

**Universidad de Salamanca**

Facultad de Medicina



*Detección de lesión de órgano diana y rigidez arterial  
mediante la monitorización ambulatoria en 24 horas  
de la presión arterial y frecuencia cardiaca en  
pacientes hipertensos*

*Tesis Doctoral*

*Ángel García García*

*2013*



# **Directores**

## **Dr. D. Manuel Ángel Gómez Marcos**

Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad de  
Salamanca.

Médico de Atención Primaria del Centro de Salud Garrido Sur en  
Salamanca.

## **Dr. D. Luis García Ortiz**

Profesor Asociado del Departamento de Psiquiatría, Psicología, Medicina  
Legal e Historia de la Medicina.

Universidad de Salamanca.

Médico de Atención Primaria del Centro de Salud La Alamedilla.  
Salamanca.



La Tesis Doctoral titulada: “**Detección de lesión de órgano diana y rigidez arterial mediante la monitorización ambulatoria en 24 horas de la presión arterial y frecuencia cardíaca en pacientes hipertensos**”, realizada por D. Ángel García García bajo la dirección de D. Manuel Ángel Gómez Marcos, doctor en medicina y D. Luis García Ortiz, doctor en medicina, corresponde a un compendio de artículos publicados cuyas referencias, autores y afiliación de cada uno de ellos se detallan a continuación:

1. García-García Á, García-Ortiz L, Recio-Rodríguez JI, Patino-Alonso MC, Agudo-Conde C, Rodríguez-Sánchez E, Gómez-Marcos MA. Relationship of 24-h blood pressure variability with vascular structure and function in hypertensive patients. *Blood Press Monit.* 2013 Apr;18(2):101-6.
2. García-García Á, García-Ortiz L, Gómez-Marcos MA. Aortic flow propagation velocity in the assessment of arterial stiffness. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2012 Nov;12(7):574-5.
3. García-García A, Gómez-Marcos MA, Recio-Rodríguez JI, Patino-Alonso MC, Rodríguez-Sánchez E, Agudo-Conde C, García-Ortiz L; Vaso-risk group. Office and 24-hour heart rate and target organ damage in hypertensive patients. *BMC Cardiovasc Disord.* 2012 Mar 22;12:19.
4. García-Ortiz L, García-García A, Ramos-Delgado E, Patino-Alonso MC, Recio-Rodríguez JI, Rodríguez-Sánchez E, Gómez-Marcos MA. Relationships of night/day heart rate ratio with carotid intima media thickness and markers of arterial stiffness. *Atherosclerosis.* 2011 Aug;217(2):420-6.
5. García-García A, Gómez-Marcos MA, Recio-Rodríguez JI, González-Elena LJ, Parra-Sánchez J, Muñoz-Moreno M Fe, Patino Alonso C, Gude F, García-Ortiz L. Relationship between ambulatory arterial stiffness index and subclinical target organ damage in hypertensive patients. *Hypertens Res.* 2011 Feb;34(2):180-6.
6. Luis García Ortiz, Ángel García-García; José I Recio-Rodríguez; Emiliano Rodríguez-Sánchez, Cristina Agudo-Conde; Manuel A Gómez-Marcos. Variabilidad de la frecuencia cardíaca de 24 horas y lesión vascular aterosclerótica. *Clínica e investigación en Arteriosclerosis* 2012;24:188-195.

### **Afiliación de los autores:**

**Luis García Ortiz.** Doctor en Medicina. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Profesor asociado de la Facultad de Medicina de Salamanca. Centro de Salud “La Alamedilla” de Salamanca. SACyL. IBSAL.

**Manuel Ángel Gómez Marcos.** Doctor en Medicina. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Profesor asociado de la Facultad de Medicina de Salamanca. Centro de Salud “Garrido Sur” de Salamanca. SACyL. IBSAL.

**José Ignacio Recio Rodríguez.** Graduado en Enfermería y Diplomado en Nutrición. Unidad de Investigación del Centro de Salud “La Alamedilla” de Salamanca. SACyL. IBSAL.

**Luis Javier González Elena.** Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Técnico de Salud en la Gerencia de Atención Primaria de Zamora.

**Javier Parra Sánchez.** Doctor en Medicina. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud de Serrejón, Cáceres.

**María Fe Muñoz Moreno.** Licenciada en estadística. Unidad de Investigación del Hospital Clínico de Valladolid.

**María del Carmen Patino Alonso.** Licenciada en Ciencias Económicas y Empresariales. Doctora en Estadística. Departamento de Estadística de la Universidad de Salamanca. IBSAL.

**Francisco Gude Sampedro.** Doctor en Medicina. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Unidad de epidemiología clínica del Hospital Universitario de Santiago de Compostela.

**Emilio Ramos Delgado.** Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud “La Alamedilla” de Salamanca. SACyL. IBSAL.

**Emiliano Rodríguez Sánchez.** Doctor en Medicina. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud “San Bernardo” de Salamanca. SACyL. IBSAL.

**Cristina Agudo Conde.** Diplomada Universitaria en Enfermería. Unidad de Investigación del Centro de Salud “La Alamedilla” de Salamanca. SACyL. IBSAL.

**Ángel García García.** Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Servicio de Urgencias del Complejo Hospitalario de Salamanca. SACyL. IBSAL.

D. **Manuel Ángel Gómez Marcos**, Doctor en Medicina, Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad de Salamanca y D. **Luis García Ortiz**, Doctor en Medicina, Profesor Asociado del Departamento de Psiquiatría, Psicología, Medicina Legal e Historia de la Medicina de la Universidad de Salamanca,

## **Certifican:**

Que el trabajo titulado: ***“Detección de lesión de órgano diana y rigidez arterial mediante la monitorización ambulatoria en 24 horas de la presión arterial y frecuencia cardíaca en pacientes hipertensos”***, realizado bajo su dirección por D. Ángel García García en la modalidad de compendio de artículos, reúne las condiciones de calidad y originalidad requeridas para optar al grado de Doctor en Medicina

Para que así conste, y a efectos oportunos, firman el presente certificado en Salamanca, a diecisiete de mayo del año dos mil trece.

Fdo.: Manuel Ángel Gómez Marcos.

Fdo.: Luis García Ortiz.



## **Agradecimientos:**

A Manuel Ángel Gómez Marcos y a Luis García Ortiz, por su ejemplo, dedicación, motivación, confianza y enseñanzas. Ellos me iniciaron en este proyecto y me apoyaron en los momentos difíciles. Sin ellos este trabajo no hubiese sido posible.

A todos los profesionales de la Unidad de Investigación de La Alamedilla, especialmente a los miembros del grupo Vaso Risk: José Ignacio Recio Rodríguez, Cristina Agudo Conde, Luis Javier González Elena, Javier Parra Sánchez, Ángela de Cabo Laso, Carmen Castaño Sánchez, Emilio Ramos Delgado, Carmela Rodríguez Martín, Emiliano Rodríguez Sánchez y Benigna Sánchez Salgado, por su ayuda en la obtención y registro de los datos.

A Carmen Patino Alonso y a María Fe Muñoz Moreno, por su ayuda en el análisis estadístico de los datos.

A Manoli Alonso por su trabajo como secretaria de la Unidad de Investigación.

A la Junta de Castilla y León (GRS 498/A/10), el Instituto de Salud Carlos III (RETICS RD06/0018 y RedIAPP) y la Fundación Infosalud por su apoyo con la concesión de fondos para esta investigación.

A todos los profesionales de los Equipos de Atención Primaria de La Alamedilla y Garrido Sur que han colaborado en este proyecto.

A los pacientes de los Centros de Salud de La Alamedilla y Garrido Sur, que han participado desinteresadamente en este estudio.

A los revisores de las revistas a las que se han enviado los resultados, por sus correcciones y sus recomendaciones para mejorar la comprensión de los artículos publicados.

A mis compañeros.

A mis maestros.

A mis amigos.

A mi familia por su apoyo incondicional, su comprensión y su dedicación desinteresada.

Por último, el más especial de los agradecimientos a Cristina, por haberse cruzado en mi vida.

*A Cristina, a Miguel.*

*A mis padres, Segundo y María Paz.*





# ÍNDICE



<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	1
<b>1. Hipertensión arterial</b> .....	3
1.1. Magnitud del problema.....	3
1.2. Importancia de la presión arterial como factor de riesgo cardiovascular .....	5
1.3. Técnicas de medida.....	8
1.4. Variabilidad de la presión arterial .....	9
<b>2. Monitorización ambulatoria de la presión arterial</b> .....	10
2.1. Principios generales .....	10
2.2. Aportaciones de la monitorización ambulatoria de la presión arterial .....	11
2.3. Ritmo circadiano.....	12
2.4. Importancia de la variabilidad de la presión arterial con la MAPA .....	15
2.5. Importancia de la variabilidad de la frecuencia cardiaca .....	17
<b>3. Lesión de órgano diana</b> .....	18
3.1. Lesión renal.....	19
3.1.1. Creatinina sérica .....	20
3.1.2. Tasa de filtrado glomerular.....	21
3.1.3. Índice albúmina/creatinina.....	23
3.2. Lesión cardiaca .....	24
3.2.1. Hipertrofia ventricular izquierda valorada con criterios electrocardiográficos .....	24
3.2.2. Hipertrofia ventricular izquierda valorada con criterios ecocardiográficos .....	26
3.3. Estructura y función vascular .....	27
3.3.1. Índice tobillo brazo.....	27
3.3.2. Grosor íntima media de la arteria carótida .....	28
3.3.3. Velocidad de onda de pulso.....	29
3.3.4. Presión de pulso .....	30
3.3.5. Índice de rigidez arterial ambulatorio.....	31
3.3.6. Índice de aumento central y periférico.....	33
<b>OBJETIVOS</b> .....	35
<b>METODOLOGÍA</b> .....	39
<b>1. Diseño</b> .....	41
<b>2. Ámbito de estudio</b> .....	41
<b>3. Sujetos de estudio</b> .....	41
3.1. Generalidades .....	41
3.2. Criterios de inclusión de sujetos .....	41
3.3. Criterios de exclusión de sujetos.....	42

3.4. Tamaño de la muestra .....	42
<b>4. Fuentes de información, variables, técnicas y criterios de evaluación .....</b>	<b>43</b>
4.1. Fuentes de información.....	43
4.2. Variables, técnicas y criterios de evaluación .....	43
4.2.1. Presión arterial .....	43
4.2.1.1. Medida de la presión arterial clínica y frecuencia cardiaca .....	43
4.2.1.2. Automedida de la presión arterial y frecuencia cardiaca .....	43
4.2.1.3. Monitorización ambulatoria de la presión arterial.....	44
4.2.1.4. Medida de la variabilidad de la presión arterial y frecuencia cardiaca.....	45
4.2.1.5. Patrón circadiano de la presión arterial .....	45
4.2.1.6. Índice de rigidez arterial ambulatorio.....	46
4.2.2. Otros factores de riesgo cardiovascular.....	46
4.2.3. Lesión de órgano diana .....	47
4.2.3.1. Lesión de órgano diana vascular .....	47
4.2.3.1.1. Grosor íntima-media carotídeo .....	47
4.2.3.1.2. Velocidad de onda de pulso .....	49
4.2.3.1.3. Índice de Aumento central y periférico .....	50
4.2.3.1.1. Evaluación de enfermedad arterial periférica .....	51
4.2.3.2. Lesión de órgano diana cardiaca.....	51
4.2.3.3. Lesión de órgano diana renal.....	52
4.2.4. Riesgo cardiovascular.....	53
<b>5. Análisis estadístico .....</b>	<b>56</b>
<b>6. Aspectos éticos y legales .....</b>	<b>56</b>
<b>7. Fases de estudio y cronograma.....</b>	<b>57</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>59</b>
1. Velocidad de propagación del flujo aórtico en la evaluación de la rigidez arterial.....	61
2. Relación entre el índice de rigidez arterial ambulatorio y la lesión subclínica de órgano diana en pacientes hipertensos.....	65
3. Relación entre el ratio noche/día de la frecuencia cardiaca con el grosor íntima media carotídeo y los indicadores de rigidez arterial.....	75
4. Frecuencia cardiaca clínica y de 24 horas y lesión de órganos diana.....	85
5. Relación de la variabilidad de la presión arterial de 24 horas con la función y estructura vascular en pacientes hipertensos.....	95
6. Variabilidad de la frecuencia cardiaca de 24 horas y lesión vascular aterosclerótica...	103
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>113</b>

<b>1. Relación entre el índice de rigidez arterial ambulatoria con la lesión de órgano diana en pacientes hipertensos .....</b>	<b>115</b>
<b>2. Relación del ratio noche/día de la frecuencia cardiaca con parámetros de estructura y función vascular .....</b>	<b>118</b>
<b>3. Relación de la frecuencia cardiaca clínica y ambulatoria con la lesión de órgano diana en pacientes hipertensos .....</b>	<b>121</b>
<b>4. Relación de la variabilidad de la presión arterial a lo largo de las 24 horas, evaluada con la desviación estándar y con el coeficiente de variación, con parámetros de estructura y función vascular .....</b>	<b>124</b>
<b>5. Limitaciones .....</b>	<b>127</b>
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>129</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>133</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>169</b>





# INTRODUCCIÓN



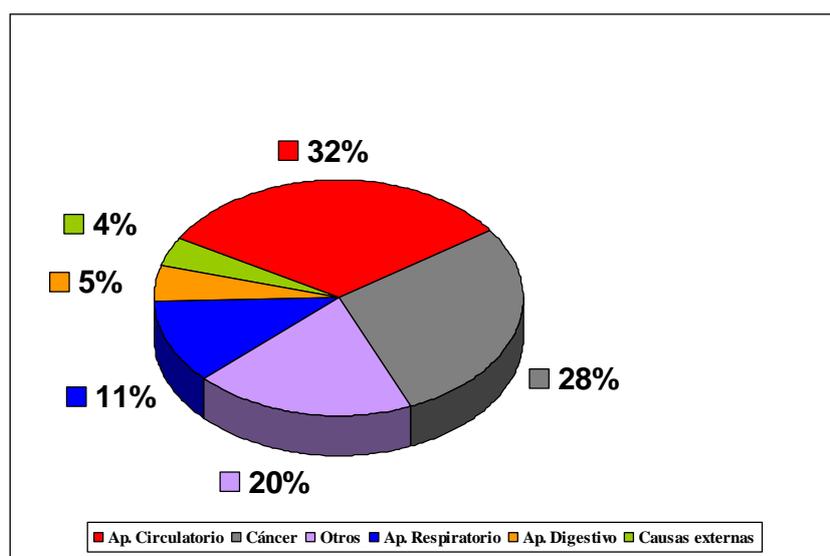
## 1. Hipertensión arterial

### 1.1. Magnitud del problema

La hipertensión arterial es el principal factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Ha sido llamada el asesino silente, un trastorno asintomático y crónico, que, si no se detecta y se trata adecuadamente, produce de forma silente lesiones en los vasos sanguíneos, el corazón, el cerebro y los riñones [1]. Implica un importante problema de salud pública, afectando a 1 billón de personas a lo largo de todo el mundo (aproximadamente el 26% de la población mundial) [1, 2]. En los países desarrollados es responsable del 13,5% de todas las muertes y del 6% de la pérdida de años de vida ajustados por discapacidad [3].

En España, la prevalencia de la hipertensión también es elevada. Se estima que más de un 35% de la población adulta es hipertensa (esta cifra aumenta significativamente, hasta el 68%, en mayores de 60 años) y cada año 44.400 muertes son atribuibles a la hipertensión (el 54% de ellas son en personas mayores de 50 años) [4].

En nuestro país las enfermedades del sistema circulatorio constituyen la primera causa de muerte. Según los datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística, en el año 2.009 fueron responsables de casi el 32% de todas las defunciones [5] (Figura 1).



**Figura 1.** Causas de mortalidad en España 2.009

En las últimas décadas del siglo XX y las primeras del XXI, el número de sujetos hipertensos ha experimentado un aumento considerable [6]. Ello es debido al aumento de la esperanza de vida de la población y a la prevalencia de la obesidad. De esta forma, se estima que para el año 2.025 la prevalencia de la hipertensión aumente en un 60%, afectando así a 1,5 billones de personas (un tercio de la población mundial) [1, 7]. Estudios previos han mostrado cómo la presión arterial junto con otros factores de riesgo cardiovascular, como el colesterol elevado, la diabetes Mellitus, el sobrepeso, la obesidad, el tabaco y la inactividad física son las causas responsables de aproximadamente el 80-90% de la cardiopatía isquémica y del 70-75% de ictus [8, 9]. Sin embargo, si se calcula el impacto global de todos los factores de riesgo cardiovascular conocidos, el 54% de los ictus y el 47% de las cardiopatías isquémicas son debidas a la hipertensión arterial [3]. Las muertes atribuidas a la hipertensión arterial son significativamente mayores en aquellos países o regiones con ingresos bajos o medios en comparación con los que tienen ingresos altos [10]. Esta carga atribuible a la presión arterial elevada se ha duplicado en las dos últimas décadas [3, 6].

La ausencia de sintomatología condiciona un retraso en el diagnóstico y la ausencia del tratamiento implica un aumento progresivo de las cifras de presión arterial. El daño renal y vascular que origina la hipertensión arterial puede llevarnos a un estado hipertensivo resistente al tratamiento [11]. Diversos estudios realizados en Atención Primaria muestran que sólo un 36-41% de los hipertensos presentan un control adecuado [12-15]. A ello contribuye la necesidad de tener que tomar múltiples fármacos antihipertensivos, los costes de la prescripción, los efectos secundarios de la medicación y una insuficiente educación del paciente sobre su enfermedad, que lo conducen hasta un mal cumplimiento terapéutico. También se añade la denominada inercia terapéutica de los profesionales, que en algunas ocasiones no intensifican la medicación para alcanzar valores inferiores a 140/90 mmHg [16].

## **1.2. Importancia de la presión arterial como factor de riesgo cardiovascular**

La elevación de la presión arterial es un contribuyente potente y común para la aparición de las principales enfermedades cardiovasculares, como son, además de las enfermedades coronarias y el ictus, la enfermedad arterial periférica, la enfermedad renal y la insuficiencia cardiaca [17]. El riesgo asociado a la elevación de la presión arterial tiene una distribución unimodal y es continuo desde valores de presiones sistólica y diastólica de 110-115/70-75 mmHg respectivamente [18]. En individuos entre 40 y 70 años, el riesgo de muerte por causas cardiovasculares en general se duplica por cada incremento de 20 mmHg de presión arterial sistólica y cada 10 mmHg de presión arterial diastólica, a partir de los valores mencionados anteriormente [19]. Asimismo, cada incremento de 2 mmHg en la presión arterial sistólica asocia un incremento del 7% en el riesgo de muerte por cardiopatía isquémica y un 10% en el riesgo de mortalidad por ictus [11]. Desde 1.959 se conoce que la mortalidad asociada a la hipertensión arterial es menor en el sexo femenino que en el masculino, especialmente en edades medias de la vida [2]. También en estas edades menores de 50 años, es más común la elevación de la presión arterial diastólica. Con la edad, la hipertensión arterial sistólica se convierte en un problema importante y es el resultado de la aparición progresiva de una rigidez y pérdida de complianza de las grandes arterias [11]. Esto supone un estado fisiopatológico diferente, en el que un incremento en las resistencias periféricas o en la elevación de la presión arterial media no están necesariamente asociados [1].

Varios estudios de cohortes han demostrado que las alteraciones en la presión arterial durante la infancia tienden a mantenerse en la adolescencia y en la edad adulta, demostrando que las cifras de presión arterial en la juventud pueden ser un factor de riesgo para el desarrollo de hipertensión en edades más avanzadas de la vida. Estas determinaciones permiten realizar una prevención primaria desde la infancia y retrasar la aparición de lesiones de órgano diana [20, 21]. En un metaanálisis que incluyó 1 millón de sujetos sin enfermedad cardiovascular manifiesta, tanto la presión arterial sistólica como la diastólica tuvieron una predicción independiente y similar para la mortalidad por

ictus y la mortalidad coronaria [22]. Es un hecho constatado cómo la hipertensión arterial mantenida cambia la estructura de las arterias. Como consecuencia, el riesgo de padecer un ictus, cardiopatía isquémica o enfermedades renales aumenta no sólo en aquellos sujetos con valores por encima de los normales, sino también en aquellos que son considerados clínicamente como prehipertensos [23].

Durante mucho tiempo las guías de práctica clínica para el manejo de la hipertensión arterial, centraron los valores de presión arterial como única variable a tener en cuenta a la hora de valorar la necesidad y tipo de tratamiento. Hoy en día se sabe que el control, seguimiento y tratamiento de la hipertensión arterial, se deben relacionar con la cuantificación del riesgo cardiovascular total y así se integra en las tablas que presentan las Sociedades Europeas de Hipertensión y Cardiología en 2.007 [18]. De acuerdo con estas guías, este concepto encuentra su respaldo en el hecho de que la mayoría de los hipertensos presentan además otros factores de riesgo cardiovascular asociados a la elevación de la presión arterial y únicamente una pequeña proporción (20%) presenta solamente hipertensión [18]. Además, cuando aparecen de forma simultánea los factores de riesgo se potencian entre sí y el riesgo cardiovascular total resultante es mayor que el de la suma de sus componentes [17, 24]. En España más del 70% de los hipertensos presenta otro factor de riesgo cardiovascular además de la hipertensión arterial [25]. Un metaanálisis sobre estudios realizados en la última década muestra la frecuencia de los principales factores de riesgo cardiovascular en la población española: el 50-69% de la población tiene valores de colesterol mayores de 200 mg/dl, el 33% fuma y un 20% es obesa [26]. El estudio QUALIHTA (Quality Indicators in Hypertension Care Units), realizado en unidades de hipertensión de España, ha señalado que los hipertensos atendidos en este nivel tienen un perfil de alto riesgo cardiovascular. Debido principalmente a un mayor tiempo de evolución, presentan cifras más elevadas de presión arterial y, con frecuencia, también una hipertensión refractaria al tratamiento farmacológico. Además, cursan con más patología asociada que los que realizan el control y seguimiento en atención primaria [27]. Los estudios realizados en atención primaria ponen de manifiesto una alta prevalencia de factores de riesgo

cardiovascular asociados a la hipertensión arterial. En el DIORISC (Estratificación del riesgo cardiovascular en hipertensión en Atención Primaria e impacto sobre el tratamiento antihipertensivo), el 88% de los hipertensos presentaban al menos otro factor de riesgo cardiovascular asociado, siendo los más frecuentes la hipercolesterolemia y el tabaquismo, el 22% padecía además diabetes mellitus tipo 2 [28]. En el estudio PRESCAP (Control de la Presión Arterial en Centros de Atención Primaria en España) destacaron la presencia de obesidad (31,9%) y antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura (29,5%) [13]. Algunos factores de riesgo cardiovascular tienden a agruparse debido a que presentan una causa común. Es habitual la asociación de obesidad, diabetes, hipertensión y dislipemia, que constituye el llamado síndrome metabólico [29]. La prevalencia de síndrome metabólico en la población general española se estima en un 24%, un 33% en hipertensos y un 77% en diabéticos [30, 31].

El estudio de los distintos factores de riesgo cardiovascular y su relación con la enfermedad arteriosclerótica, ha permitido establecer la importancia del riesgo cardiovascular total como integración de los distintos factores de riesgo. De este modo se puede abordar la enfermedad cardiovascular como un proceso patológico común, con diferentes expresiones según los órganos afectados. Por ello, la estimación del riesgo cardiovascular se ha convertido en la piedra angular en la prevención cardiovascular [32]. En prevención primaria, debido a la alta prevalencia de factores de riesgo que se observa en las poblaciones de los países desarrollados, la importancia de la evaluación del riesgo es fundamental. Se hace preciso, por consiguiente, la individualización del enfoque terapéutico de cada paciente hipertenso en función del número de factores de riesgo, lesiones de órganos diana o equivalentes de riesgo asociados y su riesgo cardiovascular total, lo cual conlleva a una optimización de la relación coste-beneficio del tratamiento de la hipertensión arterial.

### 1.3. Técnicas de medida

La medida de la presión arterial es una de las exploraciones médicas habituales, pero el cumplimiento de las recomendaciones de las guías internacionales no suele ser muy elevado [33, 34]. Las dificultades para medir correctamente la presión arterial y su baja reproducibilidad derivan fundamentalmente de tres aspectos: **primero**, la presión arterial es una variable biológica que sigue un ritmo circadiano, por lo tanto su valor cambia a lo largo del día; **segundo**, su medida se realiza de forma indirecta, convirtiendo al propio profesional medidor en la principal fuente de inexactitud [35], aunque este aspecto se ha solucionado con los dispositivos semiautomáticos; y **tercero**, sus valores se modifican mediante el uso de fármacos y por la reacción de alerta que sufre el paciente en el momento de la medida, reacción conocida como “fenómeno de bata blanca” en los casos más manifiestos [36].

