0,13$ mg/dL al final del estudio), y una urea de $36,60 \pm 8,43$ mg/dL ($33,82 \pm 8,43$ mg/dL al final).

La EUA, medida en una muestra de orina de 24 horas, fue de $7,07 \pm 8,50$ mg/g al inicio del estudio y de $6,43 \pm 3,24$ mg/g al final del estudio. La EUA se redujo al final del estudio, pero sin diferencias estadísticamente significativas

Por tanto el grupo de pacientes tratados con Olmesartan redujo de forma significativa su EUA comparado con el grupo de Lercanidipino, que no demostró descender por sí mismo las cifras de EUA (**figuras 30 y 31**).

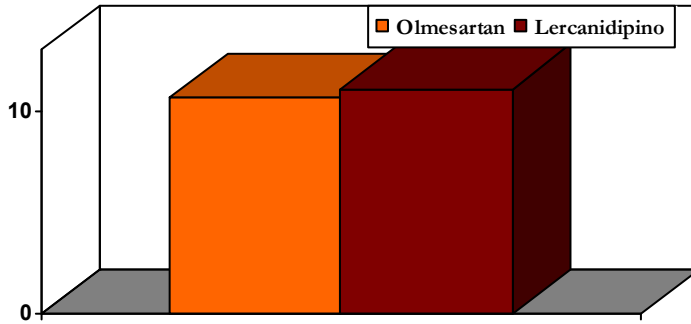
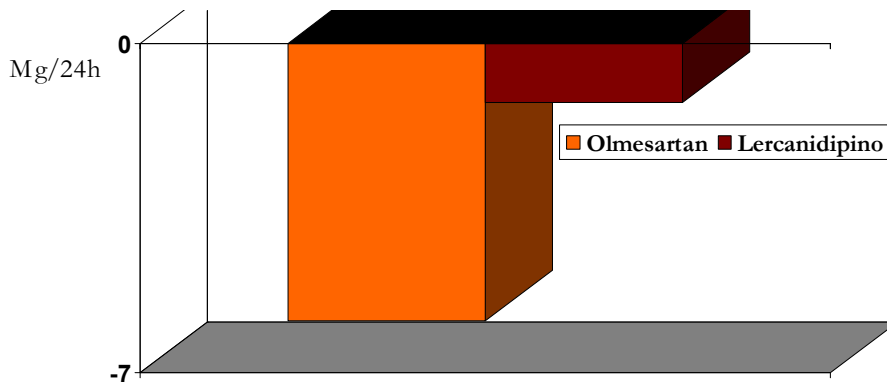


Figura 30. EUA basal en ambos grupos de tratamiento.



* $p < 0.001$ respecto al basal con olmesartan
 \$ $p = 0.06$ respecto basal con Lercanidipino
 & $p = 0.06$ olmesartan respecto Lercanidipino

Figura 31. Cambio en la EUA entre ambos fármacos, tras 16 semanas de tratamiento.

Respecto a la correlación entre el descenso de la VOP, la PA y los marcadores inflamatorios, se realizó un análisis de correlaciones divariadas. Segmentado por fármaco se pudo ver el grado de correlación entre los marcadores inflamatorios y la VOP comparados con la PA, para ver si la disminución de los valores de VOP y marcadores inflamatorios se debían al efecto farmacológico de algunos de los dos fármacos o era debida al descenso de la PA (tabla 22 y figura 32).

Correlaciones

Fármaco			factor de diferencia de PA
Olmesartan	VOPDIF	Correlación de Pearson	,422**
		Sig. (bilateral)	,007
		N	39
	Leucocitdif	Correlación de Pearson	-,180
		Sig. (bilateral)	,308
		N	34
	VSGdif	Correlación de Pearson	,222
		Sig. (bilateral)	,201
		N	35
	Homocisdif	Correlación de Pearson	,122
		Sig. (bilateral)	,521
		N	30
fibrindif	Correlación de Pearson	-,007	
	Sig. (bilateral)	,976	
	N	20	
PCRdif	Correlación de Pearson	,099	
	Sig. (bilateral)	,598	
	N	31	
IL6dif	Correlación de Pearson	-,046	
	Sig. (bilateral)	,815	
	N	28	
TNFdif	Correlación de Pearson	,256	
	Sig. (bilateral)	,250	
	N	22	
EUAdif	Correlación de Pearson	,172	
	Sig. (bilateral)	,356	
	N	31	
Lercanidipino	VOPDIF	Correlación de Pearson	,440*
		Sig. (bilateral)	,015
		N	30
	Leucocitdif	Correlación de Pearson	-,532**
		Sig. (bilateral)	,002
		N	30
	VSGdif	Correlación de Pearson	,248
		Sig. (bilateral)	,204
		N	28
	Homocisdif	Correlación de Pearson	-,150
		Sig. (bilateral)	,466
		N	26
fibrindif	Correlación de Pearson	,191	
	Sig. (bilateral)	,480	
	N	16	
PCRdif	Correlación de Pearson	-,083	
	Sig. (bilateral)	,686	
	N	26	
IL6dif	Correlación de Pearson	,126	
	Sig. (bilateral)	,523	
	N	28	
TNFdif	Correlación de Pearson	-,272	
	Sig. (bilateral)	,199	
	N	24	
EUAdif	Correlación de Pearson	-,229	
	Sig. (bilateral)	,260	
	N	26	

*. La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

**. La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

Tabla 22. Correlación entre PA, VOP y marcadores inflamatorios con respecto a ambos fármacos.

La tabla nos muestra que la VOP se correlaciona significativamente con la PA en los dos grupos de pacientes, es decir, la disminución de la PA conlleva a una disminución significativa de la VOP en ambos grupos (**figura 32**).

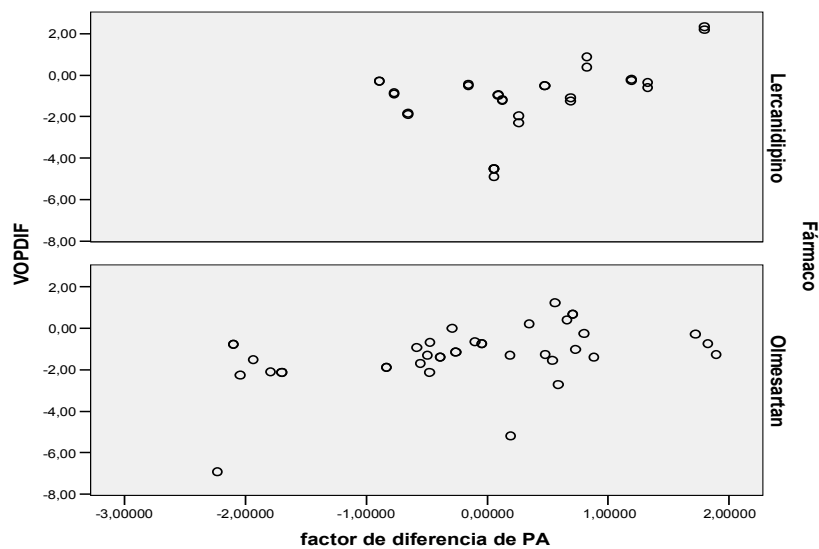


Figura 32. Factor diferencial de PA y VOP.

VI. DISCUSIÓN.

1.- Epidemiología comparada de ambos grupos.

Se incluyeron un total de 84 pacientes en el estudio. En el grupo de Olmesartan se retiró un paciente por crisis hipertensiva al tercer día de iniciar el tratamiento, y otro por cefalea. En el grupo de Lercanidipino se retiraron dos pacientes por efectos secundarios (uno por flusing y otro por cefalea). No hubo diferencias significativas en la retirada de pacientes por efectos secundarios ($p=0,14$). Por tanto completaron el estudio 40 pacientes en el grupo de Olmesartan y 40 en el grupo de Lercanidipino.

Las características basales de ambos grupos fueron similares en edad, con $48,40\pm 9,1$ años en el grupo Olmesartan frente a $51,19\pm 12,4$ en el grupo de Lercanidipino ($p=0,24$). El género también fue homogéneo en ambos grupos, con 22 varones y 20 mujeres en el grupo de Olmesartan frente a 22 varones y 20 mujeres en el grupo de Lercanidipino. También fueron similares con respecto a la PA clínica basal medida en la consulta, con $147,6\pm 13,4/93,8\pm 9,1$ mmHg en el grupo de Olmesartan y $146,14\pm 13,5/94,38\pm 8,0$ mmHg en el grupo de Lercanidipino.

Sin embargo sí se detectó un mayor número de pacientes fumadores en el grupo de Olmesartan, donde 27 (73%) pacientes eran fumadores habituales, frente al grupo de Lercanidipino, que contaba con 10 (27%) fumadores habituales. Esta diferencia se demostró como estadísticamente significativa, con una $p=0,01$. El IMC también fue mayor en el grupo de Olmesartan frente al grupo de Lercanidipino, con 27,32 de IMC frente a 25,8 (con una $p=0,04$). Aunque la asignación fue aleatoria, no encontramos una explicación fehaciente para este hecho. En el análisis estadístico realizado por variables no demostró alterar de forma significativa los datos obtenidos en el estudio. Pero no deja de ser un factor de dispersión, y podría explicar en parte que en el grupo de Olmesartan se partiera con niveles basales de PCR e IL-6 mayores que en el grupo de Lercanidipino. A pesar de este hecho, que podría resultar en un principio perjudicial para el grupo tratado con Olmesartan, éste demostró de forma probada su eficacia.

Cabe destacar como en otros estudios, que el IMC se correlacionó con cifras mayores de TA, correspondiéndose por tanto con un mayor riesgo cardiovascular.

A las 8 semanas de tratamiento, hubo que duplicar la dosis de Olmesartan en un 25% dado que la PAC era mayor de 140/90 mmHg. En el grupo de Lercanidipino, fue del 36,8%.

Por lo que se deduce que Olmesartan consigue un control de la PA más precoz y con menos dosis que Lercanidipino, aunque al final del estudio ambos fármacos sean igual de eficaces con respecto al descenso de la PA con dosis equivalentes.

2.- Eficacia y tolerabilidad de Olmesartan y Lercanidipino.

El éxito de la terapia antihipertensiva descansa sobre dos columnas, una es conseguir un efectivo descenso de la PA y la otra una buena tolerabilidad de los agentes antihipertensivos.

La eficacia de Olmesartan se ha estudiado en distintos ensayos clínicos, incluso comparado con otros ARA II (³²²). Todos los estudios tuvieron una duración de al menos 8 semanas. Las dosis utilizadas oscilaron entre 2,5 y 80 mg. La dosis recomendada inicial fue de 10mg, la óptima de 20 mg y la máxima 40mg, según las directrices Europeas. En el estudio de Neutel se analizó principalmente la proporción de pacientes respondedores, es decir, aquellos que consiguieron una PAD < 90 mmHg o una reducción de > 10 mmHg con respecto al valor basal (³²³). El tratamiento se asignó de forma aleatoria y doble ciego a un total de 3.055 pacientes. De ellos, 544 recibieron placebo y 522, 562 y 195 recibieron Olmesartan medoximilo 10mg, 20mg, 40mg, respectivamente. La edad media era de 55 años. Después de 8 semanas de tratamiento, Olmesartan medoximilo fue significativamente más eficaz que placebo. Las proporciones de pacientes tratados con placebo y con Olmesartan 10mg, 20mg y 40mg, que alcanzaron un objetivo de PAS < 140 mmHg, fueron respectivamente del 20%, 41%, 45%, 49% después de un tratamiento de 8 semanas. Las correspondientes reducciones después de 8 semanas fueron de 6,67 mmHg en comparación con 15,99 mmHg, 16,94 mmHg y 20,65 mmHg de manera significativa con una p<0,001. Las dosis fueron bien toleradas y el perfil de efectos secundarios fue similar a placebo, aunque fueron de especial interés la cefalea, hipotensión e hiperpotasemia. Ninguno presentó angioedema.

La eficacia de Lercanidipino se ha estudiado en el Estudio ELYPSE (³²⁴), demostrándose que por su alta eficacia y excelente perfil de seguridad, lercanidipino es una buena estrategia terapéutica en monoterapia. Tanto el incremento de dosis como la combinación con otros fármacos ampliaban el control, especialmente en pacientes que por su propio perfil de riesgo o pacientes con control limítrofe lo necesitasen, aportando beneficios en la

disminución del riesgo cardiovascular, con un excelente perfil de tolerabilidad. El estudio COHORT⁽³²⁵⁾, comparaba sus efectos secundarios en 828 pacientes ancianos con respecto a amlodipino, con un descenso significativo en el índice de edema de tobillo. El estudio LAURA valoraba la efectividad y tolerabilidad de lercanidipino en un grupo de pacientes con alto riesgo cardiovascular⁽³²⁶⁾. Destacaba en este estudio que los pacientes con riesgo cardiovascular más elevado, presentaban un mayor descenso de la PAS y de la PAD que los de menor riesgo. El descenso de la PAS fue más señalado y se correlacionó con el descenso de la PP. Como se ha señalado la PP es un factor independiente de riesgo cardiovascular. Estos resultados tuvieron mayor relevancia en pacientes mayores de 65 años.

En este estudio comparativo que presentamos de Olmesartan y Lercanidipino, el grupo tratado con Olmesartan redujo de forma muy significativa tanto la PAS como la PAD (tanto clínica como del MAPA), aunque algo inferior a otros estudios⁽³²⁷⁾, lo cual puede explicarse por las cifras iniciales de HTA de las que partíamos al inicio. Sin embargo, el 62,5 % de los pacientes resultó ser respondedor al tratamiento con Olmesartan medido con MAPA, tras conseguir un descenso en la PAD de 24 horas superior a 5mmHg. Un 64% resultó ser respondedor a la PA medida en la clínica al conseguir un descenso superior a 10mmHg en la PAD. El 66,7% de los pacientes presentó una PA diurna < 135/85 mmHg. Estos porcentajes de pacientes respondedores son superiores a los observados en otros estudios.

También se observó una reducción significativa tanto clínica como del MAPA en los pacientes tratados con Lercanidipino. El grado de consecución de objetivos tensionales fue del 66,7 % en los registros de MAPA tras conseguir un descenso en la PAD de 24 horas superior a 5mmHg. Un 61,1% resultó ser respondedor a la PA medida en la clínica al conseguir un descenso superior a 10mmHg en la PAD. Sin embargo el grado de reducción de la PA Clínica fue inferior a los resultados encontrados en otros estudios^(328, 329). Probablemente esta menor reducción de la PA observada con ambos fármacos, sea por tratarse de un estudio clínico abierto realizado en condiciones de clínica práctica habitual. Olmesartan redujo más la PA que Lercanidipino, aunque no hemos encontrado ningún estudio de eficacia entre ambos fármacos, en parte podría deberse al ser pacientes jóvenes, donde el efecto de los calcioantagonistas sería menos eficaz que en los ancianos debido a la disfunción arterial establecida^(330, 331), o bien por restricción de sodio de la dieta, donde el efecto de los bloqueadores de los canales de calcio decrece⁽³³²⁾.