La medida de la presión arterial clínica o en consulta, mediante esfigmomanómetro de mercurio ha sido la más habitual, pero en la actualidad se ha sustituido de forma generalizada por dispositivos semiautomáticos.

La Guía de práctica clínica de la hipertensión del British National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [11], recientemente publicada, recomienda que tanto el diagnóstico como la decisión de tratamiento en la hipertensión arterial deben ser confirmados con medidas fuera de la consulta [37] y, en caso de discrepancia entre las dos técnicas, prevalecerán los resultados obtenidos con la medida ambulatoria. A pesar del incremento actual de dispositivos de medida validados disponibles para el uso en el domicilio del paciente, los trabajos de investigación publicados que hacen referencia a este tipo de medición son mucho menos numerosos que los referentes a la medida ambulatoria durante 24 horas. Aunque las medidas en domicilio mediante la automedida de la presión arterial (AMPA) parecen ser inferiores respecto a la monitorización ambulatoria de presión arterial de 24 horas (MAPA), para el diagnóstico, seguimiento y valor pronóstico en la detección de lesiones de órgano diana, la medida domiciliaria es superior a la presión arterial clínica [18, 38-40].

La determinación de la presión arterial mediante AMPA se ha protocolizado, con el objetivo de disminuir la variabilidad inter e intra observadores [41].

En resumen, en la actualidad la mejor técnica de medida de presión arterial es la realizada con la MAPA de 24 horas con dispositivos automáticos, pero su coste limita su uso indiscriminado. Por esta razón, la AMPA con aparatos semiautomáticos validados es una buena alternativa, con una reproducibilidad superior a la presión arterial clínica y similar a la de la MAPA [42]. Para un mismo paciente los valores medios de presión arterial son más bajos con MAPA o AMPA y más altos con presión arterial clínica, lo que ha llevado a las Sociedades Europeas de Hipertensión y Cardiología a considerar como correctas distintas cifras de control de la presión arterial según el método de medida [18] (tabla 1).

**Tabla 1. Cifras de buen control de la presión arterial (en mm Hg)**

<b>Técnica</b>	<b>PAS</b>	<b>PAD</b>
Presión arterial clínica	<140	<90
AMPA	<130-135	<85
MAPA 24 h	<125-130	<80
MAPA periodo de actividad	<130-135	<85
MAPA periodo de descanso	<120	<70

PAS: Presión arterial sistólica; PAD: Presión arterial diastólica; AMPA: Automedida de la presión arterial. MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial.

#### **1.4. Variabilidad de la presión arterial**

La variabilidad es una característica inherente a la presión arterial y viene determinada por multitud de factores tanto externos como dependientes del propio paciente.

La variabilidad se define como la variación de la presión arterial en el tiempo, ya sea la variabilidad general durante un período de tiempo (desviación estándar (DE) o coeficiente de variación (CV)) o el promedio de diferencia absoluta entre lecturas sucesivas (variación sucesiva o variación de corto periodo de tiempo) [43, 44].

El estudio de la variabilidad ha sido llevado a cabo principalmente con la MAPA, pero también se puede estudiar la variabilidad con la AMPA y en la consulta, de minutos de duración o entre periodos más largos de tiempo como pueden ser entre diferentes visitas en distintos días, semanas o meses, aunque hay discrepancias en cuanto a la metodología de su estimación [45]. También continúa siendo objeto de controversia su utilidad real en el cálculo del riesgo cardiovascular [46-48], aunque su valor y su magnitud han ganado importancia como parámetro estimador de los efectos adversos producidos por la hipertensión arterial [49, 50].

Rothwell [43] defiende que la presión arterial media es un factor de riesgo importante para predecir eventos cardiovasculares, pero también existe evidencia de que la inestabilidad y variabilidad de la presión arterial es importante en la progresión de las lesiones de órganos diana y la aparición de eventos cardiovasculares.

En el contexto de la variabilidad de la presión arterial, la hipertensión episódica es bastante común. En un accidente isquémico transitorio, sólo un 12% de los pacientes muestran valores de hipertensión establecidos (Presión arterial sistólica: (PAS)  $\geq$  140 mmHg), mientras que el 69% tienen valores de hipertensión de forma episódica (PAS  $\geq$  140 mmHg en algunas medidas y menor en otras) [43, 44].

Las guías de práctica clínica de hipertensión recomiendan realizar una MAPA o una AMPA o ambas a aquellos pacientes que presentan una amplia variabilidad en la presión arterial clínica [18, 19, 51].

## **2. Monitorización ambulatoria de la presión arterial**

### **2.1. Principios generales**

La monitorización ambulatoria en 24 horas de la presión arterial es el patrón oro de las técnicas de medida de la presión arterial, siendo el que mejor se asocia con las lesiones de órgano diana. Recientemente se han publicado varios estudios y guías clínicas que la proponen como el método más adecuado para el diagnóstico de la hipertensión arterial [11, 52, 53].

La MAPA proporciona información sobre los perfiles de presión arterial diurno y nocturno, el ratio noche/día, el aumento matinal de la presión arterial y su variabilidad [18, 54].

## **2.2. Aportaciones de la monitorización ambulatoria de la presión arterial**

Las ventajas de la MAPA se han demostrado en múltiples estudios previos [18, 45, 55], estableciéndose como un método indispensable para la investigación y la asistencia en la hipertensión arterial y en el riesgo cardiovascular [18, 35, 56].

En el Registro Nacional de MAPA de la Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA), en una publicación en la que estudiaron a 31.530 hipertensos, la presión arterial clínica sistólica media fue 149,6 mmHg y la diastólica 87,8 mmHg, con MAPA 130,7 mmHg y 77,1 mmHg respectivamente. Tan sólo un 22% de pacientes tenía la presión arterial bien controlada según la presión arterial clínica, pero con la MAPA el buen control asciende al 33%. Un 20% de los hipertensos presentó cifras normales en la MAPA pero elevadas en la consulta (hipertensión de bata blanca), y un 9% tenía cifras normales en la presión arterial clínica, pero elevada con la MAPA de 24 horas (hipertensión enmascarada) [57]. Gómez Marcos y cols., en un estudio realizado en atención primaria, han encontrado un porcentaje de buen control de la presión arterial del 27,4% con presión arterial clínica, 56,1% con AMPA y 60,9% con MAPA [58]. Aunque no hay unanimidad, se considera que los hipertensos de bata blanca tienen un pronóstico similar a los normotensos o a los hipertensos con cifras bien controladas [59, 60].

La MAPA se correlaciona mejor que la presión arterial clínica con la lesión de órganos diana y con la aparición de episodios cardiovasculares [35, 55, 61]. El valor pronóstico de la presión arterial nocturna parece ser mayor que la diurna, especialmente el descenso nocturno de la presión arterial sistólica. Los individuos con menor descenso nocturno de la presión arterial presentan una prevalencia mayor de lesión de órganos diana y una evolución menos favorable [62-64].

La MAPA es el método adecuado para la detección de pacientes con hipertensión clínica aislada o la hipertensión enmascarada [56]. También permite detectar la hipertensión nocturna aislada [65], siendo la única forma de la que dispone el clínico para su diagnóstico [66].

### 2.3. Ritmo circadiano

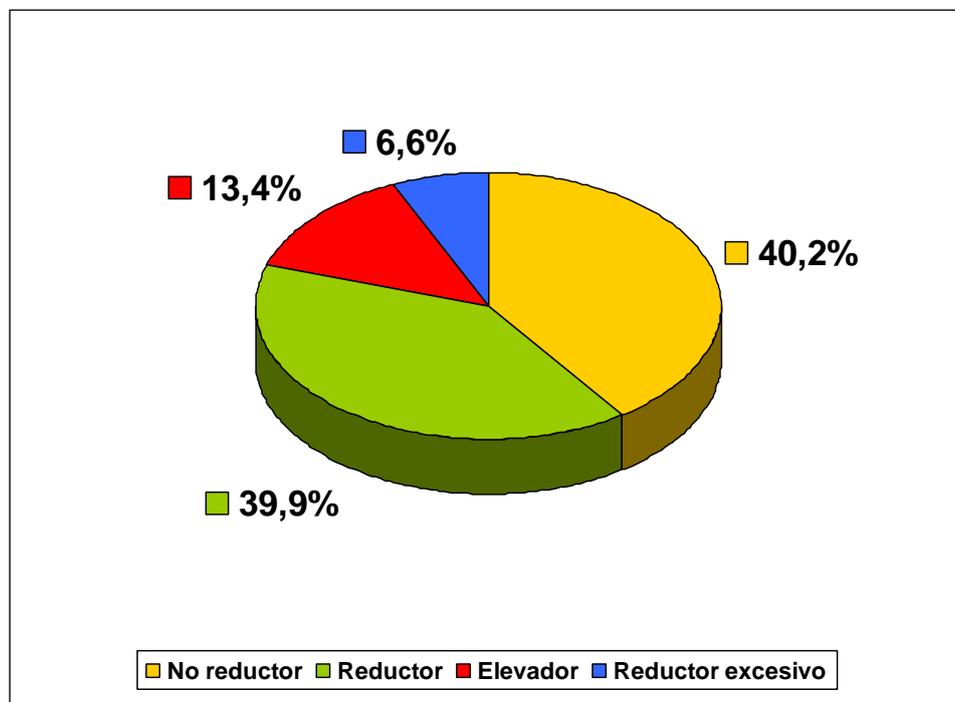
La presión arterial sigue un ritmo circadiano condicionado por factores extrínsecos e intrínsecos aún no bien conocidos. Entre los primeros están: la temperatura ambiental y la humedad relativa, el ejercicio físico, el estado emocional, el consumo de alcohol y/o cafeína, la ingesta de alimentos y los errores de medida. Entre los intrínsecos están: el origen étnico, el sexo, el sistema nervioso autónomo, la hormonas vasoactivas (se ha demostrado la existencia de ritmos circadianos en la actividad de renina plasmática, enzima convertidora de angiotensina, angiotensina II, aldosterona, péptido natriurético atrial y catecolaminas) y otras variables hematológicas y renales [67].

En los trabajadores nocturnos se ha podido comprobar que el ciclo de actividad y descanso es más importante que el ciclo día-noche [36].

El ritmo circadiano puede ser estudiado mediante la MAPA de 24 horas. De manera fisiológica, la presión arterial tiene un perfil circadiano denominado reductor o *dipper*, con un incremento en el periodo de actividad, un descenso profundo en el periodo de descanso y pequeños valles postprandiales. Sin embargo bajo diversas condiciones fisiopatológicas este descenso puede estar reducido, incluso puede transformarse en una elevación. El porcentaje de reducción de la presión arterial sistólica en periodo de descanso respecto a la del periodo de actividad se denomina “profundidad”. Es una buena estimación de la variabilidad circadiana y permite clasificar a los individuos en cuatro patrones: reductor o *dipper*, no reductor o *non dipper*, elevador o *riser* y reductor excesivo o *extreme dipper* [68].

La variación circadiana anormal se ha descrito en la hipertensión arterial secundaria, en la hipertensión refractaria, en la hipertensión del anciano, en los pacientes diabéticos o con daño orgánico, en la preeclampsia y en las

neuropatías autonómicas. En el Registro Nacional de MAPA de la SEH-LELHA se ha encontrado un porcentaje importante de patrón distinto al reductor [57] en los pacientes hipertensos (figura 2). Otros estudios también han encontrado una proporción de no reductores cercana al 40% [69, 70].



**Figura 2. Distribución de los pacientes hipertensos según su perfil circadiano de presión arterial**

La pérdida del ritmo circadiano fisiológico de la presión arterial se ha relacionado con la presencia de factores de riesgo cardiovascular, de lesiones de órgano diana asociadas [71], con la incidencia de enfermedad cardiovascular y su mortalidad y con una mayor incidencia de insuficiencia renal [72, 73]. Durante los últimos años se ha podido demostrar la relación entre el descenso inadecuado de la presión arterial durante la noche y la morbimortalidad cardiovascular, tanto en sujetos hipertensos [69, 74, 75] como en población general [76, 77]. Esta asociación está especialmente vinculada con la posibilidad de presentar un accidente cerebrovascular isquémico [69, 76]. Recientemente se ha descrito una asociación del patrón circadiano en el que se produce un descenso nocturno excesivo con la posibilidad de ictus hemorrágicos [76].

A medida que aumenta el riesgo cardiovascular es más frecuente la presencia de perfiles circadianos no reductores [57]. Los sujetos hipertensos no reductores tienen un pronóstico peor que los reductores, con mayor riesgo de hipertrofia ventricular izquierda, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, grosor íntima-media carotídeo aumentado, presencia de placas carotídeas, enfermedad cerebrovascular, demencia vascular y microalbuminuria [69]. La revisión de Fagard y cols. [78] concluyó que la presión arterial media de 24 horas predice mejor la morbimortalidad que la presión arterial en consulta.

En esa misma revisión [78] se evaluó la trascendencia pronóstica de la presión arterial ambulatoria diurna y nocturna y del cociente de medias de presión arterial sistólica nocturna/diurna, como medida del descenso nocturno. Las presiones arteriales sistólicas diurna y nocturna predicen de forma significativa la mortalidad total, la morbilidad por enfermedad cardiovascular, así como por enfermedad coronaria e ictus. Sólo la presión arterial sistólica nocturna fue indicativa de la mortalidad exclusivamente no cardiovascular. Las variables edad, sexo masculino, tabaquismo, colesterol total y presencia de diabetes mellitus en el momento inicial también influyeron, no así el tipo de tratamiento antihipertensivo. La presión arterial sistólica diurna no añadió precisión al pronóstico respecto a la conseguida con la presión arterial sistólica nocturna exclusivamente.

La “profundidad” o porcentaje de descenso de la presión arterial nocturna, se asoció con todas las variables que se valoraron, pero su relación con la mortalidad total sólo persistió al ajustar por presión arterial de 24 horas [78]. Varios estudios han encontrado un porcentaje de pacientes hipertensos no tratados con patrón no reductor del 36-38% y que aumentó a un 62% al introducir el tratamiento farmacológico [70, 77]. El porcentaje de pacientes que estaban recibiendo medicación exclusivamente en dosis matutina fue mayor en los no reductores (91%) que en los reductores (59%). Estos datos sugieren que, en pacientes hipertensos tratados, la ausencia de descenso nocturno podría deberse en gran parte a que la cobertura terapéutica no alcanza las 24 horas. Las consecuencias de transformar mediante fármacos un patrón

reductor en otro no reductor no son aun bien conocidas, pero como hemos visto el patrón no reductor se asocia a un mayor riesgo cardiovascular [77].

En los pacientes diabéticos se ha observado una mayor frecuencia del patrón no reductor respecto a los no diabéticos [79]. En población diabética tipo 2 tanto normotensa como hipertensa es hasta tres veces más frecuente la abolición del descenso nocturno de la presión arterial en comparación con sujetos no diabéticos sin complicaciones, de la misma edad y sexo [80]. El descenso de la presión arterial por la noche es debido en parte a la reducción del tono simpático y al aumento del tono vagal durante el sueño; la alteración del sistema nervioso autónomo puede perturbar este comportamiento, como se ha observado en sujetos con disfunción autonómica [67, 81]. Esta alteración está relacionada con la diabetes y no depende de la presencia de hipertensión arterial [82].

La modificación del perfil circadiano en diabéticos tipo 1 y 2 se ha asociado a neuropatía autonómica [82] y a nefropatía [80]. En nuestro medio, el estudio MAPAPRES ha encontrado que el 62,6% de los pacientes diabéticos presentan patrón no reductor y un porcentaje doble de pacientes presentan patrón elevador respecto a los no diabéticos [68]. Mediavilla y cols. [83], en un estudio realizado en una unidad de hipertensión hospitalaria, han encontrado un porcentaje aún mayor de pacientes no reductores entre los diabéticos, de un 82,3%, aunque se trataba de pacientes con diabetes mellitus más evolucionada.

Estas evidencias han sido incorporadas en las últimas recomendaciones sobre manejo de la hipertensión arterial, tanto nacionales como internacionales [19, 84]. Otros parámetros valorables mediante la MAPA, como las cifras medias diarias de presión arterial, las del periodo de descanso, la presión de pulso y la variabilidad de la presión arterial, están adquiriendo también gran relevancia [85].

#### **2.4. Importancia de la variabilidad de la presión arterial con la MAPA**

Una elevada variabilidad de la presión arterial se asocia a un peor pronóstico en las lesiones de órganos diana [86-88]. Diversos estudios han encontrado

una asociación entre la variabilidad de la presión arterial de 24 horas con la morbimortalidad cardiovascular [89-91] y las lesiones de órganos diana [87, 92, 93]. La variabilidad de la presión arterial en las tomas de la presión entre diferentes visitas en la consulta médica se asoció también con todas las causas de mortalidad en pacientes con diabetes tipo 2 [94]. Esta variabilidad puede ser un marcador indirecto de la rigidez arterial [95, 96].

La variabilidad de la presión arterial calculada con la monitorización ambulatoria de la presión arterial puede ser evaluada considerando tanto el ratio noche/día (sueño/vigilia) [97, 98] como las pequeñas fluctuaciones a corto plazo [46] de cada intervalo de medida de 24 horas y se recomienda ajustarlo a la duración del periodo de actividad y descanso, ya que de esta forma refleja mejor la verdadera variabilidad presión arterial [46].

Tradicionalmente ha sido la desviación estándar de la presión arterial sistólica y diastólica [50, 87, 99] de 24 horas el parámetro utilizado para su cálculo. Sin embargo, este método ha sido cuestionado por algunos autores [100]. El coeficiente de variación permite medir la variabilidad de la presión arterial y elimina el efecto de la magnitud de medición. Sin embargo, pocos estudios han evaluado la variabilidad de la presión arterial basándose en el coeficiente de variación [89, 99, 101].

Se conoce que la asociación entre la variabilidad de la presión arterial y la enfermedad cardiovascular puede estar aumentada por la mañana y a ello pueden contribuir varios mecanismos. Experimentalmente se ha demostrado que el aumento de variabilidad de la presión arterial afecta a la función endotelial mediante la inhibición de la producción de óxido nítrico y puede contribuir a la aterogénesis [102]. Por otro lado, la actividad neurohumoral es mayor en los pacientes con una mayor variabilidad de la presión arterial, lo cual puede también aumentar el riesgo cardiovascular [103]. Un incremento en el componente alfa-adrenérgico aumenta el tono y la resistencia en las paredes arteriales contribuyendo al aumento de la presión arterial y una mayor variabilidad en las primeras horas de la mañana. El aumento en los niveles de cortisol plasmático podría mejorar la sensibilidad de las arterias coronarias a los efectos vasoconstrictores de la catecolaminas en particular en la mañana, cuando el aumento de la variabilidad de la presión arterial asociada con la

actividad adrenérgica está estrechamente relacionado con ictus silentes en ancianos hipertensos [104].

## **2.5. Importancia de la variabilidad de la frecuencia cardiaca**

La variabilidad de la frecuencia cardiaca se ha relacionado con el diagnóstico y pronóstico de ciertas enfermedades cardiovasculares y es el método más utilizado para el estudio del sistema nervioso autónomo en el control de la frecuencia cardiaca [105, 106].

Tradicionalmente, la elevación en reposo de la frecuencia cardiaca máxima se ha asociado directamente con el incremento en el riesgo cardiovascular en todas las edades [107] y en los pacientes que han sufrido un evento cardiovascular previo [108, 109]. Estudios recientes han evaluado el comportamiento de la frecuencia cardiaca y su variabilidad en diferentes escenarios, concluyendo que el beneficio en la disminución de la frecuencia cardiaca depende de la patología previa y los factores de riesgo cardiovascular del paciente [110].

También se ha estudiado el sinergismo que ejercen la frecuencia cardiaca y la presión arterial en el desarrollo de las complicaciones de las enfermedades cardiovasculares [111]. Aunque aparentemente parece clara la asociación entre la frecuencia cardiaca y el riesgo cardiovascular [112, 113], no existe unanimidad en la comunidad científica, sobre cuál es el valor de frecuencia cardiaca que pueda tener efectos beneficiosos [18]. Algunos autores no han encontrado asociación entre la frecuencia cardiaca y su variabilidad con el daño vascular, renal y cardiaco en pacientes hipertensos [114, 115]. En consecuencia, la frecuencia cardiaca se ha medido en diferentes situaciones para establecer su valor pronóstico, tales como la frecuencia cardiaca en reposo, la frecuencia cardiaca registrada con un electrocardiograma (ECG), la frecuencia cardiaca media de 24 horas, la frecuencia cardiaca en el sueño o la frecuencia cardiaca después de realizar ejercicio [109, 116].

Algunos autores han encontrado una asociación con las respuestas microinflamatorias [117], mientras que otros consideran que la baja variabilidad de la frecuencia cardiaca implica una mayor mortalidad que la variabilidad

normal [106, 118]. En la optimización de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, el ejercicio moderado ha mostrado representar un papel importante [119].

La contribución de la lesión de órgano renal al riesgo cardiovascular es ampliamente conocida [18]. Resultados recientes consideran a la frecuencia cardiaca como un factor independiente asociado a la prevalencia de microalbuminuria en pacientes hipertensos con factores de riesgo cardiovascular [120]. Además, los valores de proteinuria pueden aumentar en los sujetos con una frecuencia cardiaca elevada, incluso en individuos normotensos [121]. A todo lo anterior habría que sumar el efecto que ejercen ciertos factores de riesgo cardiovascular sobre la frecuencia cardiaca, como son el tabaco, el alcohol y la presión arterial [122].

### **3. Lesión de órgano diana**

La aterosclerosis es la lesión anatomopatológica fundamental subyacente a las enfermedades cardiovasculares. Es una alteración sistémica y progresiva que afecta a arterias de diferentes localizaciones simultáneamente pero con distinto grado de progresión. Sus localizaciones más habituales son las arterias que irrigan el cerebro, el corazón, y las extremidades inferiores. La presencia de afectación vascular en una localización concreta se asocia con un mayor riesgo de desarrollarla en otros lechos vasculares [123].

La historia natural de la aterosclerosis se inicia con una primera fase asintomática, de largo tiempo de duración, seguida por una fase clínica, en ocasiones súbita y mortal, consecuencia de la estenosis vascular o de la trombosis aguda sobre la placa de ateroma. Por consiguiente, la base de su abordaje es la prevención, o al menos el control de su progresión, antes de que aparezcan las graves complicaciones cardiovasculares [123].

Las lesiones orgánicas subclínicas o preclínicas (también denominadas lesiones de órgano diana) son una etapa intermedia del desarrollo continuo de la vasculopatía en su camino hacia la enfermedad cardiovascular. Tienen una gran importancia en la determinación del riesgo cardiovascular global en sujetos con y sin hipertensión arterial. Por estos motivos su búsqueda activa es

fundamental y, su diagnóstico y control precoces contribuyen significativamente a evitar el desarrollo de las lesiones clínicas y de las enfermedades cardiovasculares. Los órganos diana fundamentales son los ojos (la retina), el cerebro, el corazón, los vasos sanguíneos y el riñón. Las Sociedades Europeas de Hipertensión y Cardiología consideran lesiones orgánicas subclínicas a la hipertrofia ventricular izquierda, al engrosamiento de la pared de la carótida o la presencia de placa, a la alteración de la velocidad de la onda del pulso carotídeo-femoral y del índice tobillo/brazo de presión arterial, así como a distintas alteraciones renales evaluadas con la creatinina plasmática, la tasa de filtración glomerular estimada o el cociente albúmina-creatinina [18].

### **3.1. Lesión renal**

La enfermedad renal crónica en los pacientes hipertensos es un factor importante para la predicción de futuros episodios cardiovasculares y de muerte [124, 125]. No se conoce con precisión la frecuencia con la que se presenta, ya que la información disponible sobre su prevalencia varía mucho entre los diferentes estudios, dependiendo de las características de la población de hipertensos estudiada y del método de detección utilizado. Los que se basan en la detección de microalbuminuria estiman dicha prevalencia entre un 5% y un 40%; cuando se utiliza el aumento de la creatinina sérica, entre un 2,5% y un 12% y calculando la tasa de filtrado glomerular (TFG), entre el 12% y el 25% [124, 125].

Actualmente las Sociedades Europeas de Hipertensión y de Cardiología [18] recomiendan realizar una valoración adecuada de la lesión renal en el paciente hipertenso, analizando no sólo el valor de la creatinina sérica, que puede llevar a una infravaloración de la prevalencia de enfermedad renal crónica especialmente en ancianos [126], sino también de la microalbuminuria y la tasa de filtrado glomerular estimada con escalas. La presencia de lesión orgánica renal evaluada tanto con la microalbuminuria [127-129] como con la tasa de filtrado glomerular [130, 131] permite una estimación más aproximada del riesgo de episodios cardiovasculares futuros.

En un artículo publicado por Gómez Marcos y cols. [132], encontraron que la proporción de afectación renal en pacientes hipertensos, siguiendo los criterios recomendados en la guía clínica de la Sociedad Europea de Hipertensión [18], fue del 17,8%. La lesión renal está en relación con la edad del paciente y la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular, sobre todo los agrupados en el concepto de síndrome metabólico, de enfermedad cardiovascular y de lesión orgánica subclínica. La elevación de la creatinina y del índice albúmina/creatinina es más frecuente en varones, sin embargo el porcentaje de hipertensos que presentan una TFG < 60 ml/min es mayor en mujeres.

El deterioro silente de la enfermedad renal, valorado con el aumento de creatinina, el descenso de la tasa de filtrado glomerular o el aumento de la excreción de proteínas en orina aumentan también el riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares [133]. Más aún, la excreción urinaria de albúmina se relaciona de forma independiente con el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular y con la mortalidad en pacientes con hipertensión arterial, tengan o no diabetes mellitus [134].

### **3.1.1. Creatinina sérica**

Se ha relacionado la elevación de la creatinina sérica con el incremento del riesgo cardiovascular en hipertensos [124] y un análisis del Hypertension Optimal Treatment study (HOT) demostró un incremento en el riesgo cardiovascular en hipertensos a partir de 1,3 mg/dl [135]. El estudio HOT [136] demostró un riesgo relativo ajustado de 2,05 para eventos cardiovasculares mayores y de 3,24 para mortalidad de origen cardiovascular con valores de creatinina sérica superiores a 1,5 mg/dl. El deterioro de la función renal está asociado con una aterosclerosis subclínica y una elevación de los valores de creatinina se asocia con la presencia de enfermedad coronaria en las mujeres, pudiéndose considerar como un factor proaterogénico [137].

A pesar de que la creatinina sérica está influenciada por la edad, el sexo, la raza y la masa muscular [138] y de que su concentración comienza a elevarse cuando se ha perdido la mitad de la función renal [139], la capacidad predictiva de la creatinina sérica ha quedado establecida en varios estudios de

intervención como son el Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT) [140], el Systolic Hypertension in Europe (SYST-EUR) [141], el Systolic Hypertension in China (SYST-CHINA) [142] y el Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) [143].

Sin embargo, en el análisis de la lesión renal la cifra de creatinina sérica puede llevar a infravalorar la prevalencia de enfermedad renal crónica, especialmente en ancianos y en pacientes con escasa masa muscular [126]. En el estudio de Peter y cols. [126], la sensibilidad que la creatinina sérica obtuvo para la insuficiencia renal fue del 12,6%, y la especificidad de 99,9%, mientras que para la insuficiencia renal grave la sensibilidad fue de 45,5% y la especificidad de 99,1%.

### **3.1.2. Tasa de filtrado glomerular**

La tasa de filtrado glomerular (TFG) es el mejor índice para valorar la función renal en pacientes hipertensos, pero no es fácil de medir en la práctica clínica. Una disminución de la TFG se precede de alteraciones en la estructura del órgano que pueden ser detectadas por diversos marcadores de daño renal [144]. Por ello, para estimar el filtrado glomerular se han desarrollado varias ecuaciones.

Las más utilizadas son, la de Cockcroft y Gault [130] que sobreestima el filtrado glomerular en los valores bajos y presenta gran dispersión de los datos y, la del estudio Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) [131] que es más precisa para estimar el filtrado glomerular, tanto en su versión clásica (MDRD) como en la versión de MDRD-IDMS (Modification of Diet in Renal Disease-Isotopic Dilution Mass Spectrometry), en función del método analítico utilizado en la determinación de creatinina. Sin embargo, la ecuación de MDRD presenta una serie de limitaciones, derivadas de que el estudio fue desarrollado en personas con enfermedad renal crónica, como son la imprecisión y la subestimación sistemática sobre todo para valores de filtrado glomerular mayores de 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> [145].

Actualmente, el grupo CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) ha publicado una nueva ecuación para estimar el filtrado

glomerular, desarrollada a partir de una población de 8.254 individuos que incluye como variables la creatinina sérica, la edad, el sexo y la raza, con distintas versiones en función de la etnia, el sexo y el valor de la creatinina [146]. Los resultados de esta ecuación, según los autores, son más exactos y precisos que los de la ecuación de elección actual MDRD-IDMS en especial para valores de FG mayores de 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> en un grupo de 3.896 individuos [147]. Esta es la ecuación recomendada actualmente por la Sociedad Española de Nefrología (SEN) y otras ocho sociedades científicas en el documento de consenso sobre enfermedad renal crónica de 2012 [148].

Los principales cambios introducidos para la formulación de la CKD-EPI son el valor de la creatinina, que permite una mejor identificación de las diferencias en la relación entre el valor de creatinina sérica y la tasa de filtrado glomerular y la utilización de la regresión lineal de la edad en lugar de la logarítmica [147].

Esta ecuación es más adecuada para la categorización de la función renal que la fórmula MDRD en individuos sanos de mediana edad [149]. Ambas han mostrado una precisión similar en muestras poblacionales con enfermedad renal crónica avanzada [150] y una pronunciada infraestimación de la tasa de filtrado glomerular en individuos con diabetes mellitus tipo 2 [151].

Existen estudios que demuestran que la estimación de la TFG con la fórmula de la CKD-EPI refleja mejor que la del estudio MDRD la predicción en el riesgo de complicaciones relacionadas con la enfermedad renal (incluyendo las manifestaciones urémicas de la enfermedad renal, insuficiencia renal y enfermedades cardiovasculares), tanto en jóvenes como en ancianos [146, 152, 153]. Otros estudios indican que el filtrado glomerular en hipertensos estimado con la fórmula de la CKD-EPI es 4,37 ml/min/1,73m<sup>2</sup> mayor que si se obtiene con la MDRD y estas diferencias son de 6,55 ml/min/1,73m<sup>2</sup> si la población estudiada es menor de 65 años [154], pero desaparecen en mayores de 65 años.

Levey y cols. [147] propusieron que la ecuación del estudio MDRD debería ser sustituida por la del estudio CKD-EPI en todas las situaciones clínicas, aunque no ha sido universalmente aceptada. Sin embargo, la CKD-EPI todavía no tiene ninguna ventaja observable en la insuficiencia renal en estadios 4 y 5 y

la mayoría de los estudios clínicos y epidemiológicos siguen utilizando la MDRD [150].

No obstante, la tasa de filtrado glomerular calculada con la ecuación de la CKD-EPI ha demostrado ser un factor de riesgo independiente de eventos cardiovasculares en pacientes con síndrome coronario agudo [155]. Por tanto, comparada con la fórmula del estudio MDRD, la de la CKD-EPI obtiene resultados con una menor prevalencia de enfermedad renal crónica y es más precisa para la estratificación de su pronóstico [156].

### **3.1.3. Índice albúmina/creatinina**

La pérdida urinaria de albúmina se categoriza en 3 estadios en función de la cantidad excretada: normoalbuminuria se define como la pérdida de albúmina de 0-30 mg/24 horas, microalbuminuria si es de 30-300 mg/24 horas y macroalbuminuria o proteinuria si es mayor o igual a 300 mg/24 horas [157]. La lesión subclínica de órgano diana renal en la Guía Europea de hipertensión se considera cuando el cociente albúmina/creatinina es mayor o igual a 22 mg/g en varones y a 31 mg/g en mujeres o cuando la determinación de la microalbuminuria presenta valores de 30 a 300 mg/24 horas [18]. La Asociación Americana de la Diabetes (ADA) [158] y la Fundación nacional del riñón [159] definen la microalbuminuria como el cociente albúmina/creatinina entre 30 y 300 µg/mg tanto en hombres como en mujeres.

La microalbuminuria es un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular y mortalidad por cualquier causa en hombres y mujeres diabéticos o no. También está asociado a la aparición de nefropatía en diabéticos mientras que la proteinuria manifiesta indica una lesión establecida del parénquima renal [18]. Otros estudios han demostrado que los niveles elevados de albuminuria se asocian con la diabetes, hipertensión y tabaquismo [160]. Por todo ello, el cociente albúmina/creatinina es una herramienta importante en el screening para identificar pacientes con riesgo cardiovascular elevado así como la progresión de la enfermedad renal [161]. Asimismo, la reducción con el tratamiento farmacológico se asocia a una mejoría en la de lesión renal [162-164].

La presencia de elevadas concentraciones de proteínas o albúmina en orina ha demostrado implicar un riesgo mayor en la progresión de la enfermedad renal [165-167] y una mayor morbilidad cardiovascular [168]. Este riesgo se muestra lineal y continuo, incluso para concentraciones dentro del rango de referencia [169]. Además, la macroalbuminuria puede estar presente en los pacientes con enfermedad renal conocida y diabetes, pero también en sujetos aparentemente sanos, como se demostró en el estudio de Hillege y cols. [160], en el que se detectaron cifras elevadas de albuminuria en el 7,2% de la población general. Otros estudios han obtenido resultados en los que el índice albúmina/creatinina fue menor en sujetos con síndrome metabólico que en sujetos diabéticos [170].

El aumento de riesgo cardiovascular que supone la lesión renal, se demuestra también en el aumento del valor del cociente albúmina/creatinina que aparece en los pacientes con patrón circadiano de la presión arterial *riser* y su disminución en aquellos cuyo patrón es *extreme dipper* [88].

### **3.2. Lesión cardiaca**

La hipertrofia ventricular izquierda es la lesión de órgano diana más frecuente en los pacientes con hipertensión arterial. Su aparición origina un aumento del riesgo cardiovascular de cinco a diez veces [171]. La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) es un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, de enfermedad coronaria, de insuficiencia cardiaca y de muerte [172]. Regresa con un control adecuado de la presión arterial con fármacos antihipertensivos disminuyendo a la vez el riesgo cardiovascular [173]. El ecocardiograma es la técnica de referencia para el diagnóstico de la HVI, pero la falta de disponibilidad limita su utilidad [18].

#### **3.2.1. Hipertrofia ventricular izquierda valorada con criterios electrocardiográficos**

El electrocardiograma (ECG) continúa siendo la técnica más utilizada para la detección de hipertrofia ventricular izquierda en pacientes hipertensos, a pesar

de su baja sensibilidad [174, 175]. Dado que los criterios electrocardiográficos identifican a pacientes con perfiles diferentes [176], la sensibilidad puede mejorar usando criterios combinados y automatizando la lectura del electrocardiograma [177-179]. Por ello las guías americanas recomiendan el uso de múltiples criterios electrocardiográficos en la práctica clínica para detectar la hipertrofia del ventrículo izquierdo [180].

La prevalencia de la hipertrofia ventricular izquierda valorada con el ECG se ha considerado tradicionalmente baja, con valores de entre el 3 y el 5% en la población general, aumentando si utilizamos criterios combinados. Así, el estudio HERMEX [175] analizó una muestra de 2.564 pacientes de la población general, utilizando la combinación de 17 criterios y encontrando una prevalencia de HVI del 36,2%. La prevalencia de HVI en población hipertensa aumenta llegando hasta el 11% según las series [181-183]. Sin embargo, algunos estudios documentan una prevalencia mayor, llegando hasta el 17,6% [181]. La prevalencia de HVI utilizando sólo criterios de voltaje oscila entre 7,2% y 24,6% [176, 177, 184], utilizando criterios de duración voltaje aumenta entre 23,6% y 27,3% [176] y asociando varios criterios al 31% [185]. La muestra seleccionada y los criterios electrocardiográficos elegidos, en los diferentes estudios, podrían explicar estas diferencias tan marcadas.

La hipertensión arterial es un desencadenante fundamental en la secuencia de acontecimientos biológicos que conducen al desarrollo de la hipertrofia ventricular izquierda. El índice de masa ventricular izquierda se correlaciona con el promedio de presión arterial de 24 horas [186]. La evaluación de la hipertrofia del ventrículo izquierdo medida con el índice de Sokolow-Lyons ( $SV1 + RV5-V6 >38$  mm) o con el producto de la duración del QRS por su voltaje (PDV de Cornell  $>2440$  mm x ms) se asocia de forma independiente a episodios cardiovasculares [18]. Recientes estudios prospectivos [187] han asociado el voltaje de la onda R en aVL con la masa ventricular izquierda y su capacidad para predecir la incidencia de eventos cardiovasculares, incluso cuando la hipertensión arterial no se acompaña de hipertrofia del ventrículo izquierdo en el ECG (aumento del riesgo en un 9% por cada 0,1 mV que crece la onda R).

La asociación con la mortalidad y el porcentaje de riesgo atribuible poblacional de la hipertrofia ventricular izquierda mejora si se calcula con la fórmula de Novacode [188], que estima la masa ventricular izquierda marcando umbrales por encima de los cuales la mortalidad se incrementa de manera exponencial. En un estudio prospectivo que incluyó a 7.495 americanos adultos, el índice de masa ventricular izquierda estimado se relacionó con la mortalidad a 10 años [189], manteniéndose la significación tras ajustar por edad, presión arterial sistólica, tabaco, colesterol y diabetes.

La hipertrofia ventricular izquierda evaluada con el criterio electrocardiográfico de Romhilt-Estes score se ha relacionado con la velocidad de onda de pulso (VOP) [190], y esta asociación permanece tras ajustarlo por edad, sexo y presión arterial sistólica. Sin embargo, la relación encontrada entre el Augmentation index (Aix) y el PDV de Cornell esta mediada por la edad y la toma de fármacos antihipertensivos [191].

### **3.2.2. Hipertrofia ventricular izquierda valorada con criterios ecocardiográficos**

El índice de masa ventricular izquierda (IMVI), estimado con ecografía, es más sensible que el electrocardiograma para diagnosticar la hipertrofia ventricular izquierda [18].

El IMVI se relaciona con el grosor íntima media (GIM) carotídeo medio promedio [192], pero esta asociación se atenúa al ajustarla por edad, sexo y otros factores de riesgo cardiovascular. Varios trabajos han analizado la relación existente entre la hipertrofia del ventrículo izquierdo y el índice de rigidez arterial ambulatorio (AASI), pero la asociación desaparece al ajustarla por la edad, tanto al utilizar criterios electrocardiográficos [193, 194] como al valorar la hipertrofia con criterios ecográficos [195, 196]. También sirve para predecir el riesgo cardiovascular [197], pero no está exenta de limitaciones técnicas (variabilidad interobservadores, baja calidad de imagen en individuos obesos y en individuos con una enfermedad pulmonar obstructiva, etc.). Es una técnica útil y precisa en la estratificación del riesgo cardiovascular [198]. Se recomienda la ecocardiografía cuando se considere útil una detección más

sensible de la hipertrofia ventricular izquierda. Los patrones geométricos pueden definirse ecocardiográficamente, y la hipertrofia concéntrica es la que comporta peor pronóstico. La función diastólica puede evaluarse mediante Doppler transmitral [18]. Aunque la relación entre el índice de masa ventricular izquierda y el riesgo cardiovascular es continua, se utilizan ampliamente umbrales de  $125 \text{ g/m}^2$  en los varones y  $110 \text{ g/m}^2$  en las mujeres para las estimaciones conservadoras de la hipertrofia ventricular izquierda [18].

### **3.3. Estructura y función vascular**

El envejecimiento se asocia con un incremento de la rigidez arterial. La pérdida de elasticidad arterial o rigidez arterial se ha asociado a aumentos de morbimortalidad cardiovascular. El patrón oro aceptado actualmente para evaluar la rigidez arterial es la velocidad de la onda del pulso carotídeo femoral [95] y se ha relacionado con aumento de morbi-mortalidad tanto en sujetos con patología cardiovascular como en sujetos sanos [199, 200].

La presencia de lesión vascular eleva el riesgo total de bajo o moderado a niveles superiores [18].

La estructura vascular se puede evaluar mediante diversos parámetros como son, el grosor íntima media carotídeo y el índice tobillo brazo. La función vascular se puede evaluar mediante diversos parámetros como son la velocidad de onda de pulso, la presión de pulso, el índice de rigidez arterial ambulatorio y los índices de aumento central y periférico.

#### **3.3.1. Índice tobillo brazo**

El índice tobillo-brazo (ITB) es una medida muy utilizada en la valoración de la aterosclerosis de las extremidades inferiores por sus características no invasivas, su sencillez y su relativamente bajo coste. Un índice tobillo-brazo disminuido ( $< 0,9$ ), indica enfermedad arterial periférica y, por lo general, aterosclerosis avanzada [18]. Cuando se ha comparado con la escala de riesgo cardiovascular de Framingham, el ITB ha aportado información independiente de riesgo y, cuando se ha combinado con ella, un ITB bajo ( $\leq 0,9$ ) duplica el

riesgo de mortalidad total, mortalidad cardiovascular y eventos coronarios mayores en todas las categorías de riesgo de Framingham [201, 202].

El estudio de las extremidades inferiores valorado mediante el cálculo del índice tobillo/brazo, guarda una buena relación con el desarrollo de complicaciones coronarias, con la incidencia de ictus y con la mortalidad cardiovascular o por cualquier causa [203, 204].

La prevalencia de enfermedad arterial periférica oscila entre el 4% y el 20%, según las series y la población estudiada [205, 206].

### **3.3.2. Grosor íntima media de la arteria carótida**

La evaluación de la afectación vascular medida ecográficamente valorando el grosor íntima media carotídeo (GIM) permite evaluar la estructura vascular y detectar lesiones subclínicas de órganos diana de forma precoz. El aumento del grosor íntima media de carótida supone un pronóstico adverso añadido a la elevación de la presión arterial (PA) [207].

El grosor íntima media carotídeo se relaciona con factores de riesgo y enfermedades cardiovasculares y su medición ecográfica permite detectar engrosamiento en las fases iniciales de la aterosclerosis [18]. Varios estudios prospectivos han demostrado que el grosor íntima media de carótida predice los eventos cardiovasculares independientemente de la presión arterial (ambulatoria y clínica) ocurriendo tanto en los valores de GIM en la bifurcación carotídea como en la carótida común [208].

La evaluación del grosor íntima media de carótida permite detectar engrosamiento en las fases iniciales de la aterosclerosis y es un factor de riesgo independiente en la incidencia de enfermedad cardíaca coronaria y accidente cerebrovascular [209-212]. Por cada 0,1 mm que aumenta el grosor íntima media carotídeo, el riesgo de cardiopatía isquémica aumenta un 15% y el de enfermedad cerebrovascular un 18% [208]. Un GIM aumentado y/o la detección de placas de ateroma incrementa el riesgo relativo de complicaciones clínicas de la arteriosclerosis hasta 4 veces en los individuos sin esta lesión [211, 213-215]. El GIM en diabéticos tipo 2 es 0,13 mm mayor

que en controles. Esto supone un aumento de 10 años en edad, asociándose al 40% más de riesgo cardiovascular [216]. Los hipertensos, incluso en estados de prehipertensión, también tienen mayor grosor íntima media carotídeo que los controles [217].

Los factores determinantes del grosor íntima media carotídeo son la edad, el sexo, la presión arterial sistólica, la diabetes mellitus y el nivel de colesterol sérico [218]. En un trabajo publicado recientemente con población española que incluyó a 3.161 sujetos, la media del grosor íntima media de la carótida común fue mayor en los varones que en las mujeres (0,71 frente a 0,67 mm). Los principales factores asociados a esta medida fueron la edad en los dos sexos, el tabaquismo en los varones, el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad en las mujeres y la presión de pulso en ambos sexos [219].

Los valores normales del GIM se han definido en base a su distribución en la población general y se clasifican de acuerdo a la edad y sexo [220]. El consenso de Mannheim [221] define el grosor íntima media carotídeo como una estructura con una doble línea visualizada en la ecografía en ambas paredes de la carótida común en un corte longitudinal. Estas líneas corresponden a los límites de dos estructuras anatómicas, la luz arterial con la íntima y la media con la adventicia. La presencia de placa existe si hay una invasión de la luz arterial de, al menos, 0,5 mm o del 50% del grosor de la pared adyacente de la carótida medida, o bien se visualiza un grosor de la pared mayor de 1,5 mm [18].

Dos revisiones recientes han publicado datos que sugieren que el rango normal del grosor íntima media en la carótida común en adultos sanos de mediana edad se encuentra entre 0,6 y 0,7 mm [222]. La definición del límite superior de la normalidad es arbitraria, pero con frecuencia se fija en el percentil 75 de la distribución del grosor íntima media de la carótida para la determinación del aumento de riesgo relativo enfermedad cardiovascular [220].

### **3.3.3. Velocidad de onda de pulso**

La determinación de la velocidad de onda de pulso carotídeo-femoral es un método sencillo considerado el “gold standard” en el diagnóstico de la rigidez

arterial [18, 95]. Es el método no invasivo más simple y reproducible para su cálculo [95].

La valoración de la rigidez arterial con la velocidad de onda de pulso depende de la geometría de la arteria (espesor y radio), de las propiedades elásticas de la pared arterial y de la densidad de la sangre [223].

La velocidad de onda de pulso aumenta con la edad y la presión arterial. Las sociedades europeas de hipertensión y cardiología, en su guía de 2007 para el manejo de la hipertensión arterial, agregan la velocidad de onda de pulso a la relación de factores que influyen en el pronóstico del riesgo cardiovascular, como indicador temprano de rigidez arterial [18].

El riesgo cardiovascular se duplica cuando la velocidad de onda de pulso está elevada ( $> 12$  m/seg) y por cada incremento en la velocidad de onda de pulso en 1 m/s o 1 desviación estándar, aumenta en un 10% o 40% respectivamente [224]. Una generalización en su uso, unido a la determinación de otros índices de rigidez arterial, podría complementar la precisión en la valoración de la lesión vascular.

#### **3.3.4. Presión de pulso**

La presión de pulso depende de la fracción de eyección ventricular, de la rigidez arterial y del tiempo de transmisión de la onda refleja desde las arteriolas hasta el corazón a través del árbol arterial [225]. Es un factor de riesgo cardiovascular independiente [226, 227] y posee un valor predictivo de episodios cardiovasculares que puede variar en función de las características de los individuos [18].

Se ha demostrado que este valor es más potente en hipertensos de mediana edad o ancianos con factores de riesgo asociados [228, 229] y es considerada un parámetro de rigidez arterial [227]. Cuando la presión arterial sistólica se eleva, se incrementa la postcarga mientras que cuando disminuye la presión arterial diastólica se reduce el flujo coronario. Ambos fenómenos ofrecen una explicación fisiopatológica al valor pronóstico de la presión de pulso [227, 230]. Su valor es independiente de la presión arterial media [231].

La presión de pulso tiene una correlación positiva con el grosor carotídeo y con el producto duración-voltaje de Cornell [88]. También la presión de pulso, obtenida con la MAPA, se asocia a la progresión de la albuminuria mejor que cuando se obtiene con la AMPA o presión arterial clínica, en ancianos diabéticos [232]. Además, en el estudio de Framingham, el riesgo de padecer insuficiencia cardíaca en hombres se determinó mejor con la presión de pulso que con la presión arterial sistólica, especialmente en los mayores de 65 años, pero no en mujeres [233].

La edad es el principal factor que conlleva a la rigidez arterial, alterando la transmisión de la onda de pulso refleja y también la presión de pulso. Sin embargo, en estos cambios edad-dependientes, hay una marcada variabilidad de unas poblaciones a otras [234, 235]. Esta variabilidad está influenciada en gran parte por la coexistencia de otros factores de riesgo y enfermedades cardiovasculares [235].

La amplificación de la presión de pulso es el fenómeno por el cual la presión de pulso medida en las arterias periféricas se incrementa al llegar a la aorta [225] y se ha comprobado que se relaciona con la mortalidad cardiovascular coronaria, sin afectarse la cerebral [236].

### **3.3.5. Índice de rigidez arterial ambulatorio**

El índice de rigidez arterial ambulatorio (AASI) es un estimador de la rigidez arterial que ha demostrado superioridad respecto a otros clásicos en este campo, como la presión de pulso [237]. Se define como 1 menos la pendiente de la recta de regresión de la presión arterial diastólica sobre la presión arterial sistólica obtenida en la monitorización de la presión arterial de 24 horas [238]. Sus diferencias estriban en que el AASI mide la relación dinámica que se establece entre la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica a lo largo de las 24 horas del día [239]. Ha demostrado ser útil en la predicción de la morbilidad y mortalidad de origen cardiovascular [237, 240, 241], especialmente en lo referente al ictus [242-244] y superando incluso a la velocidad de la onda de pulso en este contexto [245].

Se ha hecho patente la relación existente entre la lesión de órgano diana y el AASI [193], que es aún más estrecha en aquellos pacientes hipertensos que no toman medicación y se controlan con modificación de los estilos de vida. En estos pacientes el aumento en el valor del AASI se asocia a lesión de órgano diana vascular medido con el grosor íntima media carotídeo y con el índice tobillo brazo [193].