Ambos fármacos fueron bien tolerados, no se produjeron modificaciones en la frecuencia cardiaca. Lercanidipino no incrementa la frecuencia cardiaca, a diferencia de otros calcioantagonistas de liberación no prolongada (³³³).

Por tanto este estudio reafirma la eficacia de ambos fármacos, que administrados una vez al día, son capaces de reducir la PA tanto clínica como medida a través de MAPA, de una forma segura y con muy buena tolerabilidad.

3.- Efecto de Olmesartan y Lercanidipino sobre la inflamación vascular.

Los pacientes hipertensos presentan con frecuencia aterosclerosis. La inflamación vascular crónica desempeña un papel importante en la aterosclerosis. La disfunción endotelial es una de las primeras alteraciones en este proceso aterosclerótico, que se acompaña de una constelación de procesos que contribuyen al desarrollo plaquetario, vasoconstricción, trombosis, inflamación, oxidación y proliferación.

La angiotensina II esta significativamente aumentada en las lesiones ateromatosas que se localizan en las arterias coronarias y carótidas humanas (³³⁴⁻³³⁵), por tanto parece que interviene por diversos mecanismos, como disfunción endotelial, inflamación y fibrinólisis en el desarrollo de la arteriosclerosis (³³⁶). El estudio European Trial on Olmesartan y Pravastatin in Inflammation and Atherosclerosis (EUTOPIA) ha investigado los efectos de Olmesartan medoxomilo 20 mg sobre los marcadores de la inflamación vascular (³³⁷). Se trataron pacientes con hipertensión esencial y signos de microinflamación vascular, 100 pacientes con Olmesartán y 99 con placebo, durante 12 semanas. Al final del estudio, los pacientes tratados con Olmesartan y Pravastatina, con respecto a los tratados con placebo y pravastatina, redujo en mayor medida las concentraciones de PCR ultrasensible (21,1%, $p < 0,01$), TNF alfa (13,6%, $p < 0,01$) e IL-6 (18%, $p < 0,01$). Lo cual podría indicar que Olmesartan, además de reducir la PA, podría tener efectos beneficios frente la aterosclerosis y el daño endotelial.

En otros estudios se ha demostrado como el bloqueo de los receptores de la AT1 podrían frenar el proceso. Así en un estudio realizado por Manabe et al. sobre 39 pacientes hipertensos esenciales tratados con valsartan 40-80 mg/d durante 12 semanas, se observó una reducción en los niveles de IL6-, TNF alfa, PCR ultrasensible y amiloide A (³³⁸).

Irbersartan demostró en un estudio de Navalkar et al. ⁽³³⁹⁾ en pacientes con cardiopatía isquémica estable redujo los niveles de TNF alfa en un 54%. En otro estudio ⁽³⁴⁰⁾ realizado por Rosei et al. en pacientes hipertensos diabéticos con candesartan y enalapril (66 y 63 pacientes respectivamente) también mostraron reducción en moléculas de adhesión (ICAM-1) fibrinógeno y factor Von-Willebrand con ambos fármacos independientemente de las cifras de presión arterial. En otro estudio desarrollado por Syrbe et al. ⁽³⁴¹⁾ realizado con 20 pacientes hipertensos y 20 pacientes controles tratados con telmisartan también se observó una disminución de la adhesión de los monolitos a las células endoteliales. Rahman et al ⁽³⁴²⁾ en un estudio comparativo de eprosartan frente a hidroclorotiazida, eprosartan redujo la oxidación y la inflamación vascular.

El papel de Olmesartan a nivel de órganos diana de la hipertensión arterial, ha sido ilustrado también en otros estudios. En el estudio de Fliser con respecto al bloqueo de la angiotensina II en relación a la función renal, Olmesartán demostró reducir la resistencia vascular renal, aumentó la perfusión renal y redujo el estrés oxidativo en pacientes diabéticos tipo 2 (normotensos o hipertensos) a dosis de 40mg (n=19) o placebo (n=16) durante 2 semanas de tratamiento ⁽³⁴³⁾. Además redujo de manera significativa las cifras de PAS y PAD ambulatorias de 24 horas, así como los niveles plasmáticos de prostaglandinas, como marcador bioquímico de estrés oxidativo.

El endotelio sano el NO protege la pared vascular no sólo con su efecto vasodilatador, sino mediante otros procesos antiinflamatorios que inhiben la agregación plaquetaria. Por tanto no basta con descender la PA para mejorar la función endotelial. Los **Calcioantagonistas** han demostrado de forma evidente una actividad antioxidativa característica que mejora la disfunción endotelial. Esta particularidad dota a este grupo de fármacos un efecto antiaterógeno que no guarda relación con su actividad antihipertensiva. Así amlodipino en el estudio PREVENT redujo la progresión de la aterosclerosis a nivel carotídeo ⁽³⁴⁴⁾, mejorando la función endotelial vía óxido nítrico. En otro estudio de Yoshii et al. amlodipino redujo las moléculas de adhesión en ratas con lesiones arterioscleróticas ⁽³⁴⁵⁾. Otros Calcioantagonistas de tercera generación, más vasoselectivos y lipofílicos, como lercanidipino y manidipino también han demostrado, en estudios experimentales, un efecto antioxidante ^(346, 347). Lercanidipino es un calcioantagonista de naturaleza lipofílica, mayor que otros de su clase, lo que le confiere un mayor efecto en la membrana lipídica vascular, donde puede ejercer su potente efecto antioxidante, disminuyendo el estrés

oxidativo y restaurando la habilidad del NO. Un estudio reciente demuestra incluso su capacidad para inhibir el crecimiento celular del músculo liso vascular y la proliferación de la íntima inactivando radicales libres mediante su intervención en el proceso oxidativo (³⁴⁸).

El **objetivo primario de nuestro estudio** ha sido evaluar la repercusión de la HTA a nivel del árbol vascular. En este sentido se han determinado biomarcadores de inflamación vascular, la VOP como medida de la rigidez arterial, la EUA como medida de disfunción endotelial y su relación con el descenso de la PA y el efecto específico de cada fármaco.

En este estudio comparativo de Olmesartan y Lercanidipino en pacientes hipertensos no tratados, **los biomarcadores de inflamación vascular considerados clásicos** (leucocitos, VSG, PCR no ultrasensible, Fibrinógeno), no mostraron para ninguno de los dos fármacos reducciones significativas en relación a los valores basales. Se observó un aumento paradójico en la VSG en los pacientes tratados con Olmesartan y una reducción significativa en la VSG y PCR en los pacientes tratados con Lercanidipino con respecto a Olmesartan. Estos resultados son más difíciles de interpretar, dada la baja especificidad de estos marcadores y además probablemente carezca de relevancia o traducción clínica.

Los marcadores de **inflamación vascular llamados emergentes** si mostraron algunos datos de interés. En este estudio no se ha encontrado un efecto significativo de Lercanidipino sobre IL6, TNF alfa, probablemente por no actuar sobre citoquinas inflamatorias. Lercanidipino no mostró reducción significativa en los niveles de Homocisteína. Sin embargo, **Olmesartán**, redujo IL6, TNF alfa y **Homocisteína**, efecto que parece independiente de la reducción de la presión arterial, probablemente por bloqueo de la acción de angiotensina II. Lo que nos habla de un efecto de clase ya vislumbrado en otros estudios. Los valores basales de IL-6 se redujeron de forma significativa en el grupo de Olmesartan ($33,43 \pm 27,4$ pg/ml a $13,81 \pm 20,27$ pg/ml), en este grupo también se observó un descenso significativo en los valores de Homocisteína ($11,00 \pm 7,8$ umol/l a $9,62 \pm 5,4$ umol/l). Además esta reducción se produjo de manera independiente de la reducción de la presión arterial, un efecto que no hemos encontrado con otros ARA II.

Esta reducción de **Homocisteína con Olmesartan** no había sido comprobada hasta ahora en otro estudio y nos abre un nuevo efecto específico de Olmesartan sobre la Homocisteína, la inflamación vascular y su efecto sobre la disfunción endotelial. Si bien, la

hiperhomocistinemia es un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares (^{349, 350}), su relación con la HTA es controvertida (³⁵¹⁻³⁵³). No es bien conocido el efecto que tienen los fármacos antihipertensivos en los niveles de Homocisteína. Olmesartan parece poseer un efecto específico sobre la Homocisteína, y esto puede ser debido a la acción sinérgica que realiza la Homocisteína junto a la angiotensina II en el endotelio vascular (³⁵⁴⁻³⁵⁵).

Lercanidipino no mostró reducción significativa en los niveles de Homocisteína, cuyo efecto antioxidativo se centra en el metabolismo del NO. Poduri et al (³⁵⁶) encontró una reducción en los niveles de Homocisteína en los pacientes tratados con inhibidores de la enzima de conversión y betabloqueantes pero no con bloqueantes de los canales del calcio (similar a los resultados de nuestro estudio), e incluso un incremento en los pacientes tratados con tiazidas. En cualquier caso se precisa de estudios amplios con un gran número de pacientes que nos permitan conocer el efecto de los fármacos antihipertensivos en los niveles de Homocisteína.

El descenso de los biomarcadores inflamatorios en el grupo de Olmesartan, confirma por tanto los resultados obtenidos en el estudio EUTOPIA (³⁵⁷) sobre IL-6 y TNF alfa. Stumpe et al (³⁵⁸) demostraron en el estudio MORE, la regresión del volumen de las placas arterioscleróticas carotídeas en los pacientes tratados con Olmesartan frente a los tratados con atenolol. Es posible que esta reducción de la microinflamación, condicione una mejora de la función endotelial, como previamente se ha encontrado al tratar a pacientes hipertensos con Olmesartan. Un estudio de nuestra Unidad de Hipertensión valoró el efecto de Olmesartan sobre la rigidez arterial en pacientes hipertensos no tratados. Tras un período de 16 semanas, los resultados se mostraron favorables (³⁵⁹).

En conclusión, en este estudio de hipertensos no tratados, al comparar ambos fármacos, los **marcadores inflamatorios emergentes**, es decir IL-6, Homocisteína y TNF alfa, se redujeron de forma significativa en el grupo de Olmesartan con respecto a Lercanidipino. No se encontró una correlación significativa entre el descenso de la presión arterial y ninguno de los biomarcadores inflamatorios, excepto para la PA del MAPA y los valores de PCR en el grupo de pacientes tratados con Lercanidipino. El hecho de que Lercanidipino no disminuya los marcadores de inflamación vascular, puede deberse a su efecto selectivo sobre el NO dentro de la pared vascular.

4.- Olmesartan y Lercanidipino sobre la VOP.

Diversos estudios experimentales y clínicos como el realizado por Safar et al. ⁽³⁶⁰⁾ han analizado los cambios en los parámetros de elasticidad vascular y su relación con el descenso de PA. Utilizando medidas de PA obtenidas en clínica se ha demostrado que para los mismos descensos de PA los fármacos que bloquean la actividad del sistema renina-angiotensina, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina I (IECA), los calcioantagonistas y los nitritos mejoran de forma manifiesta las medidas de elasticidad vascular. Este efecto es superior al obtenido por los fármacos que bloquean el sistema adrenérgico, que aunque aumentan la elasticidad más que los diuréticos y los fármacos de acción central no alcanzan la mejoría obtenida con IECA y calcioantagonistas.

Clásicamente se han realizado algunos estudios que han analizado los cambios en los parámetros de función arterial cuando se controlan los valores de PA mediante MAPA. Herpin et al ⁽³⁶¹⁾ evaluaron retrospectivamente los cambios en la PAS, PAD y PP medias de 24 horas en pacientes tratados con monoterapia utilizando bien un IECA o un calcioantagonista. En general estos autores observaron que los IECA produjeron un mayor descenso en la PAS y en la PP que los calcioantagonistas, indicando probablemente mayor mejoría en la elasticidad arterial.

Ting et al ⁽³⁶²⁾ en un estudio controlado compararon la actividad de fosinopril frente a atenolol en 73 pacientes con HTA esencial, valorando la PA ambulatoria y la onda de reflexión arterial a nivel carotídeo. Tras ocho semanas de tratamiento, para un mismo descenso en los valores de PA ambulatoria fosinopril redujo más que atenolol la magnitud de onda refleja de forma significativa.

Hoy se el interés es creciente al extenderse el uso de la medida de la VOP para estimar la rigidez arterial, lo cual permite relacionarla mejor con las variaciones de la PA ambulatoria y sus implicaciones en el daño de órgano diana ^(363,364).

Olmesartan ha demostrado sus efectos antiateroescleróticos en varios estudios. En el estudio VIOS ⁽³⁶⁵⁾, un grupo de pacientes diabéticos tipo 2 e hipertensos, mejoró el control de la microinflamación vascular y se normalizó la ratio de la luz vascular mejorando la resistencia de pequeñas arterias, tras su tratamiento con Olmesartan en comparación con atenolol. Otro estudio de seguimiento a dos años, el MORE trial, mostró como Olmesartan redujo el grosor de la íntima de la arteria carotídea y el volumen de la placa de ateroma.

Egan et al (³⁶⁶) compararon la actividad antihipertensiva y el efecto sobre los barorreceptores de lisinopril y nifedipino GITS. A pesar de encontrar una reducción similar en los valores de PAS y PAD, la sensibilidad de los barorreceptores, medida mediante los cambios de presión en el cuello con una cámara neumática, aumentó en los pacientes tratados con lisinopril pero no en los tratados con nifedipino.

En general pues, los fármacos que reducen la actividad del sistema renina-angiotensina ejercen un efecto sobre las paredes arteriales que va más allá de la simple reducción en los valores de PA. Las ventajas que a largo plazo pueden producir los IECA o los antagonistas de los receptores AT1 de angiotensina II deberían ser superiores en términos de reducir el desarrollo del daño vascular que acompaña a la HTA.

En nuestro estudio de 16 semanas de seguimiento, analizamos de forma comparada el **efecto de Olmesartan y Lercanidipino sobre la VOP y la rigidez arterial**. Con respecto a la **VOP**, Olmesartan redujo de forma significativa los valores iniciales con los que se partía en el estudio. Se produjo una reducción de 1,24m/sg, con una $p < 0,05$ y con independencia del grado de reducción de la PA. Lercanidipino también obtuvo resultados estadísticamente significativos al final del tratamiento, con una reducción de 0,71m/sg y una $p < 0,05$. La VOP se redujo con independencia del grado e reducción de la PA y tampoco hubo diferencias con respecto al género.

Lo que sí se observó de forma destacada era un descenso más pronunciado en aquellos pacientes más jóvenes al ser comparados por grupos de edad, y eso a pesar de que el descenso de la PA era menor en este grupo de pacientes que en los grupos de mayor edad. Esto puede explicarse por el hecho de que la rigidez arterial era menor en los pacientes más jóvenes y por tanto tenían mayor capacidad de recuperar su elasticidad que las arterias de los pacientes más añosos, en los que la rigidez arterial es más difícil de mejorar.

Por último, al comparar la reducción entre ambos grupos farmacológicos no se obtuvo ninguna diferencia estadísticamente significativa a favor de ninguno de los dos fármacos. Aún así la mayor reducción se produjo en el grupo de Olmesartan como ya ha sido indicado en otros estudios comparativos.