A pesar de la discusión que ha existido sobre los mecanismos fisiopatológicos por los que el AASI interviene en la patología cardiovascular, un metaanálisis reciente [246] considera su utilidad en la clínica, ya que posee capacidad predictiva sobre la morbi-mortalidad de origen cardiovascular, especialmente sobre el ictus, independientemente de la presencia de otros factores de riesgo [246].

Este parámetro está influenciado por los factores predictivos de rigidez arterial, como la edad y la presión arterial sistólica, pero también por factores que intervienen en el acoplamiento ventrículo-arterial, como son la frecuencia cardiaca, la variabilidad de la presión arterial y parámetros derivados de la MAPA, como el ratio noche/día de la presión arterial sistólica [195]. Su reproducibilidad es moderada y presenta asociación a índices de lesión arterial y lesiones de órganos diana [193].

Todavía hay algunas cuestiones con respecto al AASI que no están aclaradas, como son el grado de asociación con la lesión vascular y de otros órganos diana, su independencia como valor pronóstico cardiovascular y su comportamiento ante el tratamiento con fármacos antihipertensivos [246, 247].

Recientemente, a través de un modelo informático, se ha identificado a la resistencia vascular y la frecuencia cardiaca como los principales determinantes del AASI. Es por ello que algunos autores postulan que, al actuar como posibles factores de confusión, podrían limitar la capacidad del AASI en la estimación de la rigidez arterial [248, 249].

Los efectos de los fármacos antihipertensivos sobre el AASI no están claros. Mientras que un trabajo mantiene que el efecto sobre el AASI no es igual con cada familia de fármacos antihipertensivos [250], otro defiende lo contrario [251].

Un metaanálisis [246] concluye que la evidencia disponible sugiere que el AASI, obtenido mediante monitorización ambulatoria de la presión arterial, predice futuros eventos cardiovasculares, accidentes cerebro-vasculares hemorrágicos y en particular se asocia con índices de la función arterial. Los mecanismos fisiopatológicos no están claros y es necesario investigar la utilidad de AASI como diana terapéutica en la práctica clínica.

### **3.3.6. Índice de aumento central y periférico**

La onda de presión arterial central se compone de una onda propulsiva en el árbol arterial generada por la eyección ventricular izquierda y más tarde una onda refleja desde la periferia [252]. Cuando la rigidez arterial central y periférica aumentan, la velocidad de transmisión de las ondas directa y refleja también lo hacen. Esto implica que ésta última llegará antes a la aorta, produciendo un incremento en la presión sistólica más tardía [253].

El Índice de aumento central (CAIx) se describe como un aumento en la presión arterial sistólica central como consecuencia de la onda de presión refleja desde los vasos periféricos [254].

El CAIx se ha asociado a un aumento en la incidencia de enfermedad cardiovascular, morbilidad y mortalidad tanto en pacientes con riesgo cardiovascular aumentado [18, 253] como en sujetos sanos [255]. Además, ha demostrado un valor predictivo en pacientes con enfermedad renal terminal, en hipertensos y en aquellos con enfermedad coronaria [95]. El CAIx presenta una correlación inversa con la frecuencia cardíaca (FC) [255, 256], llegando a disminuir hasta un 5% por cada incremento en 10 latidos por minuto [199, 254, 255].

El índice de aumento periférico (PAIx), se obtiene de la morfología de la onda de la arteria radial y resulta de la amplificación periférica que se produce como consecuencia de la propagación de la presión del pulso y de la onda refleja en las extremidades superiores. Es un parámetro que también se utiliza para realizar una valoración del envejecimiento arterial [257].





# **OBJETIVOS**



1. Evaluar la relación existente entre el índice de rigidez arterial ambulatorio y la presencia de lesión de órgano diana renal, cardíaca y vascular, estimadas con diferentes métodos de medida, en pacientes hipertensos con y sin tratamiento farmacológico antihipertensivo.
2. Analizar la relación entre la frecuencia cardíaca clínica y ambulatoria y su variabilidad con la estructura y función vascular, evaluada con el grosor íntima media carotídeo, la velocidad de la onda de pulso, los índices de aumento central y periférico y el índice de rigidez arterial ambulatorio en pacientes hipertensos.
3. Evaluar la asociación entre la frecuencia cardíaca clínica y ambulatoria y su variabilidad con los parámetros que evalúan la presencia de lesiones de órganos diana vascular, renal y cardíaca.
4. Examinar la relación que existe entre la variabilidad de la presión arterial de 24 horas, en el periodo de sueño y el de vigilia, estimada mediante la desviación estándar y el coeficiente de variación con la estructura y función vascular evaluada con el índice de rigidez arterial ambulatorio, velocidad de la onda del pulso, grosor íntima media de carótida y índice de aumento central.





# **METODOLOGÍA**



## **1. Diseño**

El estudio realizado es de tipo observacional, descriptivo y transversal.

## **2. Ámbito de estudio**

Esta investigación se ha desarrollado en dos centros de salud urbanos de la ciudad de Salamanca. Son centros docentes de pregrado y postgrado, colaborando en la formación de alumnos de la Facultad de Medicina y de la Escuela de Enfermería, así como a Médicos internos Residentes en Medicina Familiar y Comunitaria y Pediatría y Enfermeros residentes de Enfermería Comunitaria. La investigación se ha llevado a cabo en la Unidad de Investigación de La Alamedilla de Salamanca.

## **3. Sujetos de estudio**

### **3.1. Generalidades**

El estudio está realizado en pacientes con edades comprendidas entre los 30 y los 80 años, seleccionados por muestreo consecutivo de los pacientes hipertensos derivados a la Unidad de Investigación desde enero de 2.006 hasta junio de 2.010. En estos pacientes se ha realizado una valoración de la lesión de órgano diana y estimado el riesgo cardiovascular con diferentes escalas en el desarrollo de los estudios LOD-Risk [88] y Vaso-Risk [258]. La muestra procede de una población de 46.000 habitantes de los cuales, en el intervalo de edad considerado, 6.950 son varones y 9.339 son mujeres en uno de los centros y 9.827 son varones y 11.472 son mujeres en el otro.

### **3.2. Criterios de inclusión de sujetos**

- Pacientes de edad comprendida entre los 30 y los 80 años.
- Pacientes diagnosticados de hipertensión arterial. Se considera hipertenso a los sujetos con diagnóstico previo de hipertensión, que estén en tratamiento antihipertensivo en la actualidad o que tengan una presión

arterial sistólica  $\geq 140$  mm Hg o una presión arterial diastólica  $\geq 90$  mmHg [18].

- Pacientes que firmaron el consentimiento informado.

### **3.3. Criterios de exclusión de sujetos**

- Pacientes con circunferencia de brazo mayor de 42 cm.
- Pacientes con fibrilación auricular u otras arritmias que pudieran interferir con el registro de la presión arterial mediante tensiómetros digitales.
- Pacientes que no acepten la inclusión en el estudio o no quieran firmar el consentimiento informado.
- Pacientes con problemas de salud mental que les impida seguir de forma satisfactoria las instrucciones de medición de la presión arterial.
- Pacientes con expectativa de vida menor de 12 meses.

### **3.4. Tamaño de la muestra**

La estimación del tamaño de la muestra se ha realizado de forma individualizada para cada artículo, dependiendo del objetivo principal de cada uno. Dado que las variables principales analizadas en cada objetivo no son las mismas y el tipo de variables tampoco, las asunciones en las que se basa el tamaño de la muestra para estimar el riesgo alfa y beta es diferente en cada uno de ellos. Por esta razón no se desarrolla este aspecto en la metodología global, sino en cada uno de los artículos publicados.

## **4. Fuentes de información, variables, técnicas y criterios de evaluación**

### **4.1. Fuentes de información**

La información sobre los antecedentes patológicos se ha obtenido de la anamnesis realizada a cada paciente y de los registros clínicos previos, tanto historias clínicas en papel como electrónicas.

Además se han realizado varias consultas programadas con cada paciente en las que se ha realizado anamnesis, exploración física y exploraciones complementarias (Anexo II).

### **4.2. Variables, técnicas y criterios de evaluación**

#### **4.2.1. Presión arterial**

##### **4.2.1.1. Medida de la presión arterial clínica y frecuencia cardiaca**

Para cada sujeto de estudio una enfermera midió la presión arterial clínica y la frecuencia cardiaca, realizando 3 tomas de presión arterial sistólica, diastólica y de frecuencia cardiaca con al menos un minuto de separación entre ambas, obteniendo la media de las dos últimas medidas como cifras de referencia de la presión arterial clínica. Se utilizó un tensiómetro modelo *OMRON M7®* (*Omron Health Care, Kyoto, Japan*) validado según el protocolo de la Sociedad Europea de Hipertensión [259]. Se siguieron las recomendaciones de la Sociedad Europea de Hipertensión para realizar una correcta medición [51]. La presión de pulso se estimó con los valores medios de las medidas de la segunda y tercera tomas.

##### **4.2.1.2. Automedida de la presión arterial y frecuencia cardiaca**

Se utilizó un tensiómetro modelo *OMRON M7®* validado según el protocolo de la Sociedad Europea de Hipertensión [259]. Se obtuvieron dos lecturas de presión arterial (PA) sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca (FC) de cada paciente con un intervalo mínimo entre ambas de un minuto, realizando tres

automedidas por la mañana antes de tomar la medicación (entre la 6 y las 9 horas) y tres por la tarde (entre las 18 y las 21 horas), durante siete días. Se rechazaron las medidas del primer día y la primera medida de cada toma, siguiendo las directrices para el uso de AMPA aportadas por la Primera Conferencia Internacional de Consenso [260].

Un investigador instruyó a cada paciente en el uso de la AMPA, utilizando las recomendaciones publicadas por el grupo de trabajo de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SemFYC) [261]. Además a todos los pacientes se les entregaron instrucciones por escrito y una hoja de autorregistro de la presión arterial y de la frecuencia cardiaca. Para asegurar una correcta comprensión de la técnica, cada paciente realizó al menos dos automediciones de forma correcta en presencia del investigador.

#### **4.2.1.3. Monitorización ambulatoria de la presión arterial**

Se efectuó durante un día de actividad normal, con un manguito adecuado para el tamaño del brazo del paciente. Para la realización se empleó un sistema de control modelo *Space-Labs 90207 (Spacelabs Health care, Issaquah, Washington, USA)* que había sido previamente validado [262, 263] y un equipo informático para la gestión de la información y manejo del *software* necesario. La validación se realizó siguiendo el protocolo para la evaluación de los mecanismos de medida de presión arterial de la *British Hypertension Society* [264]. Se consideraron registros válidos aquellos en los que el porcentaje de lecturas válidas fue  $\geq 80\%$  del total y no hubo ninguna hora sin lectura. Además se requirió un mínimo de 14 medidas durante el periodo de actividad y un mínimo de 7 durante el periodo de descanso. El monitor se programó para que obtuviera medidas de presión arterial cada 20 minutos durante el periodo de actividad y cada 30 minutos durante el periodo de descanso. Se computaron los estimadores medios y de dispersión de la presión arterial sistólica y diastólica durante los periodos de 24 horas, de actividad y de descanso, definidos ambos en función del horario referido por el paciente.

La media de la frecuencia cardiaca se obtuvo simultáneamente y con la misma metodología utilizada para valorar la presión arterial clínica, la presión

arterial en su domicilio y la presión arterial mediante la monitorización durante 24 horas.

#### **4.2.1.4. Medida de la variabilidad de la presión arterial y frecuencia cardiaca**

La variabilidad de la presión arterial y la frecuencia cardiaca se evaluó utilizando la desviación estándar y el coeficiente de variación, evaluando la presión arterial sistólica, la presión arterial diastólica y la frecuencia cardiaca de cada paciente. Se evaluaron las medidas de 24 horas, del periodo de actividad y del periodo de descanso. Estos periodos fueron recogidos con la información proporcionada por cada paciente, que completó un formulario especificando tiempo de descanso y el tiempo de actividad. El monitor Spacelab fue programado para analizar las variables registradas de acuerdo al período real de actividad y descanso.

Para calcular el promedio ponderado de la desviación estándar (DE) de 24 horas (DEdn), se utilizó la siguiente fórmula:  $DEdn = [(DE\_PA \text{ en actividad} \times n^\circ \text{ horas de actividad}) + (DE\_PA \text{ en reposo} \times n^\circ \text{ horas en reposo})] / \text{número total de horas (número de horas de actividad} + \text{número de horas de reposo)}$ . Este método elimina la influencia de la diferencia entre la PA de la noche y el día y estima mejor la variabilidad de la misma [46, 97]. Para calcular el promedio ponderado del coeficiente de variación (CV) de las 24 horas (CVdn), se aplicó la siguiente fórmula  $CVdn = DEdn \times 100 / \text{media PAdn}$ . Se utilizó el mismo método para estimar el promedio ponderado de frecuencia cardiaca (FCdn).

#### **4.2.1.5. Patrón circadiano de la presión arterial**

Los patrones circadianos de la presión arterial se han clasificado según los criterios utilizados en el Registro Nacional de MAPA de la SEH-LELHA [57], basados en el porcentaje de descenso de los valores medios de la presión arterial sistólica durante el período de descanso respecto a los valores medios del periodo de actividad (tabla 2). Asimismo se han medido los porcentajes de

descenso de la presión arterial diastólica. También se ha utilizado la *ratio* noche/día de presión arterial sistólica, basada en el estudio de Fagard [98].

**Tabla 2. Patrones circadianos de la presión arterial sistólica según el porcentaje de descenso nocturno.**

<b>Patrón</b>	<b>Porcentaje de descenso</b>
<b>Elevador (<i>riser</i>)</b>	Elevación
<b>No reductor (<i>No dipper</i>)</b>	0 -10 %
<b>Reductor (<i>dipper</i>)</b>	10-20 %
<b>Reductor extremo (<i>dipper extremo</i>)</b>	> 20 %

#### **4.2.1.6. Índice de rigidez arterial ambulatorio**

El Índice de rigidez arterial ambulatorio (AASI), definido como 1 menos la pendiente de la recta de regresión de las presiones arteriales diastólicas y sistólicas de cada paciente, obtenidas de los registros de las 24 horas [240], cuyos valores varían entre 0-1 en función del endurecimiento arterial [237, 239].

#### **4.2.2. Otros factores de riesgo cardiovascular**

Mediante la anamnesis hemos obtenido los datos referentes a la edad, sexo y tabaquismo. También hemos registrado los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura y a los antecedentes personales de hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipercolesterolemia y enfermedad cardiovascular, incluyendo enfermedad cerebrovascular, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, arteriopatía periférica y nefropatía.

Mediante la exploración física se recogieron las variables antropométricas:

– Peso: media de dos determinaciones realizadas con balanza *Seca-770* homologada y de fácil calibración (precisión  $\pm 0,1$  kg), con el sujeto descalzo y en ropa ligera.

- Talla: media de dos determinaciones con tallímetro de pared *Seca-222*, con el sujeto descalzo en bipedestación y haciendo coincidir su línea media sagital con la línea media del tallímetro.
- Índice de masa corporal: calculado como peso en kg/talla en m<sup>2</sup>.
- Perímetro de cintura: media de dos mediciones con una cinta métrica flexible, milimetrada, con el sujeto en bipedestación, sin ropa y relajado. Se rodea la cintura con la cinta métrica por encima del borde superior de las crestas ilíacas, de manera paralela al suelo, asegurando que esté ajustada pero sin comprimir la piel. La lectura se realiza al final de una espiración normal, siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad [265].

Las determinaciones analíticas de perfil lipídico, glucemia, hemoglobina glicosilada (HbA1c), creatinina e índice albúmina-creatinina se realizaron tras extracción de sangre por punción de la vena cubital en condiciones estandarizadas, entre las 8:00 y las 9:00 horas, tras al menos 12 horas de ayuno. Las muestras fueron analizadas en el laboratorio de referencia (Hospital Clínico Universitario de Salamanca).

#### **4.2.3. Lesión de órgano diana**

Se han utilizado los criterios de la Guía para el Manejo de la Hipertensión de 2007 de las Sociedades Europeas de Hipertensión y Cardiología [18] (tabla 3).

##### **4.2.3.1. Lesión de órgano diana vascular**

###### **4.2.3.1.1. Grosor íntima-media carotídeo**

Mediante un ecógrafo digital *Sonosite Micromax* (*Sonosite Inc., Bothell, Washington, USA*) con un transductor lineal de alta resolución multifrecuencia de 5-10 MHz, dos investigadores, sin conocer ningún otro dato clínico del paciente y entrenados para la realización de esta técnica antes de iniciar el estudio, valoraron el grosor íntima-media según las indicaciones del consenso de Mannheim [221]. Se utilizó el *software Sonocal* que realiza mediciones automáticas del grosor íntima-media para optimizar la reproducibilidad. La

fiabilidad de las medidas fue evaluada antes de comenzar el estudio, utilizando el coeficiente de correlación intraclase, que mostró valores de 0,97 (IC 95%: 0,94 a 0,99) para el acuerdo intraobservador en mediciones repetidas en 20 sujetos, y 0,90 (IC 95%: 0,74 a 0,96) para el acuerdo interobservador. A su vez, siguiendo el análisis de Bland-Altman, el límite de un acuerdo interobservador fue de 0,02 (IC 95%:-0,05 a 0,10) y el límite de un acuerdo intraobservador fue de 0,01 (IC95 %:-0,03 a 0,06).

**Tabla 3. Criterios de lesión orgánica subclínica de las SEH/SEC [18]**

---

**Cardiaca:**

Hipertrofia ventricular izquierda electrocardiográfica (Sokolow-Lyon > 38 mm; PDV-Cornell > 2.440 mm/ms)

Hipertrofia ventricular izquierda ecocardiográfica (IMVI: varones,  $\geq 125$  g/m<sup>2</sup>; mujeres,  $\geq 110$  g/m<sup>2</sup>)

**Vascular:**

Engrosamiento de pared carotídea (GIM > 0,9 mm) o placa

Velocidad de onda de pulso carotídeo-femoral > 12 m/s

Índice de PA tobillo/brazo < 0,9

**Renal:**

Ligero aumento de creatinina plasmática:

Varones, 115-133  $\mu$ mol/l (1,3-1,5 mg/dl); Mujeres, 107-124  $\mu$ mol/l (1,2-1,4 mg/dl)

Filtración glomerular estimada baja (< 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o aclaramiento de creatinina bajo (< 60 ml/min)

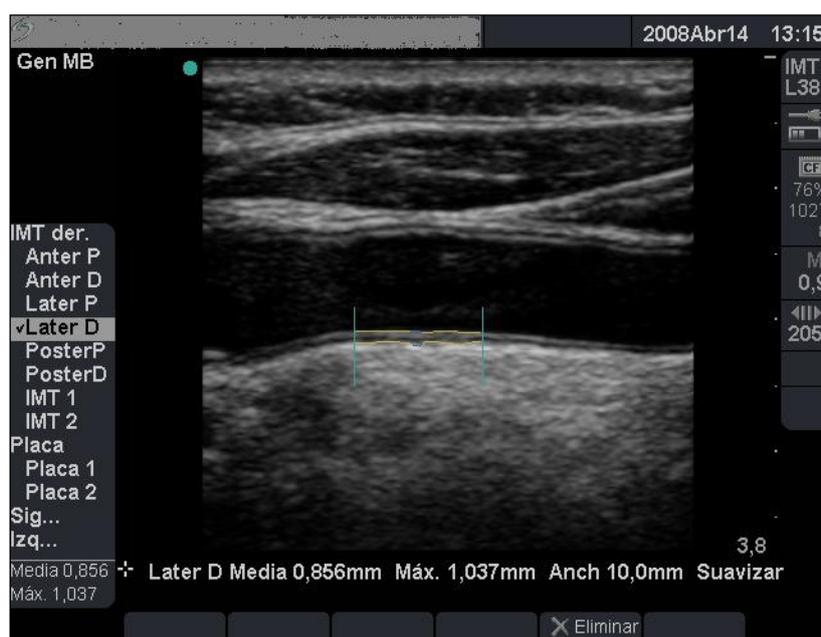
Microalbuminuria 30-300 mg/24 horas o cociente albúmina-creatinina:  $\geq 22$  (varones) o  $\geq 31$  (mujeres) mg/g de creatinina

---

IMVI: índice de masa ventricular izquierda; GIM: Grosor íntima media de carótida; PA: Presión arterial; PDV: Producto duración Voltaje.

Se realizó con el paciente en decúbito supino con extensión y ligera rotación cefálica contralateral a la carótida a medir, realizando una ecografía longitudinal en modo B. Cada imagen fue congelada en telediástole, sincronizados con los picos de la onda R del electrocardiograma para evitar que la deformidad causada por el pulso en la pared carotídea fuera un factor de confusión. Se

ejecutaron mediciones en una sección longitudinal de 10 mm en la carótida primitiva a una distancia de un centímetro proximal a la bifurcación, realizando medidas en la pared proximal y distal, en proyecciones lateral (90°), anterior (45°) y posterior (135°), siguiendo un eje perpendicular a la arteria (figura 4). En cada paciente se realizaron un total de 60 mediciones en carótida derecha y otras 60 en carótida izquierda, diez por cada segmento analizado. Se utilizaron los valores promedios y máximos calculados por el *software* automáticamente. Este protocolo presenta una mejor asociación con la presencia de otras lesiones de órgano diana y con el riesgo cardiovascular estimado con la escala de Framingham [266]. El grosor íntima-media se definió como la distancia existente entre la interfase luz-íntima y la interfase media-adventicia de la pared distal carotídea expresada en milímetros. Consideramos placa a un engrosamiento difuso superior a 1,5 mm o un aumento del grosor íntima-media focal de al menos 0,5 mm o un 50 % superior al de los segmentos adyacentes [18].



**Figura 4. Medida del grosor íntima-media carotídeo con ecógrafo digital Sonosite Micromax**

#### 4.2.3.1.2. Velocidad de onda de pulso

Mediante el *Sphygmo Cor System (Px Pulse Wave Analysis, Atcor Medical Pty Ltd Head Office, West Ryde, Australia)*, con el paciente en decúbito supino,

se analizó la onda del pulso en las arterias carótida y femoral, estimando el retraso con respecto a la onda del ECG y calculando la velocidad de la onda de pulso (VOP) (figura 5). Las medidas de espacio se tomaron con una cinta métrica desde la horquilla esternal hasta la localización del sensor en la carótida y la femoral [267]. Se consideró como lesión de órgano diana si el valor era superior a 12 m/seg [18].



**Figura 5. Medida de la velocidad de onda de pulso. Pantalla del Sphigmo Cor System**

#### 4.2.3.1.3. Índice de Aumento central y periférico

Mediante el Sphigmo Cor System (Px Pulse Wave Analysis, Atcor Medical, Australia), con el paciente sentado con el brazo apoyado en una superficie rígida, se determinó el análisis de la onda del pulso mediante un sensor en la arteria radial, estimando mediante una transformación matemática de la onda del pulso aórtico. A partir de la morfología de la onda aórtica se estima la presión arterial central (aórtica), el incremento de presión y el índice de aumento central (CAIx), definido como el porcentaje de aumento de la presión de pulso central [CAIx = Incremento de presión/presión del pulso \* 100].

El índice de aumento periférico (PAIx) se estima desde la onda de pulso radial mediante la siguiente fórmula: Segundo pico de presión arterial sistólica (PAS2) – presión arterial diastólica (PAD) / (primer pico de la PAS - PAD) x 100 [257]. La fiabilidad de estas mediciones se evaluó antes de comenzar el estudio

con el CAIx con un coeficiente de correlación intraclase de 0,974 (IC 95%: 0,936 a 0,989) para el acuerdo intra-observador en mediciones repetidas en 22 sujetos. De acuerdo con el análisis de Bland y Altman, el límite de acuerdo intra-observador fue 0,454 (IC 95%: -9,876 a 10,785).

#### **4.2.3.1.(. Evaluación de enfermedad arterial periférica**

La lesión arterial periférica subclínica se estimó mediante el índice tobillo-brazo (ITB), realizado por la mañana sin haber consumido café o tabaco en las 8 horas previas y con temperatura ambiental de 22-24°C. Después de 20 minutos de descanso se midió la presión arterial sistólica en ambos brazos (2 medidas en un intervalo de 3-5 minutos). En decúbito supino con el pie descubierto, se midió la presión en extremidades inferiores mediante un doppler portátil *Dopplex system Minidop Es-100Vx (Hadeco, Inc. Arima, Miyamae-ku, Kawasaki, Japan,)* aplicando la sonda en las arterias tibiales posteriores con un ángulo de aproximadamente 60° a la dirección del flujo sanguíneo. Se calculó un índice tobillo brazo para cada pie mediante la fórmula:  $ITB = \text{Presión arterial sistólica máxima en tobillo} / \text{presión arterial sistólica máxima en brazo}$  [268]. Se consideró que existía lesión de órgano diana si el índice tobillo brazo presentaba un valor inferior a 0,9 y no se incluyeron en el análisis aquellos casos que presentaban valores superiores o iguales a 1,30 [18].