5.- Efectos de Olmesartán y Lercanidipino sobre la EUA.

La prevalencia de microalbuminuria en los 22.240 participantes del estudio NHANES III fue del 7,8%, en el grupo de diabéticos fue del 28,8% y en los hipertensos del 16,0%, en relación con la edad, la severidad y la duración de la HTA. En el estudio de Agrawal ⁽³⁶⁷⁾, realizado en 11.343 hipertensos sin Diabetes, con una edad media de 57 años, la prevalencia de microalbuminuria fue del 32% en los varones y del 28% de las mujeres. La magnitud de la microalbuminuria se correlaciona con la edad y con la severidad y duración de la HTA. En otro estudio realizado por Calviño et al., de 319 hipertensos recientes, no tratados, con una edad promedio de 57 años, la presencia de microalbuminuria se detectó en el 40%; este subgrupo mostraba una tendencia hacia una mayor edad, así como un índice de masa corporal (IMC) superior y, además, una historia familiar de HTA, tabaquismo y estilo de vida sedentario más frecuente ⁽³⁶⁸⁾.

La **microalbuminuria** se relaciona con la gravedad de la hipertensión arterial (HTA). Se ha observado una relación estadísticamente significativa entre la presión arterial, tanto casual en la consulta y, especialmente, la medición ambulatoria de la presión arterial (MAPA), con la EUA. Todos los parámetros de la MAPA son significativamente más elevados en los pacientes con microalbuminuria en relación lineal con la EUA. La presión de pulso (PP), potente predictor de riesgo cardiovascular, sobre todo en ancianos, también se correlaciona estrechamente con la presencia de microalbuminuria ⁽³⁶⁹⁾.

En consecuencia, el control tensional reduce la EUA, sobre todo cuando se consiguen objetivos terapéuticos. El grupo de normotensos del estudio ABCD (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes) demostró que la reducción enérgica de la presión arterial diastólica (PAD) en diabéticos tipo 2 (DM tipo 2), 128/75 mmHg, reducía la probabilidad de microalbuminuria ⁽³⁷⁰⁾. A su vez, un incremento progresivo de la PAS durante el sueño se relaciona con el desarrollo de microalbuminuria en la DM tipo 1 ⁽³⁷¹⁾.

En este sentido, los agentes que bloquean el SRA han demostrado desde hace décadas que son los agentes farmacológicos más eficaces comparados con otros grupos de fármacos ⁽³⁷²⁾. El protagonismo de la Angiotensina II, justifica que los agentes bloqueadores del SRA, IECA y ARA-II reduzcan de forma significativa la proteinuria, independientemente de su efecto sobre la presión arterial sistémica. Los mecanismos por los que producen este efecto son principalmente hemodinámicos, al descender la presión intraglomerular debido a la

vasodilatación preferente de arteriola eferente glomerular, pero también no hemodinámicos, como la mejora de la permeabilidad selectiva de la membrana basal, el control de los efectos tisulares de la angiotensina II, la mejora de la resistencia a la insulina, etc. El descenso en la EUA asociado con el tratamiento con IECA ha demostrado tener una estrecha correlación con el descenso en la progresión del daño renal y la morbimortalidad cardiovascular en pacientes diabéticos.

El estudio REIN (The Ramipril Efficacy in Nephropathy) ⁽³⁷³⁾ realizado en pacientes no diabéticos demostró que el ramipril reduce la pérdida de función renal y la EUA, independientemente de su efecto en la presión arterial. En el estudio HOPE, el tratamiento con ramipril en pacientes de alto riesgo consiguió un beneficio sobre la incidencia de cardiopatía isquémica e ictus, que superaba lo esperado en función del efecto antihipertensivo. Sin embargo no se pudo demostrar de forma clara la estrecha relación entre la reducción de la EUA y la incidencia de episodios cardiovasculares.

Los resultados del estudio IRMA 2 ⁽³⁷⁴⁾ demostraron que en diabéticos tipo 2 con microalbuminuria el tratamiento con irbesartán, un bloqueador de los receptores AT1 de la angiotensina II, reduce la progresión a estadios más avanzados de daño renal. Asimismo, el tratamiento con irbesartán o losartán en diabéticos tipo 2 con daño renal avanzado disminuye de forma significativa la proteinuria y la progresión de la insuficiencia renal ⁽³⁷⁵⁾.

Con respecto a **Olmesartan**, su eficacia se está estudiando en dos estudios, en el ROADMAP ⁽³⁷⁶⁾ y en el ORIENT. Ambos pretenden afianzar el papel nefroprotector de Olmesartan en pacientes diabéticos tipo 2. El ROADMAP cuenta con un total de 4400 pacientes diabéticos tipo 2, con normoalbuminuria que fueron randomizados con 40 mg de olmesartan medoxomil diario o placebo. El objetivo de control tensional es 130/80 mmHg. El objetivo primario es determinar la incidencia de microalbuminuria. Es un ensayo a cinco años que pretende dilucidar qué ARA II es más eficaz para prevenir el daño renal.

Los fármacos **calcioantagonistas** han mantenido un papel controvertido sobre su efecto nefroprotector. La controversia se debe al empleo de algunos calcioantagonistas. En relación a los no dihidropirimidínicos (verapamil, diltiazem), existen algunas evidencias sobre su posible efecto renoprotector. Así, en un grupo de pacientes diabéticos tipo 2 con

nefropatía el empleo de estos fármacos redujo la proteinuria y mejoró la permselectividad glomerular a diferencia de aquellos que usaron nifedipino (³⁷⁷). Por otro lado, en el estudio BENEDICT (*Bergamo Nephrotic Complications Trial*) se evidenció la ausencia de un efecto beneficioso adicional del verapamil sobre el trandolapril en la prevención de la aparición de microalbuminuria en pacientes diabéticos tipo 2 (³⁷⁸).

Sin embargo, los dihidropiridínicos de primera y segunda generación, por su acción sobre los vasos preglomerulares, han sufrido un posible efecto perjudicial sobre la progresión de la enfermedad renal. En estudios experimentales se observó como estos fármacos permitían una mayor transmisión de la PA sistémica a la microcirculación glomerular y con ello favorecían una progresión más rápida del daño renal (³⁷⁹). También en estudios clínicos como el REIN (*Ramipril Efficacy in Nephropathy*) se comprobó que el tratamiento con un calcioantagonista dihidropiridínico (nifedipino o amlodipino) se asociaba con la presencia de mayor proteinuria y un pérdida más rápida de la tasa de filtrado glomerular que con el empleo de otros hipotensores (³⁷³). También en el estudio AASK (*African American Study of Kidney Disease and Hypertension*) los pacientes que recibieron amlodipino presentaron un deterioro más rápido de la función renal que aquellos que seguían recibieron tratamiento con IECAs o β -bloqueantes (³⁸⁰).

Por eso está discutido el uso de estos fármacos en monoterapia en aquellos pacientes con afectación renal. Su uso queda más bien reservado para situaciones donde sea necesaria la combinación con otros hipotensores, y de manera especial con aquellos que bloquean el SRA (IECAs o ARAII).

Con respecto a Lercanidipino, Sabbatini et al. (³⁸¹), han demostrado el efecto vasodilatador de Lercanidipino en la luz arterial tanto de la arteriola eferente como de la aferente, tras doce semanas de tratamiento en ratas hipertensas. Este hecho permite corregir la hipertensión glomerular y parece tener efectos beneficiosos sobre el daño renal. Los datos del estudio SYST-EUR demostraron un efecto renoprotector de los calcioantagonistas comparado con placebo en pacientes hipertensos (³⁸²). Algunos estudios han comparado el efecto nefroprotector de los calcioantagonistas comparado con tratamiento diurético, demostrando una mejora del aclaramiento de creatinina en el grupo de pacientes tratados con bloqueadores de los canales del calcio (³⁸³). De forma más específica, el estudio ZAFRA (³⁸⁴) ha demostrado con respecto al uso de Lercanidipino, un efecto positivo sobre la proteinuria al asociar Lercanidipino 10mg y un fármaco bloqueador del sistema renina

angiotensina. El estudio recogía 203 pacientes hipertensos con enfermedad renal crónica. La PA descendió de forma significativa, mientras que los valores de creatinina plasmática no se modificaron. Sin embargo, el aclaramiento de creatinina medido en orina de 24 horas, se vio incrementado al final del estudio de forma significativa (41.8 ± 16 ml/min al inicio y 45.8 ± 18 ml/min al final, con $p=0,019$), así como la proteinuria se vio reducida también de forma significativa. Estos resultados sugieren interesantes propiedades en comparación con los resultados de los antagonistas clásicos.

En nuestro estudio, el grupo de pacientes tratados con **Olmesartan** y seguidos durante 16 semanas, la EUA medida en una muestra de orina de 24 horas, se redujo en un 51% de manera significativa, con una $p < 0,05$. No se encontró una correlación entre la reducción de la PA y la reducción de la EUA, aunque sí que había una tendencia a una mayor reducción de la EUA cuanto mayor era la reducción de la PAS. Sin embargo si encontramos una correlación estadísticamente significativa con la Presión de Pulso y la reducción de la EUA. Con estos datos se podría intuir que Olmesartan puede reducir la EUA de forma independiente al descenso de la PA, es decir, que la disminución de la EUA parece corresponder a un efecto independiente de la reducción de la PA.

De otro lado, en el grupo tratado con **Lercanidipino**, la EUA, medida en orina de 24 horas, se redujo al final del estudio (de 7,07 a 6,43 mg/g), pero sin que se pudieran evidenciarse diferencias estadísticamente significativas. Por tanto Lercanidipino no parece descender por sí mismo y de forma significativa las cifras de EUA, sin embargo tampoco las empeora. Ha demostrado un descenso de las cifras de EUA desde el inicio del estudio, lo cual le confiere un efecto nefroprotector aunque significativamente no sea capaz de descender por sí mismo la EUA. Esto evidencia un efecto de clase propio del fármaco distinto al observado en otros calcioantagonistas dihidropirimidínicos y los calcioantagonistas clásicos. Estos datos concuerdan con los resultados del estudio ZAFRA. En el estudio ZAFRA se observa una mejora de la proteinuria y del aclaramiento de creatinina al asociar Lercanidipino a un fármaco bloqueador del sistema renina angiotensina. Sin embargo, aquí, el efecto de Lercanidipino es atribuible a sí mismo, sin haber sido asociado a un fármaco bloqueador del sistema renina angiotensina. Esto apuntala en nuestro estudio el valor nefroprotector de Lercanidipino.

6.- Objetivos secundarios del estudio comparativo entre Olmesartán y Lercanidipino.

En los **objetivos secundarios** se pretendía profundizar en el efecto de ambos fármacos a nivel de la PA, así como la PP, el índice T/P, el patrón circadiano y su variabilidad.

6.1.- Olmesartán y Lercanidipino sobre la PP.

La presión de pulso ha mostrado ser un predictor importante de sucesos cardiovasculares y muerte, por encima y más allá del poder predictivo de la presión sanguínea media. En estudios epidemiológicos se ha demostrado que la mortalidad cardiovascular se relaciona positivamente con el valor de la PAS. Sin embargo, con cualquier valor de la PAS, la mortalidad cardiovascular es mayor cuando la PAD es más baja. Los pacientes hipertensos con una presión de pulso por encima de 65 mmHg, presentan de forma más habitual una hipertrofia del ventrículo izquierdo.

La PP clínica y ambulatoria se asocia con la edad y los niveles más altos de PA sistólica, y la PP ambulatoria, además, con el sexo femenino. La población hipertensa de alto riesgo (diabéticos y enfermedad cardiovascular) tiene una PP más alta que el resto de hipertensos.

Los efectos de la farmacoterapia sobre la presión de pulso han sido inferidos principalmente de ensayos clínicos clásicos basados en terapia farmacológica sobre hipertensión: SHEP (³⁸⁵), Syst-Eur (³⁸⁶), y MRFIT (³⁸⁷). El valor de la terapia diurética en pacientes ancianos que tienen hipertensión arterial sistólica aislada, fue demostrado en el estudio SHEP. En este ensayo, la presión arterial media de inclusión en el grupo de tratamiento (que recibían un diurético, junto con betabloqueantes cuando era necesario) y el grupo placebo, era de 170/77 mmHg, resultando en una presión de pulso inicial de 93 mmHg. Durante los cinco años del estudio, las lecturas medias en el grupo de tratamiento fueron de 143/68 mmHg, produciendo una presión de pulso de 75 mmHg (una reducción de 18 mmHg). Mientras en el grupo placebo la lectura media fue de 155/72 mmHg, produciendo una presión de pulso de 88 mmHg (una reducción de solo 10 mmHg).

En el ensayo Syst-Eur se administro nitrendipino con terapia adicional si era necesaria, la presión de pulso se redujo 16 mmHg en el grupo de tratamiento pero

solo 11 mmHg en el grupo placebo, una diferencia que se consideró estadísticamente significativa.

Ambos estudios mostraron una mejora destacada en ictus en los grupos de tratamiento. Se podría concluir así que la terapia basada en diuréticos o antagonistas del calcio dihidropiridínicos tienen efectos saludables sobre la presión de pulso elevada, sobretodo en pacientes ancianos.

En **nuestro estudio** de 16 semanas de seguimiento, en el grupo de **Olmesartan** se partía con una PP clínica de $50,25 \pm 11,22$ que llegó a ser de $42,57 \pm 5,7$ al final del estudio, es decir, un descenso de 7,68mmHg. La PP en la MAPA de 24 horas fue al inicio de $47,37 \pm 8,02$ mientras que al final del estudio fue de $44,50 \pm 7,28$.

Se observó una reducción significativa de la PP de forma global, más llamativa en mujeres y también en el grupo de pacientes que partía de forma basal con unos valores de PP más elevados.

Con respecto al grupo de tratamiento de **Lercanidipino**, se partía con una PP clínica de $51,00 \pm 10,38$ que llegó a ser de $44,35 \pm 10,01$ al final del estudio, es decir, se produjo un descenso de 7,75mmHg de una forma significativa. La PP en la MAPA de 24 horas fue de $46,86 \pm 6,35$ y de $44,06 \pm 5,87$ al final del estudio. Esta reducción fue más llamativa en mujeres que en hombres. Por grupo de edad, la PP descendió especialmente en el grupo de edad comprendida entre los 40-55 años, debido especialmente al descenso de la PP diurna.

Tras cruzar los resultados de la PP con la VOP, se obtuvo una buena correlación entre ambos, con una r de 0,57 para la PP clínica ($p = 0,001$) y una r de 0,26 ($p = 0,16$) para la PP de 24 horas. Por lo que podemos inferir que ambos métodos miden bien la rigidez arterial.

A la luz de estos resultados comprobamos que ambos fármacos han sido capaces de descender de forma significativa la PP, en pacientes más jóvenes a los estudiados en otros ensayos clínicos. Además este descenso es más llamativo en mujeres, en

ambos grupos y se correlaciona de forma positiva con el descenso de la PA y con la VOP.

6.2.- Olmesartan y lernanidipino sobre el índice pico/valle (T/P).

Para el tratamiento efectivo de la Hipertensión es necesario usar formulaciones adecuadas, en dosis única diaria, que permitan un control estable de la presión arterial, alcanzando niveles adecuados para el control de la presión arterial matutina, antes de la siguiente dosis, es decir, un índice T/P adecuado. De esta manera se puede obtener una mayor protección sobre los eventos cardiovasculares y la afectación de órganos diana. La dosis única permite un mayor cumplimiento del tratamiento.

En nuestro estudio, a las 16 semanas de tratamiento con **Olmesartan** el cociente T/P para la PAS fue $0,55 \pm 0,33$ y $0,58 \pm 0,32$ para la PAD. El índice de homogeneidad para la PAS fue de $1,06 \pm 0,81$ y $0,93 \pm 0,77$ para la PAD. Para el grupo de **Lercanidipino**, el cociente pico/valle para la PAS fue $0,91 \pm 0,07$ y $0,90 \pm 0,309$ para la PAD. El índice de homogeneidad para la PAS fue de $1,78 \pm 0,5$ y $0,61 \pm 0,42$ para la PAD.

Existe por tanto un mejor índice T/P para Lercanidipino comparado con Olmesartan, sin embargo su índice de homogeneidad es menor. Probablemente esto corresponda a un menor descenso de la PA con Lercanidipino, aunque este descenso sea más mantenido.

6.3.- Con respecto a la variabilidad y patrón circadiano.

La presión arterial (PA), sigue un patrón circadiano, con cifras de PA más elevadas durante el día y más bajas por la noche. La MAPA permite estudiar el descenso nocturno de la presión arterial, que en condiciones normales es de alrededor de un 10%, y que si se produce podremos clasificar a estos pacientes como pacientes "*Dippers*". Cuando el descenso nocturno es mayor del 20% con respecto al periodo diurno, se clasifican como "*Dipper extremo*". Los pacientes de mayor edad, presentan un menor descenso nocturno, probablemente por trastornos del sistema

barorreceptor, siendo clasificados como pacientes “*Non-Dippers*” a aquellos que no logran un descenso nocturno de la PA mayor del 10%.

El conocimiento de estas variaciones circadianas y de sus alteraciones es de gran importancia en el momento de adoptar decisiones terapéuticas, ya que un descenso de la presión arterial nocturna apropiada es un factor de pronóstico favorable. Por el contrario, los pacientes *non-dippers* presentan mayores daños de órgano diana (HVI, albuminuria, etc.) y tienen peor pronóstico que los *dippers*. Además, existen pacientes que no sólo no disminuyen la PA en la noche, sino que aumenta en el periodo nocturno, siendo clasificados como pacientes “*Riser*”. Este patrón predispone a un mayor número de accidentes isquémicos coronarios o cerebrales (388).

En el grupo de pacientes tratados con **Olmesartan**, se analizó mediante MAPA el patrón circadiano de PA. Se detectó un porcentaje de pacientes con patrón dipper antes del tratamiento que era del 50%, reduciéndose después del tratamiento este porcentaje al 43,8%. Podemos inferir que Olmesartan parece modificar el patrón circadiano, ofreciendo un mayor nivel de protección frente el daño de órganos diana.

En el grupo de **Lercanidipino**, el porcentaje de pacientes con patrón dipper no se modificó de forma significativa con el tratamiento, pero sí se produjo un descenso en el grupo de pacientes *non-dippers*, sobretodo si lo comparamos con el descenso de la VOP, con una $p > 0,05$.

Por tanto, ambos fármacos parecen modificar el patrón *non-dipper*, y además relacionado con el descenso de la VOP. Esto añade un papel protector independiente del descenso de la PA para ambos grupos farmacológicos.

El estudio concluye por tanto con una valoración favorable de ambos fármacos en el control de la PA, tanto clínica como en la MAPA, con reducción de la rigidez de arterial medida con la VOP y con una eficacia similar. Las diferencias estriban en que el control tensional se consigue antes con Olmesartan, que los biomarcadores de inflamación vascular descienden con Olmesartan (en especial la homocisteína) en lugar de con Lercanidipino, y

que la EUA se reduce de forma significativa con Olmesartan pero no empeora (incluso mejora aunque no significativamente) con Lercanidipino. A favor de Lercanidipino está reducir la variabilidad de la PA en la MAPA con un mejor índice de homogeneidad. Por tanto ambos fármacos responden a sus características clínicas, con una excelente tolerabilidad y eficacia, e incluso abren una puerta inexplorada al tratamiento combinado de ambos fármacos para la PA.

VII. CONCLUSIONES FINALES.

1.- Olmesartan y Lercanidipino reducen de forma eficaz y estadísticamente significativa la PA clínica, la PA medida mediante MAPA de 24 horas y la VOP.

2.- Olmesartan reduce de forma más evidente que Lercanidipino la PAD, sobretodo en pacientes más jóvenes.

3.- El descenso de la PA Sistólica, medida mediante MAPA de 24 horas, contribuye de forma significativa al descenso de la VOP en pacientes hipertensos tratados con Olmesartan y Lercanidipino.

4.- El descenso de la VOP después de 16 semanas, así como algunos factores de inflamación vascular, tras el tratamiento con Olmesartan y Lercanidipino refleja una mejora de la función endotelial.

5.- Olmesartan reduce IL6, TNF alfa y homocisteína, efecto que parece independiente de la reducción de la presión arterial, probablemente por bloqueo de la acción de angiotensina II. Lercanidipino no parece actuar a través de esta vía de la inflamación.

6.- Olmesartan redujo de forma significativa la EUA, mientras que Lercanidipino no demostró empeorar este resultado, demostrando así un efecto nefroprotector.

7.- Lercanidipino reduce más la Presión de Pulso y la Variabilidad.

8.- Ambos fármacos fueron bien tolerados a dosis eficaces de tratamiento, con un buen índice T/P.

VIII. BIBLIOGRAFÍA.

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Roccella EJ, and the National High Blood Pressure Education Program. Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7^o Report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
2. The Pooling Project Group. Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary events: final report of the Pooling Project. *J Chronic Dis.* 1978; 31:201-306.
3. The Multiple risk factors intervention trial (MRFIT). A national study of primary prevention of coronary heart disease. *JAMA.* 1976; 235:825-7.
4. Aderman MH, Cohen H, Madhavan S. Epidemiology of risk in hypertensives. *Am Journal Hypertension.* 1998; 11:874-87.
5. Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999;33:1111-7
6. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236-41.
7. Guérin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001;103:987-92
8. London GM, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME. Arterial wave reflections and survival in end stage renal failure. *Hypertension* 2001; 38:434-438
9. O'Rourke MF, Pauca A, Jiang X-J. Pulse wave analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2001; 51:507-22.
10. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002; 39: 10-15.
11. Khoshdel AR, Thkkinstian, A, Carney SL, Attia J. Estimation of an age-specific reference interval for pulse wave velocity: a meta-analysis. *J Hypertens* 2006; 24: 1231-37.
12. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991; 83(1):356-62.
13. Conroy RM, pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S et al. SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: The ESCORE Project. *Eur Heart J.* 2003; 24(11); 987-1003.

14. Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F, de la Cruz Troca JJ, Guallar-Castillon P, del Rey Calero J . Blood pressure in Spain: distribution, awareness, control, and benefits of a reduction in average pressure. *Hypertension* 1998; 32:998-1002.
15. Benegas JR. Epidemiología de la hipertensión arterial en España. Situación actual y perspectivas. *Hipertensión* 2005; 22:353-62
16. Brindel P, Hanon O, Dartigues JF, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the elderly: the Three City study. *Hypertens* 2006; 24:51-58
17. Collins R, MacMahon S. Reliable assessments of the effects of treatment on mortality and major morbidity. *Lancet* 2001; 357: 373-380.
18. Coca A, Evolución del control de la hipertensión arterial en atención primaria en España. Resultados del estudio Controlpres 2003. *Hipertensión*. 2005; 22: 5-14.
19. Llisterri Caro JL, Rodríguez Roca GC, Alonso Moreno FJ, Lou Arnal S, Divison Garrote JA, Santos Rodríguez JA. Control de la presión arterial en la población hipertensa española atendida en atención primaria. Estudio PRESCAP 2002. *Med Clin*. 2004; 122:165-71.
20. Suárez C, Ruilope LM, Banegas JR, et al. Estudio PREVENCAT: control del riesgo cardiovascular en atención primaria. *Medicina clínica* 2005; 124: 406-410.
21. Coca A. Grado de control de la hipertensión arterial en España: ¿dónde estamos? *Hipertensión*. 2004; 21: 385-7.
22. Goldberg RJ. To the Framingham data, turn, turn, turn. *Circulation*. 2009, 10; 119:1189-91.
23. Lengelé JP, Vinck WJ, De Plaen JF, Persu A. Cardiovascular risk assessment in hypertensive patients: major discrepancy according to ESH and SCORE strategies. *J Hypertens*. 2007; 25: 757-62.
24. Guttmacher et al. The family history--more important than ever. *N Engl J Med*. 2004 Nov 25; 351:2333-6.
25. Dominiczak et al. Genes and hypertension: from gene mapping in experimental models to vascular gene transfer strategies. *Hypertension*. 2000, 35:164-72. Review.
26. Lohmueller et al. Meta-analysis of genetic association studies supports a contribution of common variants to susceptibility to common disease. *Nat Genet*. 2003 177-82.
27. Filigheddu et al. Genetic polymorphisms of the beta-adrenergic system: association with essential hypertension and response to beta-blockade. *Pharmacogenomics J*. 2004;4:154-60
28. Palatini P. Heart rate as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence and basic mechanisms. *Drugs*. 2007; 67: 3-13.

29. Elevated heart rate: a major risk factor for cardiovascular disease. *Clin Exp Hypertens*. 2004; 26:637-44. Review
30. Andersson et al. Does hyperkinetic circulation constitute a pre-hypertensive stage? A 5-year follow-up of haemodynamics in young men with mild blood pressure elevation. *J Intern Med*. 1989; 226: 401-8
31. Chobanian, Hill et al. Nacional Herat, Luna, and Blood Institute Workshop on Sodium and Blood Pressure: A critical Review of curent Scientific evidence. Aram Chobanian, Martha Hill; *Hypertension* 2000; 35; 858-863
32. Weinberger et al. Salt sensitivity of blod pressure in humans. *Hypertension* 1996; 27: 481-490.
33. Weinberger et al. More on the sodium saga. *Hypertension* 2004; 44; 609-611.
34. Houben et al. Microvascular adaptation to changes in dietary sodium is disturbed in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 2005; 23:127-132.
35. Melander O, Frandsen E, Groop L, Hulthén UL. Plasma ProANP1-30 reflects Salt sensivity in subjets with hereditary for hypertension. *Hypertension* 2002; 39:996-999.
36. Nickening G, Strehlow K, roeling J et al. Salt induces vascular AT1 receptor overexpresion in vitro and in vivo. *Hypertension* 1998;31:1272-1277
37. Cailar G, Ribstein J, Mimran A. Dietary salt and target organ damage in essential hypertesnion. *AJH* 2002; 4: 357-364.
38. Woolfson RG, De Wardener HE. Primary renal defects in hypertension. *Kidney Int* 1996; 50: 717-731.
39. Palmer BF. Impaired renal autoregulation: implications for the genesis of hypertension and hypertension-renal induced renal injury. *Am J Med Sic* 2001; 321: 388-400.
40. Laffer CL, Laniado M, Wang MH et l. Differential regulation of natriuresis by 20-hydroxyeicosatetraeonic acid in human SALT-sensitive versus salt-resistant hypertesnion. *Circulation* 2003b; 107:574-578
41. Brenner BM, Chertow GM. Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progresive renal injury. *Am J kidney Dis* 1994; 23: 171-175
42. Carey RM. Uptodate on the role of the AT2 receptor. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 43:36-40
43. Imanishi T, Hano T, Nishio I. Angiotensine II accelerates endotelial progenitor cell senescente through induction of oxidative stress. *J Hypertens* 2005; 23:97-104
44. Brunner HR, Laragh JH et al. Essential hypertension. *N Engl J Med* 1972; 286:441-449.

45. Laragh JH, Sealey JE. Relevance of the plasma renin hormonal control system that regulates blood pressure and sodium balance for correctly treating hypertension and evaluating ALLHAT. *Am J Hypertens* 2003; 16:407-415
46. Grassi G. Cardiovascular and sympathetic effects of reversing insulin resistance in hypertension. *J Hypertens* 2004; 22:1671-1672.
47. Goldstein DS, Eisenhofer GF. Catecholamine synthesis, release, reuptake and metabolism. *The Essentials of High Blood Pressure*, 3rd edition Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins, 2003
48. Rosengren A, Hawken S et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction (The INTERHEART study); case-control study. *Lancet* 2004; 18:1401-109
49. Simon G. Pathogenesis of structural vascular changes in hypertension. *J Hypertens* 2004; 22:3-10
50. Mitchell F, Ambrosino ML, Duriez M. Aldosterone enhances ischemia-induced neovascularization through angiotensin II-dependent pathway. *Circulation* 2004; 109:1933-1937
51. Schiffrin EL. Remodeling of resistant arteries in essential hypertension and effects of antihypertensive treatment. *Am J Hypertens* 2004; 17: 1192-1200.
52. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003; 107:2864-2869.
53. Park JB, Charboneau F, Schiffrin EL. Correlation of endothelial function in large and small arteries in human essential hypertension. *J Hypertens* 2001; 19:921-930
54. Mulvany MJ. Small artery remodeling in hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2002; 4:49-55.
55. McNair LL, Salamanca DA, Khalil RA. Endothelin-1 promotes Ca²⁺ antagonist-insensitive coronary smooth muscle contraction via activation of epsilon-protein kinase C. *Hypertension*. 2004; 43: 897-904.
56. Vaudo G, Schillaci G, Evangelista F et al. Arterial wall thickening at different sites and its association with left ventricular hypertrophy in newly diagnosed essential hypertension. *Am J Hypertens* 2000; 13:324-331
57. Touyz RM. Recent advances in intracellular signalling in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003, 12:165-174
58. Touyz RM. Reactive oxygen species, vascular oxidative stress, and redox signaling in hypertension. *Hypertension* 2004; 44:248-252

59. Mitchell GF. Arterial stiffness and wave reflexion in hipertensi3n. *Cur hypertens Rep* 2004; 6: 436-441
60. O'Rourke MF et al. Clinical applications of arterial stiffnes; definitions and referente values. *Am J Hypertens* 2002; 15:426-444
61. O'Rourke MF. Ascending aortic pressure wave indices and cardiovascular disease. *Am J Hypertens* 2004; 17: 721-723.
62. Safar ME, Smulyan H. Coronary ischemic disease, arterial stiffnes and pulse presure. *Am J Hypertens* 2004; 17: 724-726.
63. Spieker E, Lüscher TF. Baroreceptor dysfunction induced by nitric oxide synthase inhibition in humans. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 36:213-218.
64. Endemann DH, Schiffrin EL. Endotelial dysfunction. *L Am Soc Nephrol* 2004b; 6:85-89.
65. Palmer RM, Ferriage G, Moncada S. Nitric Oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327:524-526
66. Wilkinson IB, Franklin SS, Cockcroft JR. Nitri oxide and the regulation of large artery stiffness: from physiology to pharmacology. *Hypertension* 2004; 44:112-116
67. Hare JM. Nitroso-redox balance in the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2004; 351:212-2114.
68. McAllister As, Atkinson AB, Jonson GD et al. Basal Nitric Oxide production is impaired in offspring of paitents with essential hypertension. *Clin Sci* 1999; 97:141-147.
69. John S, Schemeider RE. Impaired ebdothelial function in arterial hypertension and hipercolesterolemia. *J Hypertens* 2000; 18:363-374
70. Glasser SP, Selwyn AP, Ganz P. Atherosclerosis. *Am Herat J* 1996; 131:379-384
71. Savage D, Perkins J, Hong Lim C, Bund SJ. Functional evidence that K⁺ is the non-nitric oxide, non-prostanoid endothelium-derived relaxing factor in rat femoral arteries. *Vascul Pharmacol* 2003; 40:23-28
72. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endotelial cells. *Nature* 1988; 332:411-415
73. Schiffrin EL, Deng LY, Sventek P, Day R. Enhaced expressions of endothelin-1 gene in endothelium of resistance arteries in severe humans hypertension. *J Hypertens* 1997; 15:57-63
74. Gainer JV, Bellamine A, Dawson EP et al. Functional variant of CYP4A1120-hydroxyecosatetraeonic acid synthase is asociated with essentil hypertension. *Circulaion* 2005; 111:63-69.