#### **4.2.3.2. Lesión de órgano diana cardiaca**

Mediante el electrocardiógrafo *General Electric MAC 3.500 ECG System (Niskayuna, New York, USA)*, se midió automáticamente el voltaje y la duración de las ondas, para calcular el producto duración-voltaje de Cornell, en el varón  $(R_{aVL} + S_{V3}) \times QRS$  y en la mujer  $(R_{aVL} + S_{V3} + 6) \times QRS$ , en mm\*ms [269] y el de índice de Sokolow-Lyon:  $S(V1) + \max(RV5 \text{ o } V6)$ .

Se considera que existe Hipertrofia ventricular izquierda (HVI) cuando el PDV de Cornell era superior a 2440 mm\*ms o el índice de Sokolow-Lyon > 38 mm [18].

Para determinar del índice de masa ventricular izquierda (IMVI) mediante criterios electrocardiográficos utilizamos la ecuación de Novacode para mujeres =  $0.0178 (R V5) + 0.0528 (Q \text{ or } S V5) - 0.1128 (Q \text{ o } S I) + 0.1075 (T V1) + 0.1701 (T aVF) - 0.0939 (T V6) + 88.4357$ ; para hombres =  $0.01 (R V5) + 0.0203 (Q \text{ o } S V1) + 0.0287 (Q \text{ o } S III) + 0.1819 (T V6) - 0.1482 (T aVR) + 1.0485 (\text{duración del QRS}) - 36.429$  [189].

El examen ecocardiográfico fue realizado por dos investigadores específicamente capacitados antes del comienzo del estudio. Se utilizó un dispositivo de Micromax (Sonosite Inc., Seattle, Washington, EE.UU.) que utiliza como sonda un transductor lineal de 2,5 a 3,5 MHz. Se realizó con los sujetos acostados sobre el costado izquierdo. Las mediciones se realizaron de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía en el modo M [270]. La masa ventricular izquierda se calculó con la fórmula Deveroux corregido por la superficie corporal para calcular el IMVI [271]. De acuerdo con la guía Europea de hipertensión de 2.007, se consideró que tenían HVI cuando el IMVI fue igual o superior de  $125 \text{ g/m}^2$  en hombres y  $110 \text{ g/m}^2$  en mujeres [18].

#### **4.2.3.3. Lesión de órgano diana renal**

Cuatro enfermeras de los centros de salud, colaboradoras con el proyecto, realizaron las extracciones de sangre y la recepción de las muestras de orina. Las muestras de sangre y orina se enviaron al laboratorio de referencia (Hospital Clínico Universitario de Salamanca) para la determinación de los parámetros bioquímicos.

La alteración renal fue determinada mediante la creatinina plasmática, el filtrado glomerular, estimado mediante las fórmulas de Cockcroft y Gault [130], de MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) [272] y por la CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) para Caucasianos [147].

La proteinuria se determinó mediante el índice albúmina-creatinina siguiendo los criterios de la guía 2.007 de las Sociedades Europeas de Hipertensión y Cardiología [18], que considera lesión orgánica si la creatinina plasmática es  $\geq 1,3 \text{ mg/100 ml}$  en hombres o  $1,2 \text{ mg/100 ml}$  en las mujeres, y si la tasa de

filtración glomerular es inferior a 60 ml/min o un cociente albúmina / creatinina  $\geq$  22 mg/g en los hombres y  $\geq$  31 mg/g en las mujeres.

#### 4.2.4. Riesgo cardiovascular

Se ha estimado mediante los criterios de la guía de las Sociedades Europeas de Hipertensión y Cardiología de 2.007 [18] (figura 6), y según la ecuación de riesgo de D'Agostino, basada en el estudio de Framingham [273] (figura 7).

Otros factores de riesgo, LOD o enfermedad	PA Normal: PAS 120-129 o PAD 80-84	En el límite alto de la normalidad: PAS 130-139 o PAD 85-89	HTA grado 1: PAS 140-159 o PAD 90-99	HTA grado 2: PAS 160-179 PAD 100-109	HTA grado 3: PAS $\geq$ 180 o PAD $\geq$ 110
Sin otros factores de Riesgo	Riesgo medio	Riesgo medio	Riesgo añadido bajo	Riesgo añadido moderado	Riesgo Añadido alto
1-2 factores de riesgo	Riesgo añadido bajo	Riesgo añadido bajo	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido muy alto
3 o más factores de riesgo, SM, LOD o DM	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido alto	Riesgo añadido alto	Riesgo añadido alto	Riesgo añadido muy alto
ECV o nefropatía establecida	Riesgo añadido muy alto	Riesgo añadido muy alto	Riesgo añadido muy alto	Riesgo añadido muy alto	Riesgo añadido muy alto

**Figura 6.** Estratificación del riesgo cardiovascular según la SEH/SEC

LOD: lesión de órgano diana; PA: presión arterial; PAS presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; HTA: hipertensión arterial; SM: síndrome metabólico; DM: diabetes mellitus; ECV: enfermedad cardiovascular.

<b>Mujeres</b>							
<b>Puntos</b>	<b>Edad</b>	<b>HDL</b>	<b>CT</b>	<b>PAS nt</b>	<b>PAS t</b>	<b>Fuma</b>	<b>DM</b>
- 3				< 120			
- 2		≥ 60					
- 1		50-59			< 120		
0	30-34	45-49	< 160	120-129		No	No
1		35-44	160-199	130-139			
2	35-39	< 35		140-149	120-129		
3			200-239		130-139	Sí	
4	40-44		240-279	150-159			Sí
5	45-49		≥ 280	≥ 160	140-149		
6					150-159		
7	50-54				≥ 160		
8	55-59						
9	60-64						
10	65-69						
11	70-74						
12	≥ 75						
<b>Total</b>							

<b>Hombres</b>							
<b>Puntos</b>	Edad	HDL	CT	PAS nt	PAS t	Fuma	DM
- 2		≥ 80		< 120			
- 1		50-59					
0	30-34	45-49					
1		35-44	< 160	120-129	< 120	No	No
2	35-39	< 35	160-199	130-139			
3			200-239	140-159	120-129		
4			240-279	≥ 160	130-139		Sí
5	40-44		≥ 280		140-159	Sí	
6	45-49				≥ 160		
7							
8	50-54						
9							
10	55-59						
11	60-64						
12	65-69						
13							
14	70-74						
15	≥ 75						
<b>Total</b>							

**Figura 7.** Estratificación del riesgo cardiovascular según D'Agostino [273].HDL: colesterol-HDL; CT: colesterol total; PAS nt: presión arterial sistólica no tratada; PAS t: presión arterial sistólica tratada; DM: diabetes mellitus.

## 5. Análisis estadístico

Estadística descriptiva: Las variables cuantitativas se han expresado como media  $\pm$  desviación estándar y las variables cualitativas mediante porcentajes.

La normalidad de las variables se comprobó con el test de Kolmogórov-Smirnov. Cuando fue necesario, en algunas variables con distribución asimétrica se utilizó su Ln para transformarlas en variables normales.

**Pruebas bivariantes:** el análisis de los datos se ha realizado mediante el test de  $\chi^2$  para la relación entre variables cualitativas independientes. La t de Student se ha utilizado para estudiar la relación entre variables cuantitativas y cualitativas independientes de dos categorías y la U de Mann Whitney cuando fue necesario. Para analizar la relación entre variables cuantitativas y variables cualitativas de más de dos categorías hemos empleado el análisis de la varianza (ANOVA) y el *least significant difference (LSD) test* en los contrastes *a posteriori*. Para analizar la relación de las variables cuantitativas entre sí se utilizó la correlación de Pearson o Spearman, según la normalidad de las variables y la correlación parcial para realizar los ajustes por variables de confusión. También se utilizaron el coeficiente de correlación intraclase y los gráficos de Bland-Altman en el análisis de concordancias.

**Pruebas multivariantes:** En el análisis multivariante se ha utilizado el análisis de regresión lineal múltiple y la regresión logística, con los ajustes necesarios según el tipo de variables analizadas. También se ha utilizado el modelo lineal general (GLM) cuando las variables dependientes podían estar relacionadas.

Para el contraste de hipótesis se ha fijado un riesgo  $\alpha$  de 0,05 como límite de significación estadística. El programa estadístico utilizado es el SPSS/PC +, versión 18.0; (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

## 6. Aspectos éticos y legales

El estudio se ha realizado tras la autorización del Comité ético correspondiente, previo consentimiento informado de los sujetos de estudio y en concordancia

con la Declaración de Helsinki [274]. Los pacientes han sido informados de los objetivos del proyecto y de riesgos y beneficios de las exploraciones que se han realizado. Ninguna de las exploraciones presentaba riesgos vitales para los sujetos que se incluyeron en el estudio. El estudio ha incluido obtención y almacenamiento de muestras biológicas, por lo que los pacientes fueron informados minuciosamente. Este estudio servirá de base para estudios futuros dentro del marco del objetivo general, tanto de nuestro grupo como de otros grupos que accedan al Biobanco de muestras del Instituto Biosanitario de Salamanca (IBSAL). Por todo lo anterior, se garantiza en todo momento la confidencialidad de los sujetos incluidos conforme lo que dispone la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (15/1999 del 13 de Diciembre, LOPD), y en las condiciones que marca la Ley 14/2007 de investigación biomédica.

## **7. Fases de estudio y cronograma**

Elaboración del proyecto de tesis doctoral: año 2.008.

Recogida de información: años 2.008-2.010.

Análisis de resultados y discusión: año 2.011.

Publicación de los diferentes manuscritos: años 2.011-2.012.

Redacción de la memoria de tesis doctoral: años 2.012 y 2.013.

Presentación y defensa de la tesis doctoral: año 2.013.





# RESULTADOS



---

***Velocidad de propagación del flujo aórtico en la evaluación de la rigidez arterial***

Ángel García-García, Luis García-Ortiz, Manuel A. Gómez-Marcos

*Editorial Comment. Anadolu Kardiyol Derg 2012; 12: 574-5*



## ***Relación entre el índice de rigidez arterial ambulatorio y la lesión subclínica de órgano diana en pacientes hipertensos***

Ángel García-García, Manuel A Gómez-Marcos, José I Recio-Rodríguez, Luis J González-Elena, Javier Parra-Sánchez, María Fe Muñoz-Moreno, Carmen Patino Alonso, Francisco Gude and Luis García-Ortiz

*Hypertension Research (2011) 34, 180–186*

---

***Se ha demostrado que el aumento de la rigidez arterial predice el riesgo cardiovascular en los pacientes hipertensos. Nuestro objetivo fue evaluar la relación entre el índice de rigidez arterial ambulatoria (AASI) y las lesiones de órgano diana (LOD). Se diseñó un estudio transversal. Se incluyeron 554 pacientes hipertensos con y sin tratamiento farmacológico (edad media  $57 \pm 12$  años, 60,6% hombres). El AASI se definió como 1 menos la pendiente de la recta de regresión de la presión arterial diastólica sobre la presión arterial sistólica obtenidas a partir del registro de 24 h. La lesión renal se evaluó con la tasa de filtración glomerular (TFG) y la microalbuminuria; el daño vascular se midió con el grosor íntima-media carotídeo (GIM) y el índice tobillo / brazo (ITB); la lesión cardíaca se evaluó con la fórmula del producto de la duración voltaje de Cornell (PDV Cornell) y el índice de masa ventricular izquierda. El valor medio del AASI fue de  $0,38 \pm 0,07$  ( $0,39 \pm 0,07$  en pacientes tratados y  $0,37 \pm 0,06$  en sujetos no tratados). El AASI mostró una correlación positiva con el GIM ( $r = 0,417$ ;  $p < 0,001$ ) y el PDV de Cornell ( $r = 0,188$ ;  $p < 0,001$ ), y una correlación negativa con la TFG ( $r = - 0,205$ ;  $p = 0,001$ ) y el ITB. Las variables asociadas con la presencia de LOD fueron el AASI (odds-ratio (OR)=3,89) y el tabaquismo (OR=1,55). Las variables asociadas al GIM carotídeo fueron el tabaquismo y el perímetro abdominal, mientras que los relacionados con la TFG fueron el AASI, el índice de masa corporal y el perímetro abdominal. A su vez, el tabaquismo, el colesterol total y la hemoglobina glicosilada A1c se asociaron con el ITB. El aumento del AASI implica una mayor presencia de LOD en los pacientes hipertensos con o sin tratamiento con fármacos antihipertensivos.***

---





Contents lists available at ScienceDirect

## Atherosclerosis

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/atherosclerosis](http://www.elsevier.com/locate/atherosclerosis)



### **Relación entre el ratio noche/día de la frecuencia cardíaca con el grosor íntima media carotídeo y los indicadores de rigidez arterial**

Luis García-Ortiz, Ángel García-García, Emilio Ramos-Delgado, María C. Patino-Alonso, Jose I. Recio-Rodríguez, Emiliano Rodríguez-Sánchez, Manuel A. Gómez-Marcos

*Atherosclerosis* 217 (2011), 420-426

**Objetivos:** Analizar la relación entre la frecuencia cardíaca clínica, ambulatoria y su variabilidad con la rigidez arterial en pacientes con hipertensión arterial primaria.

**Métodos:** Estudio transversal llevado a cabo en atención primaria, con la inclusión de 356 pacientes hipertensos de entre 30 a 80 años. Se analizaron la presión arterial clínica y la ambulatoria, la frecuencia cardíaca, el ratio noche/día de la frecuencia cardíaca y sus correspondientes desviaciones estándar. La rigidez arterial se evaluó con el grosor íntima media carotídeo, la velocidad de onda del pulso, los índices de aumento central y periférico y el índice de rigidez arterial ambulatorio.

**Resultados:** El grosor íntima media carotídeo, los índices de aumento central y periférico y el índice de rigidez arterial ambulatorio se correlacionaron negativamente con las frecuencias cardíacas clínica y ambulatoria y con su desviación estándar y positivamente con el ratio noche/día de la frecuencia cardíaca. La velocidad de la onda del pulso mostró una correlación negativa con la desviación estándar de la frecuencia cardíaca de 24 h y una correlación positiva con la frecuencia cardíaca nocturna y con el ratio noche/día de la frecuencia cardíaca. Por cada incremento de 10 latidos por minuto en la frecuencia cardíaca de 24 h, la velocidad de onda de pulso aumento 0,42 m/s (IC 95%: 0,23-0,60) y el índice de rigidez arterial ambulatorio disminuyó 0,01 (IC 95%: 0,01 a 0,02), en el caso de la frecuencia cardíaca clínica, el índice de aumento periférico disminuyó 4,74 (IC 95%: 3,15-6,33) y el índice de aumento central disminuyó 3,52 (IC 95%: 2,43-4,30), mientras que para la desviación estándar de la frecuencia cardíaca de 24 h, la íntima media carotídea disminuyó 0,03 mm (IC 95%: 0,01 a 0,06).

**Conclusiones:** La frecuencia cardíaca clínica y ambulatoria y sus correspondientes desviaciones estándar presentan una relación inversa con los marcadores de rigidez arterial, con la excepción de la velocidad de onda de pulso, donde la correlación es directa. Un mayor aumento en el ratio noche/día, es decir, un menor descenso de la frecuencia cardíaca nocturna, está asociada a aumento de la rigidez arterial.





## ***Frecuencia cardiaca clínica y de 24 horas y lesión de órganos diana***

Ángel García-García, Manuel A Gómez-Marcos, José I Recio-Rodríguez, María C Patino-Alonso, Emiliano Rodríguez-Sánchez, Cristina Agudo-Conde, Luis García-Ortiz, para el grupo Vaso-risk

*BMC Cardiovascular Disorders 2012, 12:19*

---

**Objetivo:** Se investigó la asociación entre la frecuencia cardiaca y su variabilidad con los parámetros que evalúan la lesión de órgano diana vascular, renal y cardíaca.

**Métodos:** Se llevó a cabo un estudio transversal con un muestreo consecutivo de 360 pacientes hipertensos que no tomaban fármacos bradicardizantes ( $56 \pm 11$  años, 64,2% hombres). Se evaluaron la frecuencia cardíaca (FC) clínica ambulatoria de 24 horas y su desviación estándar (VFC). La lesión de órgano diana renal se valoró con la tasa de filtrado glomerular y con el índice albúmina/creatinina; la lesión vascular con el grosor íntima-media carotídea y el índice tobillo/brazo; la lesión cardíaca con el producto duración-voltaje de Cornell y el índice de masa ventricular izquierda.

**Resultados:** Se observó una correlación positiva entre la frecuencia cardiaca ambulatoria y su desviación estándar con la tasa de filtrado glomerular y una correlación negativa con el grosor íntima-media carotídeo y el ratio noche/día de las presiones arteriales sistólica y diastólica. No hubo correlación con el índice albúmina/creatinina, el índice tobillo/brazo, el producto duración-voltaje de Cornell o el índice de masa ventricular izquierda. En el análisis de regresión lineal múltiple, tras ajustar por la edad, se perdió la asociación con la tasa de filtrado glomerular y el grosor íntima-media carotídeo con la FC ambulatoria y su desviación estándar. De acuerdo con el análisis de regresión logística, los predictores de cualquier lesión de órgano diana fueron la edad (OR=1,034 y 1,033) y el ratio noche/día de la presión arterial sistólica (OR= 1,425 y 1,512). Tampoco la VFC de 24 h alcanzó significación estadística.

**Conclusiones:** Una frecuencia cardiaca ambulatoria elevada y su variabilidad, pero no la FC clínica, se asocian con una disminución del grosor íntima-media carotídeo y una tasa de filtración glomerular superior, aunque esto se pierde después de ajustar por la edad.

---





## **Relación de la variabilidad de la presión arterial de 24 horas con la función y estructura vascular en pacientes hipertensos**

García-García, Ángel; García-Ortiz, Luis; Recio-Rodríguez, José I.; Patino-Alonso, María C.; Agudo-Conde, Cristina; Rodríguez-Sánchez, Emiliano; Gómez-Marcos, Manuel A.

*Blood Pressure Monitoring 2013,18: 101-106*

**Objetivo:** Analizar la relación entre la variabilidad de 24 horas de la presión arterial (VPA) con la estructura y función vascular utilizando la desviación estándar (DE) y el coeficiente de variación (CV).

**Pacientes y métodos:** Estudio transversal desarrollado con 344 pacientes hipertensos ( $54,1 \pm 11,7$  años, mujeres 59,6%). La VPA se estimó con la DE y el CV de la presión arterial de 24 horas y del periodo de descanso como el de vigilia de la monitorización ambulatoria de la presión arterial. La estructura y la función vascular fueron evaluados con el índice de rigidez arterial ambulatorio (AASI), la velocidad de la onda del pulso (VOP) usando el SphygmoCor y el grosor íntima-media carotídeo (GIM) evaluado con ultrasonidos.

**Resultados:** La variabilidad de la presión arterial sistólica (PAS) fue mayor que la de la presión arterial diastólica (PAD) cuando se utiliza la DE y menor con el uso del CV ( $p < 0,001$ ). La variabilidad de la PAS mostró una correlación positiva con el GIM, la VOP y el AASI. El CV de la PAD mostró una correlación positiva con la VOP y el AASI, mientras que la DE de la PAD mostró una correlación negativa con el AASI. En el análisis de regresión múltiple, después del ajuste, la medida de la VPA que mantuvo su asociación con la GIM carotídea fue el CV de la PAD de vigilia y con el VOP fue el CV y la DE de 24 horas y del periodo de vigilia de la PAS y la PAD. El AASI mantuvo la asociación con la variabilidad de la PAD de 24 horas, pero no con la de la PAS. El Odds-ratio de la DE y el CV para la lesión vascular varió entre 1,182 y 1,276.

**Conclusión:** la VPA en pacientes hipertensos, valorada con la DE y el CV, está asociada con la rigidez arterial medida con la VOP. La monitorización de la presión arterial ambulatoria es más accesible que la VOP en la práctica clínica diaria; por lo tanto, la evaluación de la VPA (24 horas, vigilia y descanso) puede ser útil para la evaluación de la rigidez arterial.





## **Variabilidad de la frecuencia cardiaca de 24 horas y lesión vascular aterosclerótica**

Luis García-Ortiz, Ángel García-García, José I. Recio-Rodríguez, Emiliano Rodríguez-Sánchez, Cristina Agudo-Conde y Manuel A. Gómez-Marcos

*Clin Invest Arterioscl.* 2012;24(4):188-195

**Introducción:** El objetivo del estudio es analizar la relación entre la variabilidad de la frecuencia cardiaca de 24 h y la estructura y función vascular en pacientes con factores de riesgo cardiovascular.

**Métodos:** Estudio descriptivo transversal. Se incluyeron 301 pacientes (edad media, 54±12 años; 61,8% varones) con algún factor de riesgo. La variabilidad de la frecuencia cardiaca se evaluó con la monitorización ambulatoria de 24 h (DS FC24 h); el grosor íntima-media (GIM) carotídeo, con ecografía; la rigidez arterial, con la velocidad de la onda del pulso (VOP) y el índice de rigidez arterial ambulatoria (AASI), y los parámetros hemodinámicos, con el índice de aumento de la presión arterial periférico (PAIx) y central (CAIx).

**Resultados:** Todos los parámetros evaluados son mayores en los primeros cuartiles de la DS FC24 h, a excepción del PAIx, aunque la VOP no alcanza la significación estadística. Encontramos una correlación negativa de la DS FC24 h con la GIM media ( $r = -0,271$ ;  $p < 0,01$ ), la VOP ( $r = -0,120$ ;  $p < 0,05$ ), el AASI ( $r = -0,322$ ;  $p < 0,01$ ), el PAIx ( $r = -0,122$ ;  $p < 0,05$ ) y el CAIx ( $r = -0,248$ ;  $p < 0,01$ ). Sin embargo, al ajustar por edad se pierde la significación de la VOP y del PAIx. En los modelos de regresión lineal múltiple, solo el GIM, el AASI y el CAIx mantienen la significación después de los ajustes.

**Conclusión:** La variabilidad de la frecuencia cardiaca muestra una relación inversa con el grosor íntima-media carotídeo, el índice de rigidez arterial ambulatoria y el augmentation index central. La relación con la velocidad de la onda del pulso y el augmentation index periférico parece estar mediada por la edad.





# DISCUSIÓN



## **1. Relación entre el índice de rigidez arterial ambulatoria con la lesión de órgano diana en pacientes hipertensos**

Este estudio muestra la relación entre el índice de rigidez arterial ambulatoria con la lesión de órgano diana en pacientes hipertensos. Esta relación es más intensa en los pacientes con diagnóstico reciente de hipertensión y controlados únicamente con medidas higiénico dietéticas.

En estos pacientes, el aumento del índice de rigidez arterial ambulatorio (AASI) se asocia con la lesión de órgano diana vascular (grosor de la íntima media e índice tobillo brazo). Este hallazgo, sugiere una pérdida de elasticidad arterial en las primeras etapas de la hipertensión y refuerza la utilidad de AASI, para la detección temprana de la rigidez arterial. También hemos encontrado una asociación entre el AASI y la lesión de órgano diana renal, reafirmando la importancia que puede tener este índice en la evaluación completa de los pacientes hipertensos. Además, la relación directa entre el AASI y la lesión de órgano diana renal y vascular se observó también en el grupo de pacientes hipertensos tratados con fármacos antihipertensivos. Sin embargo, en el caso de la lesión de órgano diana cardíaca, esta asociación se limita a pacientes con tratamiento con fármacos antihipertensivos. Por ello, puede considerarse que podría tener un papel en la detección precoz de lesión de órgano diana.

La relación entre el AASI y algunas lesiones de órganos diana en pacientes hipertensos ha sido documentada previamente por Leoncini y cols. [196] en una serie de 188 pacientes hipertensos sin tratamiento farmacológico. Los resultados del presente estudio corroboran estos hallazgos, y los amplían tanto a otros órganos diana como a los pacientes hipertensos que están recibiendo tratamiento con fármacos antihipertensivos, y con periodos diferentes de evolución de la hipertensión desde su diagnóstico. Así, cuanto mayor es el AASI, mayor será el riesgo de presencia de lesión de órgano diana (LOD). En el análisis de regresión logística realizado por Leoncini y cols. [196] obtuvieron una Odds Ratio para el AASI de 1,886, considerando la lesión de cualquier órgano diana como variable dependiente. Este valor es menor al obtenido en este estudio con el Ln AASI (OR=3,890). La asociación entre el AASI y otras lesiones vasculares, como el aumento del grosor íntima media de la arteria

carótida, es un hallazgo constante. Sin embargo, el coeficiente de correlación obtenido por Leoncini y cols. [196] ( $r=0,196$ ;  $p=0,015$ ) es menor que el obtenido en este estudio ( $r=0,417$ ;  $p=0,001$ ), posiblemente debido a un tiempo medio de evolución más prolongado desde el diagnóstico de la hipertensión. Al igual que en este estudio, Leoncini y cols. [196] observaron valores más elevados del AASI en pacientes con lesión de órgano diana de arteria carótida (0,6) que en aquellos que no la tenían (0,5).

Con la arteriopatía periférica, evaluada con el índice tobillo brazo, hemos encontrado una correlación negativa, que desaparece en los pacientes sin tratamiento farmacológico y en los que llevan más tiempo diagnosticados como hipertensos, sin quedar clara la relación entre el AASI y el índice tobillo brazo.

La asociación entre AASI y la frecuencia cardiaca sigue siendo controvertida. Así, mientras Adiyaman y cols. [239] han descrito una correlación negativa similar a la encontrada en este estudio, Li y cols. [237] no encontraron ninguna relación entre estas variables en 348 pacientes hipertensos no tratados con fármacos antihipertensivos. Sin embargo, aunque todavía hay un número de estudios contradictorios, la frecuencia cardiaca y el AASI están ganando importancia como determinantes de la medición dinámica de la rigidez arterial [239].

La relación entre la lesión de órgano diana cardíaca y el AASI todavía no está clara. En este trabajo hemos observado una correlación positiva entre el AASI y el PDV de Cornell ( $r=0,188$ ;  $p=0,001$ ), pero no con el índice de masa ventricular izquierda ( $r=0,014$ ;  $p=0,865$ ). Nuestros resultados están de acuerdo con las observaciones de Leoncini y cols. [196] ( $R=0,133$ ;  $p=0,086$ ) y Schilla y cols. [195], que encontraron una correlación positiva ( $r=0,17$ ;  $p=0,001$ ). Sin embargo, esta asociación se pierde en el análisis multivariante al ajustarlo por diferentes factores de confusión.

La asociación negativa del AASI con la lesión de órgano diana renal, evaluada con la tasa de filtrado glomerular encontrada en este trabajo, está en la misma línea de los resultados publicados por Ratto y cols. [275] y Mulé y cols. [276] que encontraron una correlación negativa entre el AASI y el daño renal, evaluado con la tasa de filtrado glomerular ( $r=0,25$ ,  $p=0,002$ ;  $r=0,30$ ,

p=0,001, respectivamente), y los de Hermans y cols. [277]. Sin embargo, cuando se evalúa el daño renal mediante la medición de la excreción urinaria de albúmina, no hemos encontrado ninguna correlación con el AASI. Al contrario de los datos publicados por Leoncini y cols. [196], que describieron una correlación negativa entre la cantidad de microalbuminuria excretada y el AASI.

## **2. Relación del ratio noche/día de la frecuencia cardíaca con parámetros de estructura y función vascular**

En este trabajo hemos encontrado una relación negativa de la frecuencia cardíaca y su variabilidad con el grosor íntima media de la arteria carótida, con el índice de aumento central, con el índice de aumento periférico y con el índice de rigidez arterial ambulatorio, manteniéndose tras ajustarlo por edad, sexo, presión arterial diastólica y fármacos bradicardizantes.

La velocidad de la onda de pulso (VOP) también presenta una relación negativa con la variabilidad de la frecuencia cardíaca tras el ajuste por edad, sexo, presión arterial diastólica y fármacos bradicardizantes y una relación positiva con la frecuencia cardíaca clínica y ambulatoria. Todos los parámetros anteriores de rigidez arterial tienen una correlación positiva con el ratio noche/día de frecuencia cardíaca, presentando menor rigidez arterial en el primer tercil de este parámetro y mayor en el tercero.

Las diferencias encontradas entre los tres tertiles del ratio noche/día de la frecuencia cardíaca en las mediciones de la rigidez arterial son, probablemente, debidas al hecho de que la caída nocturna de la frecuencia cardíaca disminuye a medida que aumenta la rigidez arterial. Esto explicaría los resultados relacionados con la edad y en los pacientes con enfermedad cardiovascular, en los que la rigidez arterial es mayor. Por otra parte, en los pacientes con tratamiento farmacológico, los fármacos bradicardizantes pueden acentuar la caída fisiológica nocturna de la frecuencia cardíaca y además esta caída es más frecuente en individuos con enfermedad aterosclerótica.

Nakao y cols. [278] encontraron una relación negativa entre la variabilidad de la frecuencia cardíaca y la velocidad de onda de pulso ( $r = -0,208$ ), y positiva entre la frecuencia cardíaca y la velocidad de onda de pulso ( $r = 0,266$ ). Esto concuerda con nuestras propias observaciones, con una  $r = -0,162$  entre la desviación estándar de la frecuencia cardíaca y la velocidad de onda de pulso, aunque en su caso, la variabilidad de la frecuencia cardíaca se determinó con el ECG y nosotros con la desviación estándar de los valores ambulatorios de la frecuencia cardíaca de 24 horas. En el estudio de Tomiyama y cols. [279]

el tiempo que duró el estudio, se asoció con la aceleración en el incremento de la velocidad de la onda de pulso, lo que sugiere un efecto sinérgico entre estas variables. Este hallazgo permite explicar el comportamiento diferente que presenta la velocidad de la onda de pulso con respecto a las otras medidas de la rigidez arterial. Por ello, debe tenerse en cuenta que las tres mediciones utilizadas para evaluar la rigidez arterial no son intercambiables, ni se comportan igual en todos los sujetos [280].

Gottsater y cols. [281] encontraron una asociación negativa en los pacientes diabéticos entre la variabilidad de la frecuencia cardiaca y el grosor íntima media, mientras que Gautier y cols. [282], en una cohorte de pacientes sanos, encontraron una relación negativa entre el grosor íntima media carotídeo promedio y una menor variabilidad de la frecuencia cardiaca. Datos publicados en la misma línea sugieren que cuanto menor sea la frecuencia cardíaca, evaluada en diferentes escenarios y en diferentes grupos de pacientes, mayor será el valor de grosor íntima media carotídeo. En el presente estudio se confirma este hecho, pero la variable con mejor ajusta es la desviación estándar de la frecuencia cardiaca de 24 horas y podría ser un indicador de engrosamiento del grosor íntima media carotídeo.

La asociación entre el AASI con la frecuencia cardiaca continua siendo controvertido. Así, mientras que Adiyaman y cols. [239] encontraron una correlación negativa similar a la mostrada en este estudio, Li y cols. [237] no encontraron ninguna relación entre estas variables en su estudio de 348 pacientes que no estaban recibiendo tratamiento antihipertensivo. Sin embargo, aunque todavía hay un número de estudios contradictorios, la frecuencia cardiaca y el AASI están ganando importancia como determinantes de la medición dinámica de la rigidez arterial [193].

El AASI es la única medida de rigidez arterial en la que hemos encontrado diferencia estadísticamente significativa entre los tres tertiles del ratio noche/día de la frecuencia cardiaca, por lo tanto parece clara la relación entre estos parámetros. La relación inversa del índice de aumento central ya ha sido descrita previamente [193, 256], encontrando que este parámetro desciende entre 4 y 5% por cada 10 latidos minuto de incremento de la frecuencia cardiaca. En el CAFE Heart Study [283] por cada 10 latidos minuto de

incremento, el índice de aumento central desciende un 4.9% mientras que en este trabajo el descenso fue de 3,5% (IC95%:2,7 a 4,3).

Por último Sugawara y cols. [254] encontraron un descenso del índice de aumento central del 2,5% y del índice de aumento periférico del 2,4% para cada incremento de la frecuencia cardiaca en 10 latidos por minuto. Después de ajustarlos por edad y presión arterial, estos valores son ligeramente inferiores a los encontrados en nuestro estudio. Las diferencias podrían explicarse por la composición de la muestra, pues en el estudio de Sugawara y cols. [18] son sujetos aparentemente sanos y en el nuestro hipertensos.

### **3. Relación de la frecuencia cardiaca clínica y ambulatoria con la lesión de órgano diana en pacientes hipertensos**

Los datos obtenidos en nuestro estudio sugieren que la frecuencia cardiaca ambulatoria presenta una relación positiva con el grosor íntima media de la arteria carótida y negativa con la tasa de filtrado glomerular estimada, pero no así la frecuencia cardiaca medida en la clínica. La variable con mayor capacidad de valorar la presencia o ausencia de lesión de órganos diana fue el ratio noche/día de la presión arterial sistólica.

La ausencia de asociación con la frecuencia cardiaca clínica podría deberse a un fenómeno de bata blanca que aumenta y modifica la frecuencia cardiaca clínica basal.

La asociación entre la frecuencia cardiaca (FC) y su variabilidad con la presencia de lesión de órgano diana no está establecida. Barrios y cols. [284] observaron que la ausencia de una disminución de la FC durante el período de descanso está relacionada de forma independiente con la mortalidad por cualquier causa. En un metaanálisis reciente, Bangalore y cols. y Messerli y cols. [110, 285] encontraron que, entre los pacientes hipertensos con infarto de miocardio e insuficiencia cardiaca, una reducción en la frecuencia cardiaca asociada a la toma de beta-bloqueantes aumentó el riesgo de eventos cardiovasculares y muerte. Sin embargo, una revisión de estudios prospectivos [286], en la que a 6.928 pacientes se le midió la presión arterial con un MAPA de 24 horas (no tratados con fármacos beta-bloqueantes), con un seguimiento de más de 9 años, concluyó que en la población general la frecuencia cardiaca es un indicador de la mortalidad total (OR: 1,15 y 1,18, respectivamente).

Fácila y cols. [114] estudiaron una muestra de 566 pacientes hipertensos, evaluando la frecuencia cardiaca obtenida con la MAPA durante los periodos de actividad y de descanso y analizaron su asociación con la presencia de lesiones de órganos diana. Encontraron una prevalencia de lesión de órgano diana del 12,4%, frente al 46,7% en este estudio. La diferencia entre la frecuencia cardiaca del sueño y la vigilia (10 lpm) fue la misma que en nuestro estudio, pero estos autores no encontraron ninguna asociación de la frecuencia cardiaca con la lesión de órgano diana en el análisis bivariante. Sin embargo,

en el análisis de regresión logística encontraron que una frecuencia cardíaca nocturna mayor de 65 lpm se asocia a un aumento en la lesión de órgano diana (OR: 2,41). Probablemente, la mayor prevalencia de lesión de órgano diana encontrada en nuestro estudio, así como el análisis de la frecuencia cardíaca con diferentes tipos de mediciones, junto con un mayor porcentaje de hombres y pacientes sin tratamiento hayan influido en las diferencias entre los dos estudios. En el estudio de Cuspidi y cols. [115] la frecuencia cardíaca, tomada en un registro ambulatorio de 48 horas, no se asoció con la lesión orgánica en las fases iniciales de la hipertensión esencial.

Gottsäter y cols. [281] encontraron una asociación negativa entre la frecuencia cardíaca, su variabilidad y el grosor íntima media carotídeo, en pacientes diabéticos. Del mismo modo, Gautier y cols. [282], en una cohorte de pacientes sanos y en pacientes con factores de riesgo cardiovascular encontraron que un ritmo cardíaco bajo está relacionado con un grosor íntima media carotídeo mayor. Por lo tanto, todos los datos publicados van en la misma línea y sugieren que el descenso de la frecuencia cardíaca, evaluada en diferentes escenarios y en diferentes grupos de pacientes está asociada con incremento en el grosor íntima media carotídeo. Sin embargo, en los resultados de Cuspidi y cols. [115], similares a los nuestros, dicha asociación desaparece después de ajustar por las variables sociodemográficas, así que es necesario interpretar estos resultados con cautela. Esta asociación también fue encontrada por Huikuri y cols. [287] entre la frecuencia cardíaca, su variabilidad y la progresión de la aterosclerosis. Este hecho puede ser explicado por factores hemodinámicos, los efectos del sistema nervioso autónomo o una combinación de ambos. Del mismo modo, una disautonomía del sistema nervioso ha sido descrita como una posible explicación para la asociación entre la alteración de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y la progresión de la aterosclerosis carotídea [281].

Brotman y cols. [288] encontraron una asociación entre la frecuencia cardíaca alta y una mayor incidencia de enfermedades crónicas y enfermedad renal terminal. Ellos atribuyeron esto a la disfunción autonómica. Sin embargo, hallaron una asociación positiva entre la frecuencia cardíaca y la mejoría en la tasa de filtrado glomerular, pero no con la microalbuminuria, aunque el valor

pronóstico de esta observación no está clara, ya que la asociación se perdió después de ajustar por edad. Cuspidi y cols. tampoco han encontrado ninguna asociación entre la frecuencia cardiaca y lesión de órgano diana renal [115]. Por lo tanto, la asociación de la frecuencia cardiaca y la función renal evaluada por el filtrado glomerular no se ha aclarado hasta la fecha.

Martini y cols. [289] encontraron que una variabilidad de frecuencia cardiaca baja es un factor de riesgo independiente de mortalidad en la población general y entre los pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio. También concluyeron que existe una asociación negativa entre el índice de masa ventricular izquierda y la variabilidad de la frecuencia cardiaca, mientras que Cuspidi y cols. [115] encontraron resultados similares con la frecuencia cardiaca, pero no fue confirmado por el análisis multivariante. En este estudio, sin pacientes que tomaran fármacos bradicardizantes, no hemos encontrado esta asociación.

Por último, en nuestro estudio, la variable que mejor predijo la lesión de órgano diana fue el ratio noche/día sistólico (OR = 1,418). Un hecho que ya había sido sugerido en 1997 por Mancia y cols. [290], indicando que el índice más prometedor de la MAPA probablemente era la variabilidad de la presión arterial, ya que muestra una asociación independiente con las lesiones de órgano diana en pacientes hipertensos.

#### **4. Relación de la variabilidad de la presión arterial a lo largo de las 24 horas, evaluada con la desviación estándar y con el coeficiente de variación, con parámetros de estructura y función vascular**

En este estudio encontramos que la variabilidad de la presión arterial sistólica durante 24 horas determinada tanto con la desviación estándar como con el coeficiente de variación, mostró una correlación positiva con el grosor íntima media de la arteria carótida común, con la velocidad de la onda de pulso y con el índice de rigidez arterial ambulatorio. En el análisis de regresión múltiple, después de ajustarlo por edad, sexo, frecuencia cardiaca y fármacos antihipertensivos, la asociación positiva entre la variabilidad de la presión arterial sistólica y diastólica, evaluada tanto con la desviación estándar como con el coeficiente de variación, se mantiene con la velocidad de onda de pulso, mientras que dicha asociación se pierde con el grosor íntima media carotídeo. Por tanto, cuanto mayor es la variabilidad de la presión arterial mayor es la rigidez arterial evaluada con la velocidad de la onda de pulso.

Los estudios que han analizado el valor pronóstico de la variabilidad de la presión arterial mediante la desviación estándar han obtenido resultados heterogéneos. Así, en el estudio PAMELA, Mancina y cols. [50] no encontraron asociación entre la desviación estándar de la presión arterial y la mortalidad cardiovascular. Sin embargo, cuando analizan la variabilidad residual de la presión arterial, mediante un análisis espectral de Fourier, encontraron dicha asociación [50], aunque ha sido cuestionada por otros autores [100, 291]. Por otra parte, la mayoría de los trabajos se han centrado en la variabilidad del componente sistólico [87, 292], sin mostrar la relevancia atribuible al componente diastólico. Hansen y cols. [46], encontraron que la predicción de eventos cardiovasculares utilizando la variabilidad de la presión arterial diastólica, fue mejor que con la variabilidad de la presión arterial sistólica. En este contexto, nuestros resultados también reflejan la importancia potencial del componente diastólico evaluado con el coeficiente de variación, mostrando mayor variabilidad relativa que el componente sistólico de la presión arterial.

La relación entre la variabilidad de la presión arterial de 24 horas y la aparición de lesiones en los órganos diana ha sido descrita en varios estudios

[48, 87, 293, 294], y se puede explicar por el aumento de la tensión de las paredes de los vasos y del corazón [295]. Este estudio, muestra una correlación positiva entre la variabilidad de la presión arterial y el grosor íntima media de la arteria carótida, con resultados similares a los publicados por Nagai y cols. [295], aunque estos autores midieron la variabilidad con las tomas de presión arterial en diferentes visitas a la consulta. Kawai y cols. [296] encontraron una asociación entre la variabilidad de la presión arterial sistólica en el periodo de sueño con la aterosclerosis carótida, mientras que en nuestro estudio, dicha asociación se encontró con la variabilidad de la presión arterial diastólica en el periodo de vigilia. Estas discrepancias deben aclararse con el diseño de estudios prospectivos en el futuro.

Mancia y cols. [297] encontraron relación significativa en un análisis de regresión múltiple entre el grosor íntima media carotídeo y la desviación estándar de la presión de pulso de 24 horas. En nuestro estudio, encontramos una correlación entre el grosor íntima media carotídeo y la variabilidad de la presión arterial (medida con el coeficiente de variación y con la desviación estándar), aunque esta asociación sólo se mantuvo, después del ajuste, con la desviación estándar de la presión arterial diastólica durante el periodo de vigilia. Sin embargo, en el estudio ELSA [298], la asociación encontrada entre la variabilidad de la presión arterial clínica y de 24 horas valorada con el coeficiente de variación y la desviación estándar con el grosor íntima media carotídeo desapareció después de ajustar por factores de confusión, de acuerdo con los resultados de nuestro estudio.

En contraste con los resultados obtenidos por Ichihara y cols. [299], que encontraron sólo relación entre la velocidad de onda de pulso y la variabilidad de la presión arterial sistólica de 24 horas, nosotros observamos una correlación positiva entre la velocidad de onda de pulso y la variabilidad de la presión arterial sistólica y diastólica. Además, esta asociación se mantuvo después de ajustar, por diferentes factores de confusión, con todas las medidas de presión arterial, excepto la presión arterial en reposo. Estos resultados fueron confirmados en el análisis de regresión logística, en el que tanto la variabilidad de la presión arterial sistólica como la diastólica aumentaron el riesgo de daño vascular de órganos diana evaluado con la velocidad de onda

## Discusión

de pulso. Estos resultados son similares a los encontrados por Kotsis y cols. [96] y por Schillaci y cols. [300], con un estudio de diseño semejante al actual, pero con una muestra mayor de pacientes.

Por último, el AASI se asoció en este estudio con la variabilidad de la presión arterial evaluada tanto con la desviación estándar como con el coeficiente de variación, de acuerdo con la observaciones de Lee y cols. [301].

## 5. Limitaciones

Las posibles limitaciones de nuestro trabajo son, en primer lugar, su diseño transversal nos impide establecer relaciones de causalidad entre los diferentes parámetros analizados en los estudios realizados.

La segunda limitación es la selección de la población de estudio, los pacientes se incluyeron mediante muestreo consecutivo con criterios de inclusión amplios. Por lo tanto, la población de estudio incluye a pacientes hipertensos con diagnóstico reciente de hipertensión arterial, algunos sujetos con diabetes e hiperlipidemia, y muchos pacientes que recibían terapia con medicamentos. Estas circunstancias pueden modificar los valores de presión arterial y, por lo tanto, pueden limitar la validez de algunos resultados. Sin embargo, los resultados, en la mayoría de los estudios realizados, no cambian después de ajustar por estas variables en el análisis multivariante. Por consiguiente, la heterogeneidad de la muestra podría dar lugar a algunas limitaciones en la interpretación de los resultados, aunque la muestra es bastante similar a la distribución de los pacientes hipertensos en la población general, con algún factor de riesgo, que acuden a los consultas de Atención Primaria. Por lo tanto, creemos que representa a la población general consultante en centros de atención primaria de salud.

Por último, las mediciones ambulatorias de la presión arterial limita el cálculo en los intervalos de tiempo cortos; este cálculo requiere un método invasivo capaz de detectar los cambios latido a latido porque las mediciones a intervalos mayores de cinco minutos puede crear errores de  $\pm 10\%$  [302].





# **CONCLUSIONES**



1. El aumento del índice de rigidez arterial ambulatoria se asocia con mayor presencia de lesión orgánica vascular, cardíaca y renal en pacientes con hipertensión arterial independientemente de que tomen o no fármacos antihipertensivos.

2. Tanto la frecuencia cardíaca clínica como la ambulatoria y sus correspondientes desviaciones estándar, presentan asociación inversa con los marcadores de la rigidez arterial, excepto con la velocidad de onda de pulso, que presenta asociación directa.

3. La frecuencia cardíaca ambulatoria elevada y su variabilidad, pero no la clínica, se asociaron con una disminución del grosor íntima-media de la arteria carótida y con una mayor tasa de filtrado glomerular. Sin embargo, esta asociación desaparece al ajustarlo por edad.

4. La variabilidad de la presión arterial en pacientes hipertensos, analizada tanto con la desviación estándar como con el coeficiente de variación, se asocia con la rigidez arterial evaluada con la velocidad de la onda de pulso. La monitorización ambulatoria de la presión arterial es más accesible en la clínica que la determinación de la velocidad de la onda del pulso, por lo tanto, la evaluación de la variabilidad de la presión arterial (24 horas, día y noche) pueden ser útiles para la evaluación de la rigidez arterial.





# **BIBLIOGRAFÍA**



- 1.-Bonow OR, Mann LD, Zipes PD, Libby P. **Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine**. 9th ed. Braunwald E, editor. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.
- 2.-Kotchen TA. **Historical trends and milestones in hypertension research: a model of the process of translational research**. *Hypertension*. 2011;**58**:522-38.
- 3.-Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. **Global burden of blood-pressure-related disease, 2001**. *Lancet*. 2008;**371**:1513-8.
- 4.-Catala-Lopez F, Sanfelix-Gimeno G, Garcia-Torres C, Ridao M, Peiro S. **Control of arterial hypertension in Spain: a systematic review and meta-analysis of 76 epidemiological studies on 341 632 participants**. *J Hypertens*. 2012;**30**:168-76.
- 5.-INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA. **Defunciones según la causa de muerte. Año 2009**. *Notas de prensa*. 2011.
- 6.-Lawes CM, Vander Hoorn S, Law MR, Elliott P, MacMahon S, Rodgers A. **Blood pressure and the global burden of disease 2000. Part II: estimates of attributable burden**. *J Hypertens*. 2006;**24**:423-30.
- 7.-Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. **Global burden of hypertension: analysis of worldwide data**. *Lancet*. 2005;**365**:217-23.
- 8.-Ezzati M, Hoorn SV, Rodgers A, Lopez AD, Mathers CD, Murray CJ. **Estimates of global and regional potential health gains from reducing multiple major risk factors**. *Lancet*. 2003;**362**:271-80.
- 9.-World Health Organization. **The World Health Report, 2002: reducing risks, promoting healthy life**. Geneva: World Health Organization 2002.
- 10.-World Health Organization. **Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks**. Geneva: World Health Organization 2009.
- 11.-National Clinical Guideline Centre (UK). **Hypertension: The Clinical Management of Primary Hypertension in Adults: Update of Clinical Guidelines 18 and 34 [Internet]** London: Royal College of Physicians (UK). 2011:(NICE Clinical Guidelines, No. 127.) Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83274/>.
- 12.-Listerri JL, Rodríguez GC, Alonso FJ, Barrios A, Banegas JR, González-Segura D, et al. **Evolución del control de la presión arterial en España en el periodo 2002-2006. Estudios PRESCAP**. *Hipertens riesgo vasc*. 2009;**26**:257-65.

- 13.-Listerri JL, Rodríguez GC, Alonso FJ, Lou S, J.A. D, Santos JA, al. e. **Control de la presión arterial en la población hipertensa española atendida en Atención Primaria. Estudio PRESCAP 2002.** *Med Clin (Barc)*. 2004;**122**:167-71.
- 14.-Coca A. **Evolución del control de la hipertensión arterial en Atención Primaria en España. Resultados del estudio CONTROLPRES 2003.** *Hipertensión*. 2005;**22**:5-14.
- 15.-Álvarez-Sala LA, Suárez C, Mantilla T, Franch J, Ruilope LM, Banegas J, al. e. **Estudio PREVENCAT: control del riesgo cardiovascular en Atención Primaria.** *Med Clin (Barc)*. 2005;**125**:406-10.
- 16.-Kaplan NM, Ronald G. Victor MD. **Kaplan's Clinical Hypertension.** 10th ed. Kaplan's, editor. Philadelphia: Wollters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
- 17.-Kannel WB. **Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study.** *Am J Hypertens*. 2000;**13**:3S-10S.
- 18.-Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellems I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Erdine S, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Lindholm LH, Viigimaa M, Adamopoulos S, Bertomeu V, Clement D, Farsang C, Gaita D, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, Nilsson PM, O'Brien E, Ponikowski P, Redon J, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Waeber B, Williams B. **2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC).** *J Hypertens*. 2007;**25**:1105-87.
- 19.-Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Jr., Roccella EJ. **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.
- 20.-Kneisley J, Schork N, Julius S. **Predictors of blood pressure and hypertension in Tecumseh, Michigan.** *Clin Exp Hypertens A*. 1990;**12**:693-708.