75. Chrysohoou C, Pistavos C, Panagiotakos DB. Association between prehypertension status and inflammatory markers related to atherosclerosis disease. The ATTICA study. *Am J Hypertens* 2004; 17:560-573
76. Venugopal SK, Devaraj S, Jialal I. Effect of C-reactive protein on vascular cells: evidence for a proinflammatory, proatherogenic role. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14:33-37
77. Ferreira I, Twisk JW, van Mechelen et al. Development of fatness, fitness and lifestyle from adolescence to the age of 36 years: determinants of the metabolic syndrome Longitudinal Study. *Arch Intern Med* 2005; 165:42-48.
78. Johnson WD, Kroon JJ, Greenway FL, Bouchard C, Ryan D, Katzmarzyk PT. Prevalence of risk factors for metabolic syndrome in adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 2001-2006. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009; 163: 371-7.
79. Kannel WB, Garrison RJ, Dannenberg AL. Secular blood pressure trends in normotensive persons. *Am Heart J* 1993; 125:1154-1158.
80. Widlansky ME, Sesso HD, Rexrode KM et al. Body mass index and total and cardiovascular mortality in men with a history of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2004; 164:2326-2332.
81. Ammar KA, Redfield MM, Mahoney DW, Johnson M, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ. Central obesity: association with left ventricular dysfunction and mortality in the community. *Am Heart J.* 2008; 156: 975-81.
82. Gorzelniak et al. Hormonal regulation of human adipocytes at the cross-roads between obesity and hypertension. *Journal of Hipertensi3n* 2002; 20:839-841
83. Ehrhart-Bornstein M, Lamounier-Zeper V et al. Human adipocytes secrete mineralcorticoid-releasing factors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:14211-16
84. Correia ML, Haynes WG. Obesity-related hypertension: is there a role for selective leptin resistance? *Curr Hypertens Rep* 2004; 6: 230-235
85. Sowers JR, Frohlich ED. Insulin and insulin resistance: impact on blood pressure and cardiovascular disease. *Med Clin North Am* 2004; 351:2229-2231
86. Nielsen S, Guo Z, Johnson CM et al. Splanchnic lipolysis in human obesity. *J Clin Invest* 2004; 113:1582-1588
87. Cardillo C, Campia U, Iantorno M, Panza JA. Enhanced vascular activity of endogenous endothelin-1 in obese hypertensive patients. *Hypertension* 2004; 43:43:36-40
88. Perticone F, Ceravolo R, Candigliota M et al. Obesity and body fat distribution induce endothelial dysfunction by oxidative stress; protective effect of vitamin C. *Diabetes* 2001; 50:159-165

89. Widman RP, Farhat GN, Patel AS et al. Weight change is associated with change in arterial stiffness among healthy young adults. *Hypertension* 2005; 45:187-192
90. Reaven GM. Role of insulina resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-1607
91. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome. Report of The National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004; 109: 433-8.
92. International Diabetes Federation. The IDF Consensus Worldwide definition of the metabolic syndrome. Disponible en: www.idf.org
93. Grundy SM. Obesity, metabolic síndrome and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89: 2595-2600.
94. Palaniapan L, Carnethon MR, Wang Y et al. Predictors of the incident metabolic síndrome in adults: the Insulin Resistent Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 2004; 27:788-793.
95. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ et al. Prevalence of coronary Herat disease and carotid arterial thickening in patients with metabolic síndrome (The ARIC Study). *Am J Cardiol* 2004; 94: 1249-1254.
96. Açoşton-Coldea L, Mocan T, Rusu LD, Pais R, Albu A, Rusu ML, Perna S. The impact of the metabolic syndrome on the patients with acute coronary syndrome. *Rom J Intern Med*. 2008; 46:55-62.
97. Reilly MP, Wolfe ML, Rhodes T et al. Measures of insulina resistance add incremental value to the clinical diagnosis of the metabolic syndrome in association with coronary atherosclerosis. *Circulation* 2004; 110:803-809
98. Canoy D, Luben R, Welch A et al. Fat distribution, body mass index and blood pressure in 22.090 men and women in Norfolk cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Norfolk Study). *J Hypertens* 2004; 22:2067-2074.
99. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G et al. Prognostic value of the metabolic síndrome in essential hyprtension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1817-1822
100. Reaven GM. Insulina resistance/compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2399-2403
101. Haffner S, Taegtmeier H. Epidemia Obesity and the Metabolic Síndrome. *Circulation* 2003; 108:1541-1545
102. Matthaei S, Stumvoll M, Kellerer M, Häring HU. Pathophysiologyand pharmacological treatment of insulin resistance. *Endocr Rev* 2000; 21:585-618.

103. De la Sierra A, Romero R, Bonet J, Pérez M, López JS, Ravella R, et al. Investigadores del Estudio ESOPOH. Prevalencia y características generales del síndrome metabólico en población hipertensa en España. *Med Clin*. 2006; 126: 406-9.
104. Metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus from Southern Spain. Sabio JM, Zamora-Pasadas M, Jiménez-Jáimez J, Albadalejo F, Vargas-Hitos J, Rodríguez del Aguila MD, Hidalgo-Tenorio C, Gonzalez-Gay MA, Jimenez-Alonso J. *Lupus*. 2008; 17: 849-59.
105. Holman, R. R., Paul, S. K., Bethel, M. A., Matthews, D. R., Neil, H. A. W. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *NEJM* (2008).359: 1577-1589
106. Aderman MH, Cohen H, Madhavan S. Epidemiology of risk in hypertensives. *Am Journal Hypertension*. 1998; 11:874-876.
107. Collins R, MacMahon S. Reliable assessments of the effects of treatment on mortality and major morbidity. *Lancet* 2001; 357: 373-380.
108. Lee J, Ma S, Heng D, Chew S, Hughes K, Tai E. Hypertension, concurrent cardiovascular risk factors and mortality: the Singapore Cardiovascular Cohort Study. *J Hum Hypertens*. 2008; 22(7):441-3.
109. Schulman, J et al. Interaction between nitric oxide and angiotensin II in the endothelium: role in atherosclerosis and hypertension. *J hypertens Suppl*, 2006; 24: 545-50.
110. Endemann et al. Endotelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:1983-92
111. Halcox et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation*. 2002; 106: 653-8.
112. Schindler et al. Prognostic value of abnormal vasoreactivity of epicardial coronary arteries to sympathetic stimulation in patients with normal coronary angiograms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:495-501
113. Heitzer. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001;104:2673-8
114. Modena MG, Bonetti, et al Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 505-10.
115. Chan SY, Mancini GB. The prognostic importance of endothelial dysfunction and carotid atheroma burden in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42: 1037-43.
116. Modena MG. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:505-10
117. Galcerán, Aplicación práctica de la exploración endotelial; *Hipertensión* 2007 24 176-180.

118. Toprak A, Reddy J, Chen W, Srinivasan S, Berenson G. Relation of pulse pressure and arterial stiffness to concentric left ventricular hypertrophy in young men (from the Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol.* 2009; 103: 978-84.
119. Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetiere P et al. Pulse pressure: a predictor of long-term mortality in a French male population. *Hypertension* 1997;30:1410-1415
120. Black HR, Kuller LH, O'Rourke MF, Weber MA, Alderman MH, Benetos A et al. The first of the Systolic and Pulse Pressure (SYPP) Working Group. *J Hypertens* 1999; 17: S3-S14
121. Boutouyrie P, Tropeano, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension.* 2002; 39:10-5
122. Roldán Suárez, Campo Sien, segura de la Morena et al. Impacto del índice tobillo-brazo sobre la estratificación de riesgo cardiovascular de pacientes hipertensos. *Hipertensión* 2004; 21: 66-70
123. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, Hughes AD, Thurston H, O'Rourke M; CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. 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; 113:1213-25.
124. Rajzer MW, Wojciechowska W, Klocek M, Palka I, Brzozowska-Kiszka M, Kawecka-Jaszcz K. Comparison of aortic pulse wave velocity measured by three techniques: Complior, SphygmoCor and Arteriograph. *J Hypertens.* 2008; 26: 2001-7.
125. Khaleghi M, Singletary LA, Kondragunta V, Bailey KR, Turner ST, Mosley TH Jr, Kullo IJ. Haemostatic markers are associated with measures of vascular disease in adults with hypertension. *J Hum Hypertens.* 2009; 29: 112-6.
126. Wang TD, Chen WJ et al. Relation of improvement in endothelium-dependent flow-mediated vasodilation after rosiglitazone to changes in asymmetric dimethylarginine, endothelin-1, and C-reactive protein in nondiabetic patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol.* 2006; 98: 1057-62.
127. Klausen K, Borch-Johnsen, et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. 2004 6;110:32-5
128. Schrader J, Lüders S, et al. Microalbuminuria and tubular proteinuria as risk predictors of cardiovascular morbidity and mortality in essential hypertension: final results of a prospective long-term study (MARPLE Study). *J Hypertens* 2006; 24: 541-8
129. Halcox JP, Schenke WH, et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation.* 2002; 106: 653-8

130. Heitzer T, Schlinzig T et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 104: 2673-8
131. Correti. MC, Anderson TJ, Benjamín EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: areport of the international Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Coll Cardiol.* 2002; 39:257-65.
132. Peterson SJ, Frishman WH. Targeting heme oxygenase: therapeutic implications for diseases of the cardiovascular system. *Cardiol Rev.* 2009; 17: 99-111.
133. Mullen, MJ, Clarkson, R, Donald, AE, et al. Effect of enalapril on endothelial function in young insulin-dependent diabetic patients: A randomized, double-blind study. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1330.
134. Prasad, A, Tupas-Habib, T, Schenke, WH, et Al. Acute and chronic angiotensin-1 receptor antagonism reverses endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2000; 101: 2349.
135. Hornig, B, Landmesser, U, Kohler, C, et al. Comparative effect of ACE inhibition and angiotensin II type 1 receptor antagonism on bioavailability of nitric oxide in patients with coronary artery disease: role of superoxide dismutase. *Circulation* 2001; 103:799.
136. Cheetham, C, Collis, J, O'Driscoll, G, et al. Losartan, an angiotensin type 1 receptor antagonist, improves endothelial function in non-insulin-dependent diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1461
137. ENCORE investigators. Effect of nifedipine and cerivastatin on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease: the ENCORE I Study (Evaluation of Nifedipine and Cerivastatin On Recovery of coronary Endothelial function). *Circulation* 2003; 107:422
138. Tomiyama H, Arai T, Koji Y, Yambe M, Motobe K, Zaydun G, Yamamoto Y, Hori S, Yamashina A. The age-related increase in arterial stiffness is augmented in phases according to the severity of hypertension. *Hypertens Res.* 2004; 27:465-70
139. Thomas Weber, MD; Johann Auer, MD; Michael F. O'Rourke, MD; Erich Kvas, ScD; Elisabeth Lassnig, MD; Robert Berent, MD. Arterial Stiffness, Wave Reflections, and the Risk of Coronary Artery Disease. *Circulation.* 2004;109:184-189
140. Bonet sol. Aplicación de la medida de onda de pulso en el estudio de la rigidez arterial. *Hipertensión.* 2007; 24: 30-4.
141. Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 33:1111-7.
142. Lacy PS et al. Increased pulse wave velocity is not associated with elevated augmentation index in patients with diabetes. *J Hypertension* 2004; 2: 1937-44

143. Cohn JN, Finkelstein S, McVeigh G. Noninvasive pulse wave analysis for the early detection of vascular disease. *Hypertension* 1995; 26: 503-508.
144. Roland Asmar, Jirar Topouchian, Bruno Pannier, Athanase Benetos. Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. The Complior Study. *Journal of Hypertension* 2001, 19:813-818.
145. Smith DH, Dubiel R, Jones M. Use of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring to assess antihypertensive efficacy: a comparison of olmesartan medoxomil, losartan potassium, valsartan and irbesartan. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2005; 5: 41-50
146. Roland Asmar, Jirar Topouchian, Bruno Pannier, Athanase Benetos. Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. The Complior Study. *Journal of Hypertension* 2001, 19:813-818
147. Williams B, Lacy PS, Thom SM, 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; 113:1213-25.
148. Asmar R, Topouchian J, Pannier B, Benetos A, Safar M. Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. The Complior study. Scientific, Quality Control, Coordination and Investigation Committees of the Complior Study. *J Hypertens* 2001; 19:813-8
149. London GM, Asmar RG, O'Rourke MF, Safar ME; REASON Project Investigators. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 92-9.
150. Asmar R. Effect of antihypertensive agents on arterial stiffness as evaluated by pulse wave velocity: clinical implications. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2001; 1: 387-97.
151. Kita T, Suzuki Y, Eto T, Kitamura K. Long-term anti-hypertensive therapy with benidipine improves arterial stiffness over blood pressure lowering. *Hypertens Res*. 2005; 28:959-64.
152. Sokolow M, Werdegar D, Kain HK, Hinman AT. Relationship between level of blood pressure measured casually and by portable recorders and severity of complications in essential hypertension. *Circulation* 1966; 34:2 79-298.
153. Perloff D, Sokolow M, Cowan R. The prognostic value of ambulatory blood pressures. *JAMA*. 1983;249:2792-2798
154. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, Gheeraert PJ, Missault LH, Braun JJ, Six RO, Van Der Niepen P, O'Brien E, for the Office versus Ambulatory Pressure Study Investigators. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med*. 2003; 348:2 407-2415.