- 21.-Woynarowska B, Mukherjee D, Roche AF, Siervogel RM. **Blood pressure changes during adolescence and subsequent adult blood pressure level.** *Hypertension*. 1985;**7**:695-701.
- 22.-Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. **Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies.** *Lancet*. 2002;**360**:1903-13.
- 23.-Atilla K, Vasani RS. **Prehypertension and risk of cardiovascular disease.** *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2006;**4**:111-7.
- 24.-**Joint effects of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular disease in the Asia Pacific region.** *Circulation*. 2005;**112**:3384-90.
- 25.-Banegas J, Segura J. **Presión arterial y medida del riesgo cardiovascular.** *Hipertensión*. 2007;**24**:2-6.
- 26.-Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodríguez M. **Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metaanálisis de estudios transversales.** *Med Clin (Barc)*. 2005;**124**:606-12.
- 27.-Felip A, Poch E, Davins J, Coca A. **Perfil de riesgo cardiovascular de los pacientes atendidos en las Unidades de Hipertensión españolas. Resultados del estudio QUALIHTA.** *Hipertensión*. 2007;**24**:4-10.
- 28.-Barrios V, Campuzano R, Peña G, Guzmán C, Ruilope LM. **Estratificación del riesgo cardiovascular en Atención Primaria e impacto sobre el tratamiento antihipertensivo. Estudio DIORISC.** *Hipertensión*. 2002;**19**:114-20.
- 29.-Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith Jr SC, Spertus JA, Costa F. **Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Executive summary.** *Cardiol Rev*. 2005;**13**:322-7.
- 30.-Cordero A, Alegría E, León M. **Prevalencia de síndrome metabólico.** *Rev Esp Cardiol*. 2005;**5**:11-5.
- 31.-Cordero A, Moreno A, Alegría E. **Hipertensión arterial y síndrome metabólico.** *Rev Esp Cardiol*. 2005;**5**:38-45.

## Bibliografía

- 32.-Villar Álvarez F, Banegas Banegas JR, Donado Campos J, Rodríguez Artalejo F. **Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras.** Sociedad Española de Arteriosclerosis 2007.
- 33.-Benitez Camps M, Perez Zamora S, Dalfo Baque A, Piqueras Garre MM, Losada Doval G, Vila Coll MA. **Estudio DISEHTAC II: diagnóstico y seguimiento de la hipertensión en Cataluña. Comparación con los datos de 1996.** *Aten Primaria.* 2005;**35**:7-12.
- 34.-Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, Jones DW, Kurtz T, Sheps SG, Roccella EJ. **Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research.** *Hypertension.* 2005;**45**:142-61.
- 35.-O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion JM, Mancia G, Mengden T, Myers M, Padfield P, Palatini P, Parati G, Pickering T, Redon J, Staessen J, Stergiou G, Verdecchia P. **European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement.** *J Hypertens.* 2003;**21**:821-48.
- 36.-Pickering TG. **The influence of daily activity on ambulatory blood pressure.** *Am Heart J.* 1988;**116**:1141-5.
- 37.-Pickering TG, Gerin W, Schwartz JE, Spruill TM, Davidson KW. **Franz Volhard lecture: should doctors still measure blood pressure? The missing patients with masked hypertension.** *J Hypertens.* 2008;**26**:2259-67.
- 38.-Hodgkinson J, Mant J, Martin U, Guo B, Hobbs FD, Deeks JJ, Heneghan C, Roberts N, McManus RJ. **Relative effectiveness of clinic and home blood pressure monitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: systematic review.** *BMJ.* 2011;**342**:d3621.
- 39.-Dieterle T. **Blood pressure measurement--an overview.** *Swiss Med Wkly.* 2012;**142**:w13517.
- 40.-Pickering TG, Miller NH, Ogedegbe G, Krakoff LR, Artinian NT, Goff D. **Call to action on use and reimbursement for home blood pressure monitoring: executive summary: a joint scientific statement from the American Heart**

**Association, American Society Of Hypertension, and Preventive Cardiovascular Nurses Association.** *Hypertension*. 2008;**52**:1-9.

41.-Coca A, Bertomeu V, Dalfo A, Esmatjes E, Guillen F, Guerrero L, Llisterri JL, Marin-Iranzo R, Megia C, Rodriguez-Manas L, Suarez C. **[Blood pressure self measurement: Spanish consensus document]**. *Nefrologia*. 2007;**27**:139-53.

42.-Denolle T. **[Comparison and reproducibility of 4 methods of indirect blood pressure measurement in moderate hypertension]**. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1995;**88**:1165-70.

43.-Rothwell PM. **Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension.** *Lancet*. 2010;**375**:938-48.

44.-Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlof B, Sever PS, Poulter NR. **Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension.** *Lancet*. 2010;**375**:895-905.

45.-Pickering TG, Shimbo D, Haas D. **Ambulatory blood-pressure monitoring.** *N Engl J Med*. 2006;**354**:2368-74.

46.-Hansen TW, Thijs L, Li Y, Boggia J, Kikuya M, Bjorklund-Bodegard K, Richart T, Ohkubo T, Jeppesen J, Torp-Pedersen C, Dolan E, Kuznetsova T, Stolarz-Skrzypek K, Tikhonoff V, Malyutina S, Casiglia E, Nikitin Y, Lind L, Sandoya E, Kawecka-Jaszcz K, Imai Y, Wang J, Ibsen H, O'Brien E, Staessen JA. **Prognostic value of reading-to-reading blood pressure variability over 24 hours in 8938 subjects from 11 populations.** *Hypertension*. 2010;**55**:1049-57.

47.-Parati G, Valentini M. **Prognostic relevance of blood pressure variability.** *Hypertension*. 2006;**47**:137-8.

48.-Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Rapicetta C, Reboldi G. **Impact of blood pressure variability on cardiac and cerebrovascular complications in hypertension.** *Am J Hypertens*. 2007;**20**:154-61.

49.-Parati G. **Blood pressure variability: its measurement and significance in hypertension.** *J Hypertens Suppl*. 2005;**23**:S19-25.

50.-Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Corrao G, Trevano FQ, Grassi G, Sega R. **Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study.** *Hypertension*. 2007;**49**:1265-70.

- 51.-O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mancia G, Mengden T, Myers M, Padfield P, Palatini P, Parati G, Pickering T, Redon J, Staessen J, Stergiou G, Verdecchia P. **Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement.** *J Hypertens.* 2005;**23**:697-701.
- 52.-Kikuya M, Hansen TW, Thijs L, Bjorklund-Bodegard K, Kuznetsova T, Ohkubo T, Richart T, Torp-Pedersen C, Lind L, Ibsen H, Imai Y, Staessen JA. **Diagnostic thresholds for ambulatory blood pressure monitoring based on 10-year cardiovascular risk.** *Circulation.* 2007;**115**:2145-52.
- 53.-Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Manolis A, Mengden T, O'Brien E, Ohkubo T, Padfield P, Palatini P, Pickering TG, Redon J, Revera M, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, Tisler A, Waeber B, Zanchetti A, Mancia G. **European Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring.** *J Hum Hypertens.* 2010;**24**:779-85.
- 54.-**Guidelines for the clinical use of 24 hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) (JCS 2010): - digest version.** *Circ J.* 2012;**76**:508-19.
- 55.-Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, Den Hond E, McCormack P, Staessen JA, O'Brien E. **Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study.** *Hypertension.* 2005;**46**:156-61.
- 56.-O'Brien E. **Twenty-four-hour ambulatory blood pressure measurement in clinical practice and research: a critical review of a technique in need of implementation.** *J Intern Med.* 2011;**269**:478-95.
- 57.-Sierra C, de la Sierra A, Sobrino J, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, Ruilope LM. **En representación de los Investigadores del Registro Nacional de MAPA. Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA). Monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA): características clínicas de 31.530 pacientes.** *Med Clin (Barc).* 2007;**129**:1-5.
- 58.-Gómez Marcos MA, García Ortiz L, Sánchez Rodríguez A, Parra Sánchez J, García García A, González Elena LJ. **Control de la presión arterial, concordancias y discrepancias entre diferentes métodos de medida utilizados.** *Hipertensión.* 2008;**25**:231-9.

- 59.-Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. **Prognosis of "masked" hypertension and "white-coat" hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring 10-year follow-up from the Ohasama study.** *J Am Coll Cardiol.* 2005;**46**:508-15.
- 60.-Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, Di Tommaso R, Di Mascio R, Manente BM, Caldarella MP, Neri M, Cuccurullo F, Mezzetti A. **Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension.** *Am J Hypertens.* 2005;**18**:1422-8.
- 61.-Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, Mancia G. **Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study.** *Circulation.* 2005;**111**:1777-83.
- 62.-Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. **Ambulatory blood pressure and mortality: a population-based study.** *Hypertension.* 2005;**45**:499-504.
- 63.-Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Metoki H, Obara T, Saito S, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. **Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Ohasama study.** *Hypertension.* 2005;**45**:240-5.
- 64.-Vasunta RL, Kesaniemi YA, Ylitalo A, Ukkola O. **Nondipping pattern and carotid atherosclerosis in a middle-aged population: OPERA Study.** *Am J Hypertens.* 2012;**25**:60-6.
- 65.-Fan HQ, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Boggia J, Kikuya M, Bjorklund-Bodegard K, Richart T, Ohkubo T, Jeppesen J, Torp-Pedersen C, Dolan E, Kuznetsova T, Stolarz-Skrzypek K, Tikhonoff V, Malyutina S, Casiglia E, Nikitin Y, Lind L, Sandoya E, Kawecka-Jaszcz K, Imai Y, Ibsen H, O'Brien E, Wang J, Staessen JA. **Prognostic value of isolated nocturnal hypertension on ambulatory measurement in 8711 individuals from 10 populations.** *J Hypertens.* 2010;**28**:2036-45.
- 66.-Logan AG. **Ambulatory blood pressure monitoring: its time to move on!** *J Hypertens.* 2010;**28**:2000-2.
- 67.-Kanbay M, Turgut F, Uyar ME, Akcay A, Covic A. **Causes and mechanisms of nondipping hypertension.** *Clin Exp Hypertens.* 2008;**30**:585-97.

## Bibliografia

- 68.-Gorostidi M, Sobrino J, Segura J, Sierra C, de la Sierra A, Hernandez del Rey R, Vinyoles E, Galceran JM, Lopez-Eady MD, Marin R, Banegas JR, Sarria A, Coca A, Ruilope LM. **Ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients with high cardiovascular risk: a cross-sectional analysis of a 20,000-patient database in Spain.** *J Hypertens.* 2007;**25**:977-84.
- 69.-Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshida S, Schwartz JE, Shimada K. **Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives.** *Hypertension.* 2001;**38**:852-7.
- 70.-Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, Lopez JE. **Relationship between physical activity and blood pressure in dipper and non-dipper hypertensive patients.** *J Hypertens.* 2002;**20**:1097-104.
- 71.-Cuspidi C, Meani S, Salerno M, Valerio C, Fusi V, Severgnini B, Lonati L, Magrini F, Zanchetti A. **Cardiovascular target organ damage in essential hypertensives with or without reproducible nocturnal fall in blood pressure.** *J Hypertens.* 2004;**22**:273-80.
- 72.-Routledge FS, McFetridge-Durdle JA, Dean CR. **Night-time blood pressure patterns and target organ damage: a review.** *Can J Cardiol.* 2007;**23**:132-8.
- 73.-Davidson MB, Hix JK, Vidt DG, Brotman DJ. **Association of impaired diurnal blood pressure variation with a subsequent decline in glomerular filtration rate.** *Arch Intern Med.* 2006;**166**:846-52.
- 74.-Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Guerrieri M, Gatteschi C, Zampi I, Santucci A, et al. **Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension.** *Hypertension.* 1994;**24**:793-801.
- 75.-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. **Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators.** *JAMA.* 1999;**282**:539-46.
- 76.-Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, et al. **Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline. The Ohasama Study.** *Hypertension.* 2006;**47**:149-54.

- 77.-Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, Matsubara M, Hashimoto J, Hoshi H, Araki T, Tsuji I, Satoh H, Hisamichi S, Imai Y. **Prognostic 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.
- 78.-Fagard RH, Celis H. **Prognostic significance of various characteristics of out-of-the-office blood pressure.** *J Hypertens.* 2004;**22**:1663-6.
- 79.-Holl RW, Pavlovic M, Heinze E, Thon A. **Circadian blood pressure during the early course of type 1 diabetes. Analysis of 1,011 ambulatory blood pressure recordings in 354 adolescents and young adults.** *Diabetes Care.* 1999;**22**:1151-7.
- 80.-Lurbe E, Redon J, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V. **The spectrum of circadian blood pressure changes in type I diabetic patients.** *J Hypertens.* 2001;**19**:1421-8.
- 81.-Peixoto AJ, White WB. **Circadian blood pressure: clinical implications based on the pathophysiology of its variability.** *Kidney Int.* 2007;**71**:855-60.
- 82.-Spallone V, Maiello MR, Cicconetti E, Pannone A, Barini A, Gambardella S, Menzinger G. **Factors determining the 24-h blood pressure profile in normotensive patients with type 1 and type 2 diabetes.** *J Hum Hypertens.* 2001;**15**:239-46.
- 83.-Mediavilla García JD, Fernández Torres C, López de la torre M, Aliaga Martínez L, Jiménez Alonso J. **Monitorización ambulatoria de la presión arterial y enfermedad renal crónica en pacientes hipertensos diabéticos tipo 2 y en pacientes hipertensos.** *Hipertensión.* 2008;**25**.
- 84.-SEH-LELHA. **Guía Española de Hipertensión Arterial 2005.** *Hipertensión.* 2005;**22**:16-26.
- 85.-Vinyoles E. **Presión ambulatoria y enfermedad cardiovascular.** *Hipertensión.* 2008;**25**:35-43.
- 86.-Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Schillaci G, Sacchi N, Santucci A, Santucci C, Reboldi G, Porcellati C. **Prognostic significance of blood pressure variability in essential hypertension.** *Blood Press Monit.* 1996;**1**:3-11.
- 87.-Tatasciore A, Renda G, Zimarino M, Soccio M, Bilo G, Parati G, Schillaci G, De Caterina R. **Awake systolic blood pressure variability correlates with target-organ damage in hypertensive subjects.** *Hypertension.* 2007;**50**:325-32.

88.-Garcia-Ortiz L, Gomez-Marcos MA, Martin-Moreiras J, Gonzalez-Elena LJ, Recio-Rodriguez JI, Castano-Sanchez Y, Grandes G, Martinez-Salgado C. **Pulse pressure and nocturnal fall in blood pressure are predictors of vascular, cardiac and renal target organ damage in hypertensive patients (LOD-RISK study).** *Blood Press Monit.* 2009;**14**:145-51.

89.-Musini VM, Wright JM. **Factors affecting blood pressure variability: lessons learned from two systematic reviews of randomized controlled trials.** *PLoS One.* 2009;**4**:e5673.

90.-Parati G, Rizzoni D. **Assessing the prognostic relevance of blood pressure variability: discrepant information from different indices.** *J Hypertens.* 2005;**23**:483-6.

91.-Pringle E, Phillips C, Thijs L, Davidson C, Staessen JA, de Leeuw PW, Jaaskivi M, Nachev C, Parati G, O'Brien ET, Tuomilehto J, Webster J, Bulpitt CJ, Fagard RH. **Systolic blood pressure variability as a risk factor for stroke and cardiovascular mortality in the elderly hypertensive population.** *J Hypertens.* 2003;**21**:2251-7.

92.-Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, Carugo S, Cesana G, Schiavina R, Valagussa F, Bombelli M, Giannattasio C, Zanchetti A, Mancia G. **Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: Data from the general population (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni [PAMELA] Study).** *Circulation.* 2001;**104**:1385-92.

93.-Zakopoulos NA, Tsivgoulis G, Barlas G, Papamichael C, Spengos K, Manios E, Ikonomidis I, Kotsis V, Spiliopoulou I, Vemmos K, Mavrikakis M, Mouloupoulos SD. **Time rate of blood pressure variation is associated with increased common carotid artery intima-media thickness.** *Hypertension.* 2005;**45**:505-12.

94.-Hsieh YT, Tu ST, Cho TJ, Chang SJ, Chen JF, Hsieh MC. **Visit-to-visit variability in blood pressure strongly predicts all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: a 5.5-year prospective analysis.** *Eur J Clin Invest.* 2012;**42**:245-53.

95.-Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H. **Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications.** *Eur Heart J.* 2006;**27**:2588-605.

96.-Kotsis V, Stabouli S, Karafillis I, Papakatsika S, Rizos Z, Miyakis S, Gouloupoulou S, Parati G, Nilsson P. **Arterial stiffness and 24 h ambulatory blood pressure**

**monitoring in young healthy volunteers: the early vascular ageing Aristotle University Thessaloniki Study (EVA-ARIS Study).** *Atherosclerosis*. 2011;**219**:194-9.

97.-Bilo G, Giglio A, Styczkiewicz K, Caldara G, Kawecka-Jaszcz K, Mancia G, Parati G. **How to improve the assessment of 24-h blood pressure variability.** *Blood Press Monit*. 2005;**10**:321-3.

98.-Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. **Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension.** *J Hum Hypertens*. 2009;**23**:645-53.

99.-Kim KI, Lee JH, Chang HJ, Cho YS, Youn TJ, Chung WY, Chae IH, Choi DJ, Park KU, Kim CH. **Association between blood pressure variability and inflammatory marker in hypertensive patients.** *Circ J*. 2008;**72**:293-8.

100.-Mena L, Pintos S, Queipo NV, Aizpurua JA, Maestre G, Sulbaran T. **A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability.** *J Hypertens*. 2005;**23**:505-11.

101.-Cay S, Cagirci G, Demir AD, Balbay Y, Erbay AR, Aydogdu S, Maden O. **Ambulatory blood pressure variability is associated with restenosis after percutaneous coronary intervention in normotensive patients.** *Atherosclerosis*. 2011;**219**:951-7.

102.-Eto M, Toba K, Akishita M, Kozaki K, Watanabe T, Kim S, Hashimoto M, Sudoh N, Yoshizumi M, Ouchi Y. **Reduced endothelial vasomotor function and enhanced neointimal formation after vascular injury in a rat model of blood pressure lability.** *Hypertens Res*. 2003;**26**:991-8.

103.-Kario K. **Morning surge and variability in blood pressure: a new therapeutic target?** *Hypertension*. 2005;**45**:485-6.

104.-Kario K, Pickering TG, Hoshide S, Eguchi K, Ishikawa J, Morinari M, Hoshide Y, Shimada K. **Morning blood pressure surge and hypertensive cerebrovascular disease: role of the alpha adrenergic sympathetic nervous system.** *Am J Hypertens*. 2004;**17**:668-75.

105.-Asl BM, Setarehdan SK, Mohebbi M. **Support vector machine-based arrhythmia classification using reduced features of heart rate variability signal.** *Artif Intell Med*. 2008;**44**:51-64.

## Bibliografia

- 106.-Ramirez-Villegas JF, Lam-Espinosa E, Ramirez-Moreno DF, Calvo-Echeverry PC, Agredo-Rodriguez W. **Heart rate variability dynamics for the prognosis of cardiovascular risk.** *PLoS One.* 2011;**6**:e17060.
- 107.-Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS, Jr., Cupples LA. **Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study.** *Am Heart J.* 1987;**113**:1489-94.
- 108.-King DE, Everett CJ, Mainous AG, 3rd, Liszka HA. **Long-term prognostic value of resting heart rate in subjects with prehypertension.** *Am J Hypertens.* 2006;**19**:796-800.
- 109.-Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R. **Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial.** *Lancet.* 2008;**372**:817-21.
- 110.-Bangalore S, Sawhney S, Messerli FH. **Relation of beta-blocker-induced heart rate lowering and cardioprotection in hypertension.** *J Am Coll Cardiol.* 2008;**52**:1482-9.
- 111.-Albaladejo P, Copie X, Boutouyrie P, Laloux B, Declere AD, Smulyan H, Benetos A. **Heart rate, arterial stiffness, and wave reflections in paced patients.** *Hypertension.* 2001;**38**:949-52.
- 112.-Thomas F, Bean K, Provost JC, Guize L, Benetos A. **Combined effects of heart rate and pulse pressure on cardiovascular mortality according to age.** *J Hypertens.* 2001;**19**:863-9.
- 113.-Palatini P, Thijs L, Staessen JA, Fagard RH, Bulpitt CJ, Clement DL, de Leeuw PW, Jaaskivi M, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Parati G, Rodicio JL, Roman E, Sarti C, Tuomilehto J. **Predictive value of clinic and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension.** *Arch Intern Med.* 2002;**162**:2313-21.
- 114.-Facila L, Pallares V, Peset A, Perez M, Gil V, Montagud V, Bellido V, Bertomeu-Gonzalez V, Redon J. **Twenty-four-hour ambulatory heart rate and organ damage in primary hypertension.** *Blood Press.* 2010;**19**:104-9.
- 115.-Cuspidi C, Valerio C, Meani S, Sala C, Esposito A, Masaidi M, Negri F, Giudici V, Zanchetti A, Mancia G. **Ambulatory heart rate and target organ damage in never-treated essential hypertensives.** *J Hum Hypertens.* 2008;**22**:89-95.

- 116.-Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetiere P. **Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death.** *N Engl J Med.* 2005;**352**:1951-8.
- 117.-Rogowski O, Shapira I, Shirom A, Melamed S, Toker S, Berliner S. **Heart rate and microinflammation in men: a relevant atherothrombotic link.** *Heart.* 2007;**93**:940-4.
- 118.-Singh RB, Cornelissen G, Weydahl A, Schwartzkopff O, Katinas G, Otsuka K, Watanabe Y, Yano S, Mori H, Ichimaru Y, Mitsutake G, Pella D, Fanghong L, Zhao Z, Rao RS, Gvozdjakova A, Halberg F. **Circadian heart rate and blood pressure variability considered for research and patient care.** *Int J Cardiol.* 2003;**87**:9-28.
- 119.-Earnest CP, Lavie CJ, Blair SN, Church TS. **Heart rate variability characteristics in sedentary postmenopausal women following six months of exercise training: the DREW study.** *PLoS One.* 2008;**3**:e2288.
- 120.-Bohm M, Reil JC, Danchin N, Thoenes M, Bramlage P, Volpe M. **Association of heart rate with microalbuminuria in cardiovascular risk patients: data from I-SEARCH.** *J Hypertens.* 2008;**26**:18-25.
- 121.-Inoue T, Iseki K, Iseki C, Ohya Y, Kinjo K, Takishita S. **Heart rate as a risk factor for developing chronic kidney disease: longitudinal analysis of a screened cohort.** *Clin Exp Nephrol.* 2009;**13**:487-93.
- 122.-Rajendra Acharya U, Paul Joseph K, Kannathal N, Lim CM, Suri JS. **Heart rate variability: a review.** *Med Biol Eng Comput.* 2006;**44**:1031-51.
- 123.-Lahoz C, Mostaza JM. **La aterosclerosis como enfermedad sistémica.** *Rev Esp Cardiol.* 2007;**60**:184-95.
- 124.-Segura J, Ruilope LM, Zanchetti A. **On the importance of estimating renal function for cardiovascular risk assessment.** *J Hypertens.* 2004;**22**:1635-9.
- 125.-Segura de la Morena J, Garcia Donaire JA, Ruilope Urioste LM. **[Relevance of chronic kidney disease and cardiovascular prognosis in arterial hypertension].** *Med Clin (Barc).* 2004;**123**:143-8.
- 126.-Swedko PJ, Clark HD, Paramsothy K, Akbari A. **Serum creatinine is an inadequate screening test for renal failure in elderly patients.** *Arch Intern Med.* 2003;**163**:356-60.

## Bibliografia

127.-Jager A, Kostense PJ, Ruhe HG, Heine RJ, Nijpels G, Dekker JM, Bouter LM, Stehouwer CD. **Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects: five-year follow-up of the Hoorn Study.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;**19**:617-24.

128.-Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K. **Arterial hypertension, microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease.** *Hypertension.* 2000;**35**:898-903.

129.-Romundstad S, Holmen J, Hallan H, Kvenild K, Ellekjaer H. **Microalbuminuria and all-cause mortality in treated hypertensive individuals: does sex matter? The Nord-Trondelag Health Study (HUNT), Norway.** *Circulation.* 2003;**108**:2783-9.

130.-Cockcroft DW, Gault MH. **Prediction of creatinine clearance from serum creatinine.** *Nephron.* 1976;**16**:31-41.