155. Martin G Myers. Ambulatory Blood Pressure Monitoring for routine clinical practice. *Hypertension* 2005; 45:483-484
156. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Guerrieri M, Gatteschi C, Zampi I, Santucci A, Santucci C, Reboldi G. Ambulatory blood pressure, an independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension*. 1994; 24: 793–801.
157. Redon J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, Pascual JM, Ruilope LM. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension –a prospective study. *Hypertension*. 1998; 31: 712–718.
158. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, Mancia G, Nachev C, Palatini P, Parati G, Tuomilehto J, Webster J, for the Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA*. 1999; 282: 539–546.
159. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, Gheeraert PJ, Missault LH, Braun JJ, Six RO, Van Der Niepen P, O'Brien E, for the Office versus Ambulatory Pressure Study Investigators. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med*. 2003; 348: 2407–2415.
160. Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, Di Iorio A, Neri M, Cuccurullo F, Mezzetti A. Cardiovascular and renal events in uncomplicated mild hypertensive patients with sustained and white coat hypertension. *Am J Hypertens*. 2004; 17: 876–881
161. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Watanabe N, Minami N, et al. Prediction of mortality by ambulatory blood pressure monitoring versus screening blood pressure measurements: a pilot study in Ohasama. *J Hypertension* 1997; 15: 357-364.
162. M. Kikuya, J. A. Staessen, T. Ohkubo, L. Thijs, H. Metoki, K. Asayama, T. Obara, R. Inoue, Y. Li, E. Dolan, et al. Ambulatory Arterial Stiffness Index and 24-Hour Ambulatory Pulse Pressure as Predictors of Mortality in Ohasama, Japan. *Stroke*, April 1, 2007; 38: 1161-1166
163. Björklund K, Lind L, Zethelius B, Andrén B, Lithell H. Isolated ambulatory hypertension predicts cardiovascular morbidity in elderly men. *Circulation*. 2003; 107: 1297–1302
164. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure monitoring and risk of cardiovascular disease: a population based study. *Am J Hypertens*. 2006; 19: 243–250
165. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, Jones DW, Kurtz T, Sheps SG, Roccella EJ; Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2005; 45: 142-161.
166. Padwal RS, Hemmelgarn BR, Khan NA, Grover S, McKay DW, Wilson T, Penner B, Burgess E, McAlister FA, et al. The 2009 Canadian Hypertension Education Program

recommendations for the management of hypertension: Part 1- blood pressure measurement, diagnosis and assessment of risk. Canadian Hypertension Education Program. *Can J Cardiol.* 2009; 25: 279-86.

167. Gropelli A, Omboni S, Racogli A. Validation of the Spacelabs 90202 and 90297 devices for ambulatory blood pressure monitoring by comparison with intraarterial resting and ambulatory measurements. *J Hypertension* 1991; 9: 334-355

168. Canter Da, Texter MJ. Ambulatory blood pressure monitoring can play an integral role in patient selection, dosage adjustment and efficacy assessment in clinical trials of antihypertensives agents. *J Hypertension* 1994; 12: 491-494

169. Parati G et al. The smoothness index: a new reproducible and clinically relevant measure of the homogeneity of the blood pressure reduction in hypertension. *J Hypertension* 1998. 16:1685-91.

170. Omboni S et al. The Tough: peak ratio and the smoothness index in the evaluation of control 24 hours blood pressure by treatment in hypertension. *Blood Press Monit* 1998; 3: 201-204.

171. O'Brien E, Coats A, Owens P. Use and interpretation of ambulatory blood pressure monitoring: Recommendations of the British Hypertension Society. *BMJ* 2000; 320: 1128-1134

172. Ohkubo T, Hozawa A, et al. Prediction of stroke in by ambulatory blood pressure monitoring versus screening blood pressure measurements in a general population. *J hypertension* 2000; 18: 847-854.

173. Marcovecchio ML, Dalton RN, Schwarze CP, Prevost AT, Neil HA, Acerini CL, Barrett T, Cooper JD, Edge J, Shield J, Widmer B, Todd JA, Dunger DB. Ambulatory blood pressure measurements are related to albumin excretion and are predictive for risk of microalbuminuria in young people with type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2009; 52:1173-81.

174. Pogue V, Rahman M, Lipkowitz M, Toto R, Miller E, Faulkner M, Rostand S, Hiremath L, Sika M, Kendrick C, Hu B, Greene T, Appel L, Phillips RA. Disparate estimates of hypertension control from ambulatory and clinic blood pressure measurements in hypertensive kidney disease. African American Study of Kidney Disease and Hypertension Collaborative Research Group. *Hypertension.* 2009; 53:20-7.

175. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *NEJM* 2004; 350: 1387-1397.

176. Cesari M, Penninx BW, Newman AB, et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the ABC study. *Circulation* 2003; 108: 2317-2322.

177. Koukkunen H, Penttila H, Kempainen, et al. Reactive protein, fibrinogen, interleukin 6 and tumour necrosis alpha in the prognostic classification of unstable angina pectoris. *Ann Med* 2001; 33: 37-47

178. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969;56:111-12
179. Omen GS, Motulsky AG: A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1995; 274: 1 049-1 057
180. Nygård O, Vollset S.E. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 230-236.
181. Klerk, M, Verhoef, P, Clarke, R, et al. MTHFR 677C-T polymorphism and risk of coronary heart disease: A Meta-analysis. *JAMA* 2002; 288:2023.
182. Kohara, K, Fujisawa, M, Ando, F, et al. MTHFR Gene Polymorphism as a Risk Factor for Silent Brain Infarcts and White Matter Lesions in the Japanese General Population: The NILS-LSA Study. *Stroke* 2003; 34:1130.
183. Stampfer, MJ, Malinow, MR, Willett, WC, et al. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992; 268:877
184. Harper. Homocystenemia: vascular injury and arterial trombosis. *N Engl J Med.* 1974; 291: 537.
185. Al-Obaidi, MK, Philippou, H, Stubbs, PJ, et al. Relationships between homocysteine, factor VIIa, and thrombin generation in acute coronary syndromes. *Circulation* 2000; 101:37
186. McCully, KS, Carvalho, ACA. Homocysteine thiolactone, N-homocysteine thiolactonyl retinamide, and platelet aggregation. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1987; 56:349.
187. Stuhlinger, MC, Tsao, PS, Her, JH, et al. Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway: role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation* 2001; 104:2569
188. Boushey, CJ, Beresford, SA, Omen,, GS, Motulsky, AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274:1049.
189. Cleophas, TJ, Hornstra, N, van Hoogstraten, B, van der Meulen, J. Homocysteine, a risk factor for coronary artery disease or not? A meta-analysis. *Am J Cardiol* 2000; 86:1005.
190. Fallon, UB, Ben-Shlomo, Y, Elwood, P, et al. Homocysteine and coronary heart disease in the Caerphilly cohort: a 10 year follow up. *Heart* 2001; 85:153.
191. Oncel C, Demir S, Güler S, Cenikli U, Tabak E, Kiroğlu Y. Association between cholesterols, homocysteine and silent brain infarcts. *Intern Med J.* 2009; 39: 150-5.
192. Clarke R, Collins R, Lewington D, et al. Homocysteine and Risk of Ischemic Heart Disease and Stroke. A meta-analysis. *JAMA* 2002; 288: 2015-2022.

193. Ruan L, Chen W, Srinivasan SR, Xu J, Sun M, Toprak A, Berenson GS. Relation of plasma homocysteine to arterial stiffness in black and white young adults (from the Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol*. 2009; 103: 985-8.
194. Johan S, Lisa S, Ralph B. Plasma Homocysteine, Hypertension Incidence and Blood Pressure Tracking. The Framingham Heart Study. *Hypertension* 2003, 42: 1100-1105.
195. Bostom, AG, Jacques, PF, Nadeau, MR, et al. Postmethionine load hyperhomocysteinemia in persons with normal fasting total plasma homocysteine: initial results from the NHLBI Family Heart Study. *Atherosclerosis* 1995; 116:147.
196. Miller, JW, Nadeau, MR, Smith, D, Selhub, J. Vitamin B6 deficiency vs folate deficiency: comparison of responses to methionine loading in rats. *Am J Clin Nutr* 1994; 59:1033-9.
197. Bønaa KH, Njølstad I, Ueland PM, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 354: 1578-1588.
198. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006;354:1567-1577
199. Mortensen RF. C-reactive protein, inflammation and innate immunity. *Immunology Res* 2001; 24: 163-176.
200. Pearson, TA, Mensah, GA, Alexander, RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107:499.
201. Rizzo M, Corrado E, Coppola G, Muratori I, Mezzani A, Novo G, Novo S. The Predictive Role of C-Reactive Protein in Subjects with Hypertension and Subclinical Atherosclerosis. *Intern Med J*. 2009; 1: 24-30.
202. Ledue T, Rifai N. Preanalytic and analytic sources of variation in C-reactive protein measurement: implications for cardiovascular disease risk management. *Clin Chem* 2003; 49: 1258-1271.
203. Macksimowicz K, Bhatt D, Hermens W. Recents avances in vascular inflammation: C-reactive protein and others inflammatory biomarkers. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 16: 18-24
204. Zouridakis, E, Avanzas, P, Arroyo-Espliguero, R, et al. Markers of inflammation and rapid coronary artery disease progression in patients with stable angina pectoris. *Circulation* 2004; 110:1747
205. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT Nested case-control study. *Am Epidemiol* 1996; 144: 537-547.

206. Ridker PM, Cushman M, Sitampfer MJ. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *NEJM* 1997; 336: 973-979.
207. Danesh J, Phil D, Jeremy G. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1387-1397
208. Tomoda, H, Aoki, Prognostic value of C-reactive protein levels within six hours after the onset of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2000; 140:324.
209. Liuzzo, G, Biasucci, LM, Gallimore, JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331:417
210. Arroyo-Espliguero, R, Avanzas, P, Cosin-Sales, J, et al. C-reactive protein elevation and disease activity in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2004; 25:401
211. Heeschen, C, Hamm, CW, Bruemmer, J, Simoons, ML. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1535
212. James, SK, Armstrong, P, Barnathan, E, et al. Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome. A GUSTO-IV substudy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:916
213. Suleiman, M, Khatib, R, Agmon, Y, et al. Early inflammation and risk of long-term development of heart failure and mortality in survivors of acute myocardial infarction predictive role of C-reactive protein. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:962
214. Harb, TS, Zareba, W, Moss, AJ, et al. Association of C-reactive protein and serum amyloid A with recurrent coronary events in stable patients after healing of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002; 89:216
215. Ridker, PM, Buring, JE, Cook, NR, Rifai, N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107:39
216. Venugopal, SK, Devaraj, S, Yuhanna, I, et al. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation* 2002; 106:1439
217. Kleemann, R, Verschuren, L, de Rooij, BJ, et al. Evidence for anti-inflammatory activity of statins and PPARalpha activators in human C-reactive protein transgenic mice in vivo and in cultured human hepatocytes in vitro. *Blood* 2004; 103:4188.
218. Lemos, JA, Blazing, MA, Wiviott, SD, et al. Early intensive versus a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2004; 292:1307.

219. Ridker, PM, Cannon, CP, Morrow, D, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005; 352:20.
220. Lewandowski M, Kornacewicz-Jach Z, Millo B, Zielonka J, Czechowska M, Kaliszczak R, Płońska E, Goracy J, Kaźmierczak J, Naruszewicz M. The influence of low dose atorvastatin on inflammatory marker levels in patients with acute coronary syndrome and its potential clinical value. *Cardiol J*. 2008; 15: 357-64.
221. Fliser D, Buchholz K, Haller H; for the EUTOPIA investigators (European Trial on Olmesartan and Pravastatin in Inflammation and Atherosclerosis). Anti-inflammatory effects of angiotensin II subtype 1-receptor blockade in hypertensive patients with micro-inflammation. *Circulation*. 2004; 110: 1103-1107.
222. Picciotto S, Forastiere F, Pistelli R, Koenig W, Lanki T, Ljungman P, Pitsavos C, Ruckerl R, Sunyer J, Peters A. Determinants of plasma interleukin-6 levels among survivors of myocardial infarction. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008; 15: 631-8.
223. Koukkunen H, Penttila H, Kempainen, et al. Reactive protein, fibrinogen, interleukin 6 and tumour necrosis alpha in the prognostic classification of unstable angina pectoris. *Ann Med* 2001; 33: 37-47.
224. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L. Relationship between interleukin 6 and tumor necrosis alfa in patients with unestable coronary artery disease: effects on an early invasive or non invasive strategy. *JAMA* 2001, 286: 2107-2113
225. Iris Shai RD, Matthias B, Schulz D. A Prospective Study of Soluble Tumor Necrosis Factor- α Receptor II (sTNF-RII) and Risk of Coronary Heart Disease Among Women With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 28:1376-1382, 2005
226. Koukkunen H, Penttila H, Kempainen, et al. Reactive protein, fibrinogen, interleukin 6 and tumour necrosis alpha in the prognostic classification of unstable angina pectoris. *Ann Med* 2001; 33: 37-47
227. Takei Y, Di Tullio MR, Homma S, Boden-Albala B, Rundek T, Sacco RL, Berry G, Liu R, Jin Z, Eguchi K, Elkind MS. Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor 1 Level Is Associated With Left Ventricular Hypertrophy: The Northern Manhattan Study. *Am J Hypertens*. 2009; 23
228. Arian E, Sen S. Endothelial damage and hemostatic markers in patients with uncomplicated mild-to-moderate hypertension and relationship with risk factors. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2005 11:147-59
229. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease:meta-analyses of prospective studies. *JAMA*. 1998; 279: 1477-82.
230. Le DS, Miles R, Savage PJ, Cornell E, Tracy RP, Knowler WC, Krakoff J. The association of plasma fibrinogen concentration with diabetic microvascular complications in young adults with early-onset of type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008; 82: 317-23.

231. Danesh J, Phil D, Jeremy G. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1387-1397.
232. Ferrari P, Marti HP, Pfister M, Frey FJ. Additive antiproteinuric effect of combined ACE inhibition and angiotensin II receptor blockade. *J Hypertens* 2002;20:125-30
233. Clausen P, Jensen JS, Jensen G, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B. Elevated urinary albumin excretion is associated with impaired arterial dilatory capacity in clinically healthy subjects. *Circulation* 2001;103:1869-74
234. Mathiesen ER et al. Efficacy of captopril in postponing nephropathy in normotensive insulin-dependent diabetics with microalbuminuria. *BMJ* 1991; 303: 81-87.
235. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 1984;310:356-360.
236. Bilous R. Microvascular disease: what does the UKPDS tell us about diabetic nephropathy?. *Diabet Med.* 2008; 25 Suppl 2:25-9
237. Palatini P, Graniero GR, Canali C, Santonastaso M, Mos L, Piccolo D, et al. Relationship between albumin excretion rate, ambulatory blood pressure and left ventricular hypertrophy in mild hypertension. *J Hypertens* 1995; 13: 1796-800.
238. Microalbuminuria, left ventricular mass and ambulatory blood pressure in essential hypertension. *Kidney Int* 1996; 55: S81-84
239. Kuusisto, J, Mykkanen, L, Pyorala, K, et al. Hyperinsulinemic microalbuminuria: A new risk indicator for coronary heart disease. *Circulation* 1995; 90:831.
240. Roest, M, Banga, JD, Janssen, WMT, et al. Excessive urinary albumin levels are associated with future cardiovascular mortality in postmenopausal women. *Circulation* 2001; 103:3057
241. Clausen, P, Jensen, JS, Jensen, G, et al. Elevated urinary albumin excretion is associated with impaired arterial dilatory capacity in clinically healthy subjects. *Circulation* 2001; 103:1869.
242. Pedrinelli, R, Giampietro, O, Carmassi, F, et al. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet* 1994; 344:14
243. Cosson, E, Pham, I, Valensi, P, et al. Impaired coronary endothelium-dependent vasodilation is associated with microalbuminuria in patients with type 2 diabetes and angiographically normal coronary arteries. *Diabetes Care* 2006; 29:107
244. Barzilay, JI, Peterson, D, Cushman, M, et al. The relationship of cardiovascular risk factors to microalbuminuria in older adults with or without diabetes mellitus or hypertension: The cardiovascular health study. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:25

245. Mann, JF, Gerstein, HC, Yi, QL, et al. Development of renal disease in people at high cardiovascular risk: Results of the HOPE randomized study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:641.
246. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 1–290
247. Wright JT Jr, Agodoa L, Contreras G, et al. Successful blood pressure control in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension. *Arch Intern Med*. 2002;162:1636-1643
248. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al, for National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes. *Am J Kidney Dis*. 2000;36:646-661
249. Asselbergs, FW, Diercks, GF, Hillege, HL, et al. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation* 2004; 110:2809.
250. Ibsen, H, Wachtell, K, Olsen, MH, et al. Does albuminuria predict cardiovascular outcome on treatment with losartan versus atenolol in hypertension with left ventricular hypertrophy? A LIFE substudy. *J Hypertens* 2004; 22:1805.
251. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, Chaturvedi N, Ghadanfar M, Weissbach N, Xiang Z, Armbrecht J, Pfeffer MA. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints (ALTITUDE): rationale and study design. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24: 1663-71.
252. Fliser D, Wagner KK, Loos A, Tsikas D, Haller H. Chronic Angiotensin II Receptor Blockade Reduces Intrarenal Vascular Resistance in Patients with Type 2 Diabetes. *Journal of American Society of Nephrology* 2005; 16: 1135-40.
253. Fliser D, Buchholz K, Haller H. (EUTOPIA). Antiinflammatory effects of angiotensin II subtype I receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation. *Circulation* 2004; 110: 1103-1107
254. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, et al, for the MARPLE Study Group. Microalbuminuria and tubular proteinuria as risk predictors of cardiovascular morbidity and mortality in essential hypertension: final results of a prospective long-term study (MARPLE Study). *J Hypertens* 2006; 24:541-8
255. Tien Y. Wong; Wayne Rosamond; Patricia P. Chang; David J. Couper; A. Richey Sharrett; Larry D. Hubbard; Aaron R. Folsom; Ronald Klein. Retinopathy and Risk of Congestive Heart Failure. *JAMA* 2005; 293: 63 – 69
256. Tien Yin Wong; Ronald Klein; A. Richey Sharrett; David J. Couper; Barbara E. K. Klein; Duan-Ping Liao; Larry D. Hubbard; Thomas H. Mosley; for the ARIC Investigators. Cerebral White Matter Lesions, Retinopathy, and Incident Clinical Stroke. *JAMA* 2002; 288: 67 – 74

257. Janet M. Torpy; Tiffany J. Glass; Richard M. Glass. Retinopathy. *JAMA* 2007; 298: 944.
258. Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 1994;90:1786-93
259. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA*. 2004;292:2343-9
260. Okin PM, Devereux RB, Liu JE, Oikarinen L, Jern S, Kjeldsen SE, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy predicts regression of echocardiographic left ventricular mass: the LIFE study. *J Hum Hypertens*. 2004;18:403-9
261. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, 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;289:2560-72
262. Lozano JV, Redón J, Cea-Calvo L, Fernández-Pérez C, Navarro J, Bonet A, et al. Evaluación del riesgo de un primer ictus en la población hipertensa española en atención primaria. Estudio ERIC-HTA. *Med Clin*. 2005; 125: 254-6.
263. D'Agostino R, Wolf PA, Belanger A, Kannel W. Stroke risk profile: adjustment for antihypertensive medication. The Framingham Study. *Stroke*. 1994;25:40-3
264. José V Lozano, Josep Redón, Luis Cea-Calvo, Cristina Fernández-Pérezd, Jorge Navarro, Álvaro Bonet y Jorge González-Esteban (investigadores del estudio ERIC-HTA 2003). Hipertrofia ventricular izquierda en la población hipertensa española. Estudio ERIC-HTA. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59: 136 – 142
265. Chobanian et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003; 42: 1206-1252.
266. Mancia G, Grassi G. The new European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (ESH/ESC) Guidelines. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2008; 2: 5-12.
267. Timmermans PB, Wong PC, Chiu AT, Herblin WF, Benfield P, Carini DJ, et al. Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacol Rev*. 1993; 45: 206-51.
268. Griendling K, Lassègue B, Alexander R.. Angiotensin receptors and their therapeutic applications. *Annu Rev Pharmacol*. 1996;36:281-306
269. Tamargo J. Antagonistas de los receptores de la angiotensina II. *Med Clin*. 2000; 114: S6-12.

270. Burnier M. Angiotensin II type 1 receptor blockers. *Circulation*. 2001; 103: 904-12.
271. Dzau V. The cardiovascular continuum and renin-angiotensin-aldosterone system blockade. *J Hypertens*. 2005; 23: S9-17.
272. Schiffrin EL. Vascular and cardiac benefits of angiotensin receptor blockers. *Am J Med*. 2002; 113: 409-18.
273. De Gasparo M, Catt KJ, Inagami T, Wright JW, Unger T. International Union of Pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors. *Pharmacol Rev*. 2000; 52: 415-72.
274. Goa KL, Wagstaff AJ. Losartan. A review of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the treatment of hypertension. *Drugs*. 1996; 51: 820-45.
275. Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet*. 2000; 355: 637-645.
276. The Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint trial (ONTARGET) investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at High risk for Vascular Events. *N Engl J Med* 2008; 358:1547-59.
277. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, Wang X, Maggioni A, Budaj A, Chaithiraphan S, Dickstein K, Keltai M, Metsärinne K, Oto A, Parkhomenko A, Piegas LS, Svendsen TL, Teo KK, Yusuf S; ONTARGET investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2008; 16; 372: 547-53.
278. Weiss D, Kools JJ, Taylor WR. Angiotensin II-induced hypertension accelerated the development of atherosclerosis in apo E-deficient mice. *Circulation* 2001;103:448-54
279. Graninger M, Reiter R, Drucker C, Minar E, Jilma B. Angiotensin receptor blockade decreases markers of vascular inflammation. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 44: 335-9.
280. Manabe S, Okura T, Watanabe S, Fukuoka T, Higaki J. Effect of angiotensin II receptor blockade with valsartan on pro-inflammatory cytokines in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005; 46: 735-9.
281. Navalkar S, Parthasarathy S, Santanam N, Khan BV. Irbesartan, an angiotensin type 1 receptor inhibitor, regulates markers of inflammation in patients with premature atherosclerosis. *JACC* 2001; 37: 440-4.
282. Rosei EA, Rizzoni D, Muiesan ML, Sleiman I, Salvetti M, Monteduro C et al. Effects of candesartan cilexetil and enalapril on inflammatory markers of atherosclerosis in hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Hypertens* 2005; 23: 435-44.

283. Syrbe U, Moebes A, Scholze J, Swidsinski A, Dörffel Y. Effects of the angiotensin II type 1 receptor antagonist telmisartan on monocyte adhesion and activation in patients with essential hypertension. *Hypertension Res* 2007; 30: 521-8.
284. Rahman ST, Lauten WB, Khan QA, Navalkar S, Parthasarthy S, Khan BV. Effects of eprosatan versus hydrochlorothizide on markers of vascular oxidation and inflammation and blood pressure (renin-angiotensin system antagonists, oxition and inflammation). *Am J Cardiol* 2002; 89: 686-90.
285. Fliser D, Buchholz K, Haller H, for the European trial on Olmesartan and Pravastatin in inflammation and atherosclerosis (EUTOPIA) investigators. Antiinflammatory effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation. *Circulation* 2004;110:1103-07
286. Mizuno M, Sada T, Ikeda W, et al. Pharmacology of CS-866, a novel nonpeptide angiotensin II receptor antagonist. *Eur J Pharmacol* 1995; 285:181-188
287. Puchler K, Nussberger J, et al. Blood pressure and endocrine effects of single doses of CS-866, a novel angiotensin II antagonist, in salt-restricted hypertensive patients. *J Hypertens* 1997; 15: 1809-1812.
288. Koike H, Sada T, Mizuno M. In vitro and in vivo pharmacology of olmesartan medoxomil, an angiotensin II type AT1 receptor antagonist. *J Hypertens Suppl.* 2001; 19: 3-14
289. Usui M, Egashira K, Kitamoto S et al. Pathogenic role of oxidative stress in vascular angiotensin-converting enzyme activation in long-term blockade of nitric oxide synthesis in rats. *Hypertension* 1991; 34: 546–551.
290. Prasad A, Koh KK, Schenke WH, Mincemoyer R, Csako G, Fleischer TA, Brown M, Selvaggi TA, Quyyumi AA. Role of angiotensin II type 1 receptor in the regulation of cellular adhesion molecules in atherosclerosis. *Am Heart J.* 2001; 142: 248–253
291. Tomita H, Egashira K, Kubo-Inoue M, Usui M, Koyanagi M, Shimokawa H, Takeya M, Yoshimura T, Takeshita A. Inhibition of NO synthesis induces inflammatory changes and monocyte chemoattractant protein-1 expression in rat hearts and vessels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* . 1998; 18: 1456–1464.
292. Schwocho LR, Masonson HN. Pharmacokinetics of CS-866, a new angiotensin II receptor, in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2001;41:515-27
293. Püchler K, Laeis P, Stumpe KO. Blood pressure response, but not adverse event incidence, correlates with dose of angiotensin II antagonist. *J Hypertens Suppl.* 2001; 19(1):S41-8.
294. Fliser D, Wagner KK, Loos A, Tsikas D and Haller H. Chronic Angiotensin II Receptor Blockade Reduces (Intra) Renal Vascular Resistance in Patients with Type 2 Diabetes. *J Am Soc Nephrol* 16: 1135-1140.

295. Fliser D, Buchholz K, Haller H; for the EUTOPIA investigators (European Trial on Olmesartan and Pravastatin in Inflammation and Atherosclerosis). Anti-inflammatory effects of angiotensin II subtype 1-receptor blockade in hypertensive patients with micro-inflammation. *Circulation*. 2004; 110: 1103-1107.
296. Brunner HR, Stumpe KO, Januszewicz A. Antihypertensive efficacy of olmesartan medoxomil and candesartan cilexetil assessed by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in patients with essential hypertension. *Clin Drug Invest* 2003; 23:419-430.
297. Oparil S, Williams D, Chrysant, SG, et al. Comparative efficacy of olmesartan, losartan, valsartan, and irbesartan in the control of essential hypertension. *J Clin Hypertens* 2001; 3:283-291.
298. Stumpe KO. Olmesartan compared with other angiotensin II receptor antagonists: head-to-head trials. *Clin Ther* 2004; 26 A33-37
299. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GB, Miller ME, et al. PREVENT investigators: Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000;102:1503-10
300. Yoshii T, Iwai M, Li Z, Chen R, Ide A, Fukunaga S, et al. Regression of atherosclerosis by amlodipine via anti-inflammatory and anti-oxidative stress actions. *Hypertens Res* 2006;29:457-66
301. Rachmani R, Levi Z, Zadok BS, Ravid M. Losartan and lercanidipine attenuate low-density lipoprotein oxidation in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus: a randomized, prospective crossover study. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72: 302-7.
302. Toba H, Nakagawa Y, Miki S, Shimizu T, Yoshimura A, Inoue R, et al. Calcium channel blockades exhibit anti-inflammatory and antioxidative effects by augmentation of endothelial nitric oxide synthase and the inhibition of angiotensin converting enzyme in the NG-Nitro-L-arginine methylester-induced hypertensive rat aorta: vasoprotective effects beyond the blood pressure-lowering effects of amlodipine and manidipine. *Hypertens Res* 2005;28:689-700
303. McClellan KJ. Lercanidipine: a review of its use in hypertension. *Drugs* 2002;60: 1123-40.
304. Epstein M. Lercanidipine: a novel dihydropyrimidine calcium-channel blocker. *Herat dis*. 2001;3:398-407
305. Barrios V, Escobar, Navarro. Lercanidipine is an effective and well tolerated antihypertensive drug regardless the cardiovascular risk profile. The LAURA study. *Int J Clin Pract*. 2006 60:1364-70.
306. Barrios V, Navarro A, Esteras A. Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPSE study. *Blood Press*. 2002; 11: 95-100.
307. Leonetti G, Magnani B. COHORT Study group. Tolerability of long term treatment with lercanidipine versus amlodipine and lacidipine in elderly hypertens. *Am J Hypertens* 2002; 15: 932-40.

308. Cherubini A, Fabris F, Ferrari E. Comparative effects of lercanidipine, lacidipine and nifedipine on blood pressure and Heart rate in elderly hypertens patients: The Elderly and Lercadipine (ELLE) study. *Arch Gerontol Geriatr.* 2003; 5: 249-53.
309. James IG, Jones A. A randomised, double-blind, double dummy comparison of the efficacy and tolerability of lercanidipine and losartan in patients with mild to moderate hypertension: The Lercanidipine in Adults (LEAD) study. *J Hum Hypertens.* 2002;24:185-92
310. Agarall R, Marx A. Efficacy and safety of lercanidipine versus hydrochlorothiazide as add-on to enalapril in diabetic populations with uncontrolled hypertension. *J Hypertens* 2002; 24: 185-92.
311. Barrios V, Tomas JP. Efectividad Antihipertensiva y tolerabilidad de Lercanidipino en diabéticos, en pacientes con hipertensión diastólica aislada y en ancianos. *Hipertensión* 2003; 20: 347-53.
312. Sabbatini M, Leonardi A, Testa R, Tomassoni D, Vitaioli L, and Amenta F. Effects of dihydropyridine-type Ca^{2+} antagonists on the renal arterial tree in spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 39: 39-48
313. Fogari R, Malamani GD, Zoppi A et al. Comparative effect of lercanidipine and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on ankle volume and subcutaneous interstitial pressure in hypertensive patients: A double-blind, randomized, parallel-group study. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2000; 61:850–862
314. Barrios V, Tomas JP. Efectividad Antihipertensiva y tolerabilidad de Lercanidipino en diabéticos, en pacientes con hipertensión diastólica aislada y en ancianos. *Hipertensión* 2003;20:347-53
315. Barrios V, Escobar, Navarro. Lercanidipine is an effective and well tolerated antihypertensive drug regardless the cardiovascular risk profile. The LAURA study. *Int J Clin Pract.* 2006; 60: 1364-70.
316. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension/ European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-1053
317. Shennan AH, Halligan AW. Korotkoff Sounds. *Blood Press Monit* 1996; 1: 495.
318. Iqbal P, Fotherby MD, Potter JF. Validation of the SpaceLabs 90207 automatic non-invasive blood pressure monitor in elderly subjects. *Blood Press Monit.* 1996; 1: 367-373.
319. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995;26:485-490

320. Asmar R, Topouchian J, Pannier B, Benetos A, Safar M. Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. The Complior study. Scientific, Quality Control, Coordination and Investigation Committees of the Complior Study. *J Hypertens* 2001; 19:813-8.
321. Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 33:1111-7.
322. Smith DHG, Dubiel R, Jones M. Use of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring to assess antihypertensive efficacy. A comparison of olmesartan medoxomil, losartan potassium, valsartan, and irbesartan. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005;5:41-50
323. Neutel JM, Elliot WJ, Izzo JL, Chen Ch, Masonson HN. Antihypertensive efficacy of olmesartan medoxomil, a new angiotensin II receptor antagonist, as assessed by ambulatory blood pressure measurements. *J Clin Hypertens* 2002; 4: 325-331.
324. Barrios V, Navarro A, Esteras A, Luque M, Romero J, Tamargo J, Prieto L, Carrasco JL, Herranz I, Navarro-Cid J, Ruilope LM; Investigators of ELYPSE Study. Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPSE Study. Eficacia de Lercanidipino y su Perfil de Seguridad. *Blood Press.* 2002; 11:95-100.
325. Barrios V, Escobar C, Navarro A, Barrios L, Navarro-Cid J, Calderón A; LAURA Investigators. Lercanidipine is an effective and well tolerated antihypertensive drug regardless the cardiovascular risk profile: The LAURA study. *Int J Clin Pract.* 2006; 60(11):1364-70.
326. Zanchetti A. Emerging data on calcium-channel blockers: the COHORT study. *Clin Cardiol.* 2003; 26:1117-20.
327. Zanchetti A, Omboni S, La Commare P, De Cesaris R, Palatini P. Efficacy tolerability and impact on Quality of Life of long-term treatment with manidipine or amlodipine in patients with essential hypertension. *J Cardiovas Pharmacol* 2001; 38:642-50.
328. Coca Payeras A, Sladek K, Lembo G, Alberici M. Antihypertensive efficacy and safety of manidipine versus amlodipine in elderly subjects with isolated systolic hypertension. MAISH Study. *Clin Drug Invest* 2007;27:623-32.
329. Mancia G, Omboni S, Agabiti-Rosei E, Casati R, Fogari R, Leonetti G, et al. Antihypertensive efficacy of manidipine and enalapril in hypertensive diabetic patients. *J Cardiovas Pharmacol* 2000; 35: 926-31
330. Puig JG, Calvo C, Luurila O, Luurila H, Sulosaari S, Strandberg A, Ghezzi C. Lercanidipine, enalapril and their combination in the treatment of elderly hypertensive patients: placebo-controlled, randomized, crossover study with four ABPM. *J Hum Hypertens.* 2007; 21:917-24.
331. Grassi G, Quarti-Trevano F, Scopelliti F, Seravalle G, Cuspidi C, Mancia G. Effects of long-term lercanidipine or hydrochlorothiazide administration on hypertension-related vascular structural changes. *Blood Press.* 2006; 15:268-74.

332. Luft FC, Fineberg NS, Weinberger MH. Long-term effect of nifedipine and hydrochlorothizide on blood pressure and sodium homeostasis at varying levels of salt intake in mildly hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1991;4:752-60
333. Fogari R, Zoppi A, Corradi L, Preti P, Malalmani GD, Mugellini A. Effects of different dihydropyridine calcium antagonists on plasma norepinephrine in essential hypertension. *J Hypertens* 2000; 18:1871-5.
334. Ohishi M, Ueda M, Rakugi H, Naruko T, Kojima A, Okamura A, et al. Relative localization of angiotensin-converting enzyme, chymase and angiotensin II in human coronary atherosclerotic lesions. *J Hypertens* 1999;17:547-53
335. Fukuhara M, Geary RL, Diz DI, Gallagher PE, Wilson JA, Glazier SS, et al. Angiotensin-converting enzyme expression in human carotid artery atherosclerosis. *Hypertension* 2000;35:353-9
336. Weiss D, Kools JJ, Taylor WR. Angiotensin II-induced hypertension accelerated the development of atherosclerosis in apo E-deficient mice. *Circulation* 2001; 103: 448-54.
337. Takai S, Miyazaki M. Effect of olmesartan medoxomil on atherosclerosis: clinical implications of the emerging evidence. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2006; 6: 363-6. Review.
338. Manabe S, Okura T, Watanabe S, Fukuoka T, Higaki J. Effect of angiotensin II receptor blockade with valsartan on pro-inflammatory cytokines in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005; 46:735-9
339. Navalkar S, Parthasarathy S, Santanam N, Khan BV. Irbesartan, an angiotensin type 1 receptor inhibitor, regulates markers of inflammation in patients with premature atherosclerosis. *JACC* 2001;37:440-4
340. Rosei EA, Rizzoni D, Muiesan ML, Sleiman I, Salvetti M, Monteduro C et al. Effects of candesartan cilexetil and enalapril on inflammatory markers of atherosclerosis in hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Hypertens* 2005; 23:435-44
341. Syrbe U, Moebs A, Scholze J, Swidsinski A, Dörffel Y. Effects of the angiotensin II type 1 receptor antagonist telmisartan on monocyte adhesion and activation in patients with essential hypertension. *Hypertension Res* 2007; 30:521-8
342. Rahman ST, Lauten WB, Khan QA, Navalkar S, Parthasarthy S, Khan BV. Effects of eprosartan versus hydrochlorothizide on markers of vascular oxidation and inflammation and blood pressure (renin-angiotensin system antagonists, oxidation and inflammation). *Am J Cardiol* 2002; 89: 686-90.
343. Fliser D, Wagner KK, Loos A, Tsikas D, Haller H. Chronic angiotensin II receptor blockade reduces (intra)renal vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16:1135-40.

344. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GB, Miller ME, et al. PREVENT investigators: Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000; 102: 1503-10.
345. Yoshii T, Iwai M, Li Z, Chen R, Ide A, Fukunaga S, et al. Regression of atherosclerosis by amlodipine via anti-inflammatory and anti-oxidative stress actions. *Hypertens Res* 2006; 29: 457-66.
346. Rachmani R, Levi Z, Zadok BS, Ravid M. Losartan and lercanidipine attenuate low-density lipoprotein oxidation in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus: a randomized, prospective crossover study. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72:302-7
347. Toba H, Nakagawa Y, Miki S, Shimizu T, Yoshimura A, Inoue R, et al. Calcium channel blockades exhibit anti-inflammatory and antioxidative effects by augmentation of endothelial nitric oxide synthase and the inhibition of angiotensin converting enzyme in the NG-Nitro-L-arginine methylester-induced hypertensive rat aorta: vasoprotective effects beyond the blood pressure-lowering effects of amlodipine and manidipine. *Hypertens Res* 2005; 28: 689-700.
348. Wu JR, Liou SF, Lin SW, Chai CY, Dai ZK, Liang JC, Chen IJ, Yeh JL. Lercanidipine inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal formation via reducing intracellular reactive oxygen species and inactivating Ras-ERK1/2 signaling. *Pharmacol Res*. 2009; 59: 48-56.
349. Vollset SE, Refsum H, Tverdal A, Nygård O, Nordrehaug JE, Tell GS, et al. Plasma total homocysteine and cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Hordaland Homocysteine study. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 130-6.
350. Bostom AG, Silbershatz H, Rosenberg IH, Selhub J, D'Agostino RB Wolf PA, et al. Nonfasting plasma total homocysteine levels and all-cause and cardiovascular disease mortality in elderly Framingham men and women. *Arch Intern Med* 1999;159:1077-80
351. Sheu WH, Lee WJ, Chen YT. Plasma homocysteine concentrations and insulin sensitivity in hypertensive subjects. *Am J Hypertens* 2000; 13:14-20.
352. Sudstrom J, Sullivan L, D'Agostino RB, Jacques PF, Selhub J, Rosenberg H et al. Plasma homocysteine, hypertension incidence, and blood pressure tracking: the Framingham Heart study. *Hypertension* 2003;42:1100-5
353. Van Guldener C, Nanayakkara Pw, Stehouwer CD. Homocysteine and blood pressure. *Curr Hypertens Rep* 2003;5:26-31
354. Tyagu SC, Smiley LM, Mujumdar VS. Homocysteine impairs endocardial endothelial function. *Can J Physiol Pharm* 1999; 77: 950-7.
355. Bonaventura D, Tirapelli CR, Haddad R, Hoehr NF, Eberlin MN, De Oliveira AM. Chronic methionine load-induce hyperhomocysteinemia enhances rat carotid responsiveness for angiotensin II. *Pharmacology* 2004; 70: 91-9.
356. Poduri A, Jaur J, Thakur JS, Kumari S, Jain S, Khullar M. Effect of ACE inhibitors and b-blockers on homocysteine levels in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2008

357. Fliser D, Buchholz K, Haller H, for the European trial on Olmesartan and Pravastatin in inflammation and atherosclerosis (EUTOPIA) investigators. Antiinflammatory effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation. *Circulation* 2004;110:1103-07
358. Stumpe KO, Agabiti-Rosel E, Zielinski T, Schremmer D, Scholze J, Laeis P et al. Carotid intima-media thickness and plaque volume changes following 2-year angiotensin II-receptor blockade. The multicentre Olmesartan atherosclerosis regression evaluation (MORE) study. *Therapeutic advances in cardiovascular disease* 2007;1:97-106
359. Mediavilla JD, Fernandez-Torres C, Jaén Aguila F, Jiménez-Alonso J. Efecto de olmesartan medoxomilo sobre la rigidez arterial en pacientes con hipertensión arterial. *Med Clin (Barc)* 2007;128:726-9
360. Safar M. Pharmacological effect of antihypertensive agents on the arteries. En: Safar M, ed. *Arteries in clinical hypertension*. Philadelphia: Lippincott Raven, 1994; 49-60
361. Herpin D, Ragot S, Vaïsse B, Ferrandis J, Baguet JP, Mallion JM, et al. Drug-induced changes in ambulatory blood pressure and pulse pressure in patients with or without sustained hypertension. *Therapie* 1996; 51:11-17.
362. Ting CT, Chen CH, Chang MS, Yin FC. Short and long-term effects of antihypertensive drugs on arterial reflections, compliance, and impedance. *Hypertension* 1995; 26:524-530.
363. Musini VM, Fortin PM, Bassett K, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of renin inhibitors for primary hypertension: a Cochrane systematic review. *J Hum Hypertens*. 2009; 22.
364. Safar ME, Jankowski P. Central blood pressure and hypertension: role in cardiovascular risk assessment. *Clin Sci*. 2009; 116:273-82
365. Smith et al. Effect of olmesartan or atenolol on wall-to-lumen ratio. VIOS study. *J Am Soc Hypertens* 2008; 2:165-72
366. Egan BM, Fleissner MJ, Stepniakowski K, Neahring JM, Sagar KB, Ebert TJ. Improved baroreflex sensitivity in elderly hypertensives on lisinopril is not explained by blood pressure reduction alone. *J Hypertens* 1993; 11:1.113-1.120
367. Agrawal B, Berger A, Wolf K, Luft FC. Microalbuminuria screening by reagent strip predicts cardiovascular risk in hypertension. *J Hypertens*. 1996;14:223-8
368. Calviño J, Calvo C, Romero R, Gude F, Sánchez-Guisande D. Atherosclerosis profile and microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Kidney Dis*. 1999;34:996-1001
369. Cirillo D, Stellato M, Laurenzi W, Panarelli A, Zanchetti N, De Santo G.. Pulse pressure and isolated systolic hypertension: association with microalbuminuria. The GUBBIO Study Collaborative Research Group. *Kidney Int*. 2000; 58:1211-8

370. Schrier RW. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int.* 2002; 61:1086-97.
371. Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Álvarez V, et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2002;347:797-805
372. Redon J. Renal protection by antihypertensive drugs: insights from microalbuminuria studies. *J Hypertens.* 1998;16:2091-100
373. Ruggenenti P, Perna A, Remuzzi G, Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia. ACE inhibitors to prevent end-stage renal disease: when to start and why possibly never to stop: a post hoc analysis of the REIN trial results. Ramipril efficacy in nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:2832-7
374. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P.. Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345:870-8
375. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001; 345: 861-9.
376. Haller H, Viberti GC, Mimran A, Remuzzi G, Rabelink AJ, Ritz E, Rump LC, Ruilope LM, Katayama S, Ito S, Izzo JL Jr, Januszewicz A. Preventing microalbuminuria in patients with diabetes: rationale and design of the Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) study. *J Hypertens.* 2006; 24:403-8.
377. Jerums G, Allen TJ, Campbell DJ, Cooper ME, Gilbert RE, Hammond JJ, O'Brien RC, Raffaele J, Tsalamandris C; Melbourne Diabetic Nephropathy Study Group. Long-term renoprotection by perindopril or nifedipine in non-hypertensive patients with Type 2 diabetes and microalbuminuria. *Diabet Med.* 2004; 21:1192-9.
378. Ruggenenti P, Perna A, Ganeva M, Ene-Iordache B, Remuzzi G; BENEDICT Study Group. Impact of blood pressure control and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on new-onset microalbuminuria in type 2 diabetes: a post hoc analysis of the BENEDICT trial. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17:3472-81.
379. Robles NR. Calcium antagonists and renal failure progression. *Ren Fail.* 2008; 30: 247-55. Review.
380. Onuigbo MA. RAAS blockade, renal failure, ESRD, and death among African Americans in the AASK Posttrial Cohort Study. *Arch Intern Med.* 2008; 168: 2383-4.
381. Sabbatini M, Leonardi A, Testa R, et al. Effect of calcium antagonists on glomerular arteriales in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2000; 35:775-9.
382. De Leeuw PW, Thijs L, Birkenhäger WH, Voyaki SM, Efstratopoulos AD, Fagard RH, Leonetti G, Nachev C, Petrie JC, Rodicio JL, Rosenfeld JJ, Sarti C, Staessen JA; Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Prognostic significance of

renal function in elderly patients with isolated systolic hypertension: results from the Syst-Eur trial. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13: 2213-22

383. Lacourcière Y, Poirier L, Lefebvre J, Archambault F, Cléroux J, Boileau G. Antihypertensive effects of amlodipine and hydrochlorothiazide in elderly patients with ambulatory hypertension. *Am J Hypertens* 1995; 8:1154-59.

384. Robles NR, Ocon J, Gomez Campedrá et al. Lercanidipine in chronic renal failure patients: the ZAFRA study. *Renal Fail* 2005; 27:73-80.

385. The Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of SHEP. *JAMA* 1991;265:3255-64

386. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, 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

387. Domanski M, et al, for the MRFIT Research Group. Pulse pressure and cardiovascular disease-related mortality: follow-up study of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 2002 May 22;287(20):2677-83

388. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, et al. Prognosis significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24 h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens* 2002; 20: 2183-9.