131.-Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, Kusek JW, Van Lente F. **Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate.** *Ann Intern Med.* 2006;**145**:247-54.

132.-Gomez-Marcos MA, Martinez-Salgado C, Grandes G, Recio-Rodriguez JI, Castano Sanchez Y, Rodriguez Sanchez E, Garcia-Ortiz L. **[Subclinical and established kidney disease in recently diagnosed hypertensive patients].** *Med Clin (Barc).* 2010;**134**:246-53.

133.-Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, White HD, Nordlander R, Maggioni A, Dickstein K, Zelenkofske S, Leimberger JD, Califf RM, Pfeffer MA. **Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction.** *N Engl J Med.* 2004;**351**:1285-95.

134.-Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, Halle JP, Young J, Rashkow A, Joyce C, Nawaz S, Yusuf S. **Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals.** *JAMA.* 2001;**286**:421-6.

135.-Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B, Elmfeldt D, Kjeldsen S, Kolloch R, Larochelle P, McInnes GT, Mallion JM, Ruilope L, Wedel H. **Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the**

**Hypertension Optimal Treatment Study. HOT Study Group. *J Hypertens.* 2001;**19**:1149-59.**

136.-Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H, Zanchetti A. **Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol.* 2001;**12**:218-25.**

137.-Reis SE, Olson MB, Fried L, Reeser V, Mankad S, Pepine CJ, Kerensky R, Merz CN, Sharaf BL, Sopko G, Rogers WJ, Holubkov R. **Mild renal insufficiency is associated with angiographic coronary artery disease in women. *Circulation.* 2002;**105**:2826-9.**

138.-Ceriotti F, Boyd JC, Klein G, Henny J, Queralto J, Kairisto V, Panteghini M. **Reference intervals for serum creatinine concentrations: assessment of available data for global application. *Clin Chem.* 2008;**54**:559-66.**

139.-Giavarina D, Cruz DN, Soffiati G, Ronco C. **Comparison of estimated glomerular filtration rate (eGFR) using the MDRD and CKD-EPI equations for CKD screening in a large population. *Clin Nephrol.* 2010;**74**:358-63.**

140.-de Leeuw PW, Ruilope LM, Palmer CR, Brown MJ, Castaigne A, Mancia G, Rosenthal T, Wagener G. **Clinical significance of renal function in hypertensive patients at high risk: results from the INSIGHT trial. *Arch Intern Med.* 2004;**164**:2459-64.**

141.-De Leeuw PW, Thijs L, Birkenhager WH, Voyaki SM, Efstratopoulos AD, Fagard RH, Leonetti G, Nachev C, Petrie JC, Rodicio JL, Rosenfeld JJ, Sarti C, Staessen JA. **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.**

142.-Wang JG, Staessen JA, Fagard RH, Birkenhager WH, Gong L, Liu L. **Prognostic significance of serum creatinine and uric acid in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *Hypertension.* 2001;**37**:1069-74.**

143.-Pahor M, Shorr RI, Somes GW, Cushman WC, Ferrucci L, Bailey JE, Elam JT, Applegate WB. **Diuretic-based treatment and cardiovascular events in patients with mild renal dysfunction enrolled in the systolic hypertension in the elderly program. *Arch Intern Med.* 1998;**158**:1340-5.**

144.-Levey AS, Stevens LA. **Estimating GFR using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates,**

**lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions.** *Am J Kidney Dis.* 2010;**55**:622-7.

145.-Stevens LA, Coresh J, Feldman HI, Greene T, Lash JP, Nelson RG, Rahman M, Deysher AE, Zhang YL, Schmid CH, Levey AS. **Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population.** *J Am Soc Nephrol.* 2007;**18**:2749-57.

146.-Stevens LA, Li S, Kurella Tamura M, Chen SC, Vassalotti JA, Norris KC, Whaley-Connell AT, Bakris GL, McCullough PA. **Comparison of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study equations: risk factors for and complications of CKD and mortality in the Kidney Early Evaluation Program (KEEP).** *Am J Kidney Dis.* 2011;**57**:S9-16.

147.-Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J, Ckd EPI. **A new equation to estimate glomerular filtration rate.** *Ann Intern Med.* 2009;**150**:604-12.

148.-Martínez Castelao A, Bover Sanjuán J, Górriz Teruel J, Segura de la Morena J. **Documento de consenso sobre la Enfermedad Renal Crónica 2012.** Available from:

[http://www.senefro.org/modules/news/images/v\\_5.doc\\_consenso\\_final\\_\\_\\_131212\\_copy1.pdf](http://www.senefro.org/modules/news/images/v_5.doc_consenso_final___131212_copy1.pdf).

149.-Matsushita K, Selvin E, Bash LD, Astor BC, Coresh J. **Risk implications of the new CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation compared with the MDRD Study equation for estimated GFR: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study.** *Am J Kidney Dis.* 2010;**55**:648-59.

150.-Teruel Briones JL, Gomis Couto A, Sabater J, Fernandez Lucas M, Rodriguez Mendiola N, Villafruela JJ, Quereda C. **Validation of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation in advanced chronic renal failure.** *Nefrologia.* 2011;**31**:677-82.

151.-Camargo EG, Soares AA, Detanico AB, Weinert LS, Veronese FV, Gomes EC, Silveiro SP. **The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation is less accurate in patients with Type 2 diabetes when compared with healthy individuals.** *Diabet Med.* 2011;**28**:90-5.

152.-Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, Emberson JR, Jafar TH, Jee SH, Polkinghorne KR, Shankar A, Smith DH, Tonelli M, Warnock DG, Wen CP, Coresh J,

Gansevoort RT, Hemmelgarn BR, Levey AS. **Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate.** *JAMA.* 2012;**307**:1941-51.

153.-Skali H, Uno H, Levey AS, Inker LA, Pfeffer MA, Solomon SD. **Prognostic assessment of estimated glomerular filtration rate by the new Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation in comparison with the Modification of Diet in Renal Disease Study equation.** *Am Heart J.* 2011;**162**:548-54.

154.-Gomez Marcos MA, Rodriguez Sanchez E, Recio Rodriguez JI, Martin Cantera M, Ramos Blanes R, Garcia Ortiz L. **[Differences between the CKD-EPI and the MDRD equations when estimating the glomerular filtration rate in hypertensive patients].** *Nefrologia.* 2010;**30**:458-62.

155.-AlFaleh HF, Alsuwaida AO, Ullah A, Hersi A, AlHabib KF, AlShahrani A, AlNemer K, AlSaif S, Taraben A, Ahmed WH, Balghith MA, Kashour T. **Glomerular filtration rate estimated by the CKD-EPI formula is a powerful predictor of in-hospital adverse clinical outcomes after an acute coronary syndrome.** *Angiology.* 2012;**63**:119-26.

156.-Madero M, Sarnak MJ. **Creatinine-based formulae for estimating glomerular filtration rate: is it time to change to chronic kidney disease epidemiology collaboration equation?** *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2011;**20**:622-30.

157.-Alcazar R, Egocheaga MI, Orte L, Lobos JM, Gonzalez Parra E, Alvarez Guisasola F, Gorriz JL, Navarro JF, Martin de Francisco AL. **[SEN-SEMFYC consensus document on chronic kidney disease].** *Nefrologia.* 2008;**28**:273-82.

158.-**Executive summary: Standards of medical care in diabetes--2013.** *Diabetes Care.* 2013;**36 Suppl 1**:S4-10.

159.-Eknoyan G, Hostetter T, Bakris GL, Hebert L, Levey AS, Parving HH, Steffes MW, Toto R. **Proteinuria and other markers of chronic kidney disease: a position statement of the national kidney foundation (NKF) and the national institute of diabetes and digestive and kidney diseases (NIDDK).** *Am J Kidney Dis.* 2003;**42**:617-22.

160.-Hillege HL, Janssen WM, Bak AA, Diercks GF, Grobbee DE, Crijns HJ, Van Gilst WH, De Zeeuw D, De Jong PE. **Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of**

**cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity.** *J Intern Med.* 2001;**249**:519-26.

161.-Mattix HJ, Hsu CY, Shaykevich S, Curhan G. **Use of the albumin/creatinine ratio to detect microalbuminuria: implications of sex and race.** *J Am Soc Nephrol.* 2002;**13**:1034-9.

162.-de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, Snapinn S, Cooper ME, Mitch WE, Brenner BM. **Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL.** *Kidney Int.* 2004;**65**:2309-20.

163.-Eijkelkamp WB, Zhang Z, Remuzzi G, Parving HH, Cooper ME, Keane WF, Shahinfar S, Gleim GW, Weir MR, Brenner BM, de Zeeuw D. **Albuminuria is a target for renoprotective therapy independent from blood pressure in patients with type 2 diabetic nephropathy: post hoc analysis from the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial.** *J Am Soc Nephrol.* 2007;**18**:1540-6.

164.-de Jong PE, Gansevoort RT, Bakker SJ. **Macroalbuminuria and microalbuminuria: do both predict renal and cardiovascular events with similar strength?** *J Nephrol.* 2007;**20**:375-80.

165.-Taal MW, Brenner BM. **Renal risk scores: progress and prospects.** *Kidney Int.* 2008;**73**:1216-9.

166.-Hallan SI, Ritz E, Lydersen S, Romundstad S, Kvenild K, Orth SR. **Combining GFR and albuminuria to classify CKD improves prediction of ESRD.** *J Am Soc Nephrol.* 2009;**20**:1069-77.

167.-Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, James MT, Klarenbach S, Quinn RR, Wiebe N, Tonelli M. **Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes.** *JAMA.* 2010;**303**:423-9.

168.-Brantsma AH, Bakker SJ, de Zeeuw D, de Jong PE, Gansevoort RT. **Extended prognostic value of urinary albumin excretion for cardiovascular events.** *J Am Soc Nephrol.* 2008;**19**:1785-91.

169.-Montanes Bermudez R, Gracia Garcia S, Perez Surribas D, Martinez Castela A, Bover Sanjuan J. **Consensus document. Recommendations on assessing proteinuria during the diagnosis and follow-up of chronic kidney disease.** *Nefrologia.* 2011;**31**:331-45.

- 170.-Gomez-Marcos MA, Recio-Rodriguez JI, Patino-Alonso MC, Agudo-Conde C, Gomez-Sanchez L, Rodriguez-Sanchez E, Gomez-Sanchez M, Garcia-Ortiz L. **Yearly evolution of organ damage markers in diabetes or metabolic syndrome: data from the LOD-DIABETES study.** *Cardiovasc Diabetol.* 2011;**10**:90.
- 171.-da Costa W, Riera AR, Costa Fde A, Bombig MT, de Paola AA, Carvalho AC, Fonseca FH, Luna Filho B, Pova R. **Correlation of electrocardiographic left ventricular hypertrophy criteria with left ventricular mass by echocardiogram in obese hypertensive patients.** *J Electrocardiol.* 2008;**41**:724-9.
- 172.-Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Zampi I, Porcellati C. **Prognostic value of a new electrocardiographic method for diagnosis of left ventricular hypertrophy in essential hypertension.** *J Am Coll Cardiol.* 1998;**31**:383-90.
- 173.-Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, Rokkedal J, Harris K, Aurup P, Dahlöf B. **Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension.** *JAMA.* 2004;**292**:2350-6.
- 174.-Pewsnér D, Juni P, Egger M, Battaglia M, Sundstrom J, Bachmann LM. **Accuracy of electrocardiography in diagnosis of left ventricular hypertrophy in arterial hypertension: systematic review.** *BMJ.* 2007;**335**:711.
- 175.-Felix-Redondo FJ, Fernandez-Berges D, Calderon A, Consuegra-Sanchez L, Lozano L, Barrios V. **Prevalence of left-ventricular hypertrophy by multiple electrocardiographic criteria in general population: Hermex study.** *J Hypertens.* 2012;**30**:1460-7.
- 176.-Gonzalez-Juanatey JR, Cea-Calvo L, Bertomeu V, Aznar J. **[Electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy and cardiovascular risk in hypertensives. VIIDA study].** *Rev Esp Cardiol.* 2007;**60**:148-56.
- 177.-Calderon A, Barrios V, Escobar C, Ferrer E, Barrios S, Gonzalez-Pedel V, Montoro P, Navarro-Cid J. **Detection of left ventricular hypertrophy by different electrocardiographic criteria in clinical practice. Findings from the Sara study.** *Clin Exp Hypertens.* 2010;**32**:145-53.
- 178.-Barrios V, Calderon A, Coca A, Gonzalez-Juanatey JR, Sarria A, Rodriguez-Padial L. **[Computerized interpretation of the electrocardiogram in the diagnosis of left ventricular hypertrophy. The ELECTROPRES project].** *Rev Clin Esp.* 2011;**211**:391-9.

179.-Rodriguez-Padial L, Rodriguez-Picon B, Jerez-Valero M, Casares-Medrano J, Akerstrom FO, Calderon A, Barrios V, Sarria-Santamera A, Gonzalez-Juanatey JR, Coca A, Andres J, Ruiz-Baena J. **Diagnostic accuracy of computer-assisted electrocardiography in the diagnosis of left ventricular hypertrophy in left bundle branch block.** *Rev Esp Cardiol (Engl)*. 2012;**65**:38-46.

180.-Hancock EW, Deal BJ, Mirvis DM, Okin P, Kligfield P, Gettes LS, Bailey JJ, Childers R, Gorgels A, Josephson M, Kors JA, Macfarlane P, Mason JW, Pahlm O, Rautaharju PM, Surawicz B, van Herpen G, Wagner GS, Wellens H. **AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part V: electrocardiogram changes associated with cardiac chamber hypertrophy: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society: endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology.** *Circulation*. 2009;**119**:e251-61.

181.-Verdecchia P, Porcellati C, Reboldi G, Gattobigio R, Borgioni C, Pearson TA, Ambrosio G. **Left ventricular hypertrophy as an independent predictor of acute cerebrovascular events in essential hypertension.** *Circulation*. 2001;**104**:2039-44.

182.-Agabiti-Rosei E, Muiesan ML, Salvetti M. **New approaches to the assessment of left ventricular hypertrophy.** *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2007;**1**:119-28.

183.-Ishikawa J, Ishikawa S, Kabutoya T, Gotoh T, Kayaba K, Schwartz JE, Pickering TG, Shimada K, Kario K. **Cornell product left ventricular hypertrophy in electrocardiogram and the risk of stroke in a general population.** *Hypertension*. 2009;**53**:28-34.

184.-Lozano JV, Redon J, Cea-Calvo L, Fernandez-Perez C, Navarro J, Bonet A, Gonzalez-Esteban J. **[Left ventricular hypertrophy in the Spanish hypertensive population. The ERIC-HTA study].** *Rev Esp Cardiol*. 2006;**59**:136-42.

185.-Barrios V, Escobar C, Calderon A, Ribas L, Marti D, Asin E. **Prevalence of left ventricular hypertrophy detected by Cornell voltage-duration product in a hypertensive population.** *Blood Press*. 2008;**17**:110-5.

186.-Agabiti-Rosei E, Muiesan ML, Salvetti M. **Evaluation of subclinical target organ damage for risk assessment and treatment in the hypertensive patients: left ventricular hypertrophy.** *J Am Soc Nephrol*. 2006;**17**:S104-8.

- 187.-Verdecchia P, Angeli F, Cavallini C, Mazzotta G, Repaci S, Pede S, Borgioni C, Gentile G, Reboldi G. **The voltage of R wave in lead aVL improves risk stratification in hypertensive patients without ECG left ventricular hypertrophy.** *J Hypertens.* 2009;**27**:1697-704.
- 188.-Havranek EP, Emsermann CD, Froshaug DN, Masoudi FA, Krantz MJ, Hanratty R, Estacio RO, Dickinson LM, Steiner JF. **Thresholds in the relationship between mortality and left ventricular hypertrophy defined by electrocardiography.** *J Electrocardiol.* 2008;**41**:342-50.
- 189.-Havranek EP, Froshaug DB, Emserman CD, Hanratty R, Krantz MJ, Masoudi FA, Dickinson LM, Steiner JF. **Left ventricular hypertrophy and cardiovascular mortality by race and ethnicity.** *Am J Med.* 2008;**121**:870-5.
- 190.-Cuspidi C, Grassi G. **Electrocardiographic diagnosis of left-ventricular hypertrophy: good news for the clinician?** *J Hypertens.* 2012;**30**:884-6.
- 191.-Matsui Y, Ishikawa J, Eguchi K, Hoshida S, Miyashita H, Shimada K, Kario K. **The influence of wave reflection on left ventricular hypertrophy in hypertensive patients is modified by age and gender.** *Hypertens Res.* 2008;**31**:649-56.
- 192.-Meijs MF, Doevendans PA, Cramer MJ, Vonken EJ, Velthuis BK, van der Graaf Y, Visseren FL, Mali WP, Bots ML. **Relation of common carotid íntima-media thickness with left ventricular mass caused by shared risk factors for hypertrophy.** *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;**22**:499-504.
- 193.-Garcia-Garcia A, Gomez-Marcos MA, Recio-Rodriguez JI, Gonzalez-Elena LJ, Parra-Sanchez J, Fe Munoz-Moreno M, Alonso CP, Gude F, Garcia-Ortiz L. **Relationship between ambulatory arterial stiffness index and subclinical target organ damage in hypertensive patients.** *Hypertens Res.* 2011;**34**:180-6.
- 194.-Gomez-Marcos MA, Recio-Rodriguez JI, Patino-Alonso MC, Gomez-Sanchez L, Agudo-Conde C, Gomez-Sanchez M, Rodriguez-Sanchez E, Garcia-Ortiz L. **Ambulatory arterial stiffness indices and target organ damage in hypertension.** *BMC Cardiovasc Disord.* 2012;**12**:1.
- 195.-Schillaci G, Parati G, Pirro M, Pucci G, Mannarino MR, Sperandini L, Mannarino E. **Ambulatory arterial stiffness index is not a specific marker of reduced arterial compliance.** *Hypertension.* 2007;**49**:986-91.
- 196.-Leoncini G, Ratto E, Viazzi F, Vaccaro V, Parodi A, Falqui V, Conti N, Tomolillo C, Deferrari G, Pontremoli R. **Increased ambulatory arterial stiffness index is**

**associated with target organ damage in primary hypertension.** *Hypertension*. 2006;**48**:397-403.

197.-Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. **Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study.** *N Engl J Med*. 1990;**322**:1561-6.

198.-Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Zanchetti A. **Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey.** *J Hypertens*. 2002;**20**:1307-14.

199.-Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, Hughes AD, Thurston H, O'Rourke M. **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.

200.-Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, Asmar R, Reneman RS, Hoeks AP, Breteler MM, Witteman JC. **Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study.** *Circulation*. 2006;**113**:657-63.

201.-Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, Folsom AR, Hirsch AT, Dramaix M, deBacker G, Wautrecht JC, Kornitzer M, Newman AB, Cushman M, Sutton-Tyrrell K, Lee AJ, Price JF, d'Agostino RB, Murabito JM, Norman PE, Jamrozik K, Curb JD, Masaki KH, Rodriguez BL, Dekker JM, Bouter LM, Heine RJ, Nijpels G, Stehouwer CD, Ferrucci L, McDermott MM, Stoffers HE, Hooi JD, Knottnerus JA, Ogren M, Hedblad B, Witteman JC, Breteler MM, Hunink MG, Hofman A, Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Hiatt WR, Hamman R, Resnick HE, Guralnik J. **Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis.** *JAMA*. 2008;**300**:197-208.

202.-Coutinho T, Rooke TW, Kullo IJ. **Arterial dysfunction and functional performance in patients with peripheral artery disease: a review.** *Vasc Med*. 2011;**16**:203-11.

203.-Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, Devereux RB, Jones KL, Fabsitz RR, Howard BV. **Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study.** *Circulation*. 2004;**109**:733-9.

- 204.-Heald CL, Fowkes FG, Murray GD, Price JF. **Risk of mortality and cardiovascular disease associated with the ankle-brachial index: Systematic review.** *Atherosclerosis*. 2006;**189**:61-9.
- 205.-Selvin E, Erlinger TP. **Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000.** *Circulation*. 2004;**110**:738-43.
- 206.-Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. **Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II).** *J Vasc Surg*. 2007;**45 Suppl S**:S5-67.
- 207.-Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, Cifkova R, Clement D, Coca A, Dominiczak A, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Grassi G, Haller H, Heagerty A, Kjeldsen SE, Kiowski W, Mallion JM, Manolis A, Narkiewicz K, Nilsson P, Olsen MH, Rahn KH, Redon J, Rodicio J, Ruilope L, Schmieder RE, Struijker-Boudier HA, van Zwieten PA, Viigimaa M, Zanchetti A. **Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document.** *J Hypertens*. 2009;**27**:2121-58.
- 208.-Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. **Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis.** *Circulation*. 2007;**115**:459-67.
- 209.-Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, Clegg LX. **Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993.** *Am J Epidemiol*. 1997;**146**:483-94.
- 210.-Takiuchi S, Kamide K, Miwa Y, Tomiyama M, Yoshii M, Matayoshi T, Horio T, Kawano Y. **Diagnostic value of carotid intima-media thickness and plaque score for predicting target organ damage in patients with essential hypertension.** *J Hum Hypertens*. 2004;**18**:17-23.
- 211.-Touboul PJ, Hernandez-Hernandez R, Kucukoglu S, Woo KS, Vicaut E, Labreuche J, Migom C, Silva H, Vinueza R. **Carotid artery intima media thickness, plaque and Framingham cardiovascular score in Asia, Africa/Middle East and Latin America: the PARC-AALA study.** *Int J Cardiovasc Imaging*. 2007;**23**:557-67.
- 212.-Zanchetti A, Hennig M, Hollweck R, Bond G, Tang R, Cuspidi C, Parati G, Facchetti R, Mancia G. **Baseline values but not treatment-induced changes in**

**carotid intima-media thickness predict incident cardiovascular events in treated hypertensive patients: findings in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA).** *Circulation*. 2009;**120**:1084-90.

213.-O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, Jr. **Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group.** *N Engl J Med*. 1999;**340**:14-22.

214.-Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. **Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis.** *Atherosclerosis*. 2012;**220**:128-33.

215.-Finn AV, Kolodgie FD, Virmani R. **Correlation between carotid intimal/medial thickness and atherosclerosis: a point of view from pathology.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;**30**:177-81.

216.-Brohall G, Oden A, Fagerberg B. **Carotid artery intima-media thickness in patients with Type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance: a systematic review.** *Diabet Med*. 2006;**23**:609-16.

217.-Puato M, Palatini P, Zanardo M, Dorigatti F, Tirrito C, Rattazzi M, Pauletto P. **Increase in carotid intima-media thickness in grade I hypertensive subjects: white-coat versus sustained hypertension.** *Hypertension*. 2008;**51**:1300-5.

218.-Degnan AJ, Young VE, Gillard JH. **Advances in noninvasive imaging for evaluating clinical risk and guiding therapy in carotid atherosclerosis.** *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2012;**10**:37-53.

219.-Grau M, Subirana I, Agis D, Ramos R, Basagana X, Marti R, de Groot E, Arnold RJ, Marrugat J, Kunzli N, Elosua R. **Carotid Intima-media Thickness in the Spanish Population: Reference Ranges and Association With Cardiovascular Risk Factors.** *Rev Esp Cardiol*. 2012;**65**:1086-93.

220.-Nair SB, Malik R, Khattar RS. **Carotid intima-media thickness: ultrasound measurement, prognostic value and role in clinical practice.** *Postgrad Med J*. 2012;**88**:694-9.

221.-Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, Csiba L, Desvarieux M, Ebrahim S, Fatar M, Hernandez Hernandez R, Jaff M, Kownator S, Prati P, Rundek T, Sitzer M, Schminke U, Tardif JC, Taylor A, Vicaud E, Woo KS, Zannad F, Zureik M. **Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-**

2006). **An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006.** *Cerebrovasc Dis.* 2007;**23**:75-80.

222.-O'Leary DH, Bots ML. **Imaging of atherosclerosis: carotid intima-media thickness.** *Eur Heart J.* 2010;**31**:1682-9.

223.-London GM, Pannier B. **Arterial functions: how to interpret the complex physiology.** *Nephrol Dial Transplant.* 2010;**25**:3815-23.

224.-Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. **Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis.** *J Am Coll Cardiol.* 2010;**55**:1318-27.

225.-Dart AM, Kingwell BA. **Pulse pressure--a review of mechanisms and clinical relevance.** *J Am Coll Cardiol.* 2001;**37**:975-84.

226.-Tozawa M, Iseki K, Iseki C, Takishita S. **Pulse pressure and risk of total mortality and cardiovascular events in patients on chronic hemodialysis.** *Kidney Int.* 2002;**61**:717-26.

227.-de Simone G, Roman MJ, Alderman MH, Galderisi M, de Divitiis O, Devereux RB. **Is high pulse pressure a marker of preclinical cardiovascular disease?** *Hypertension.* 2005;**45**:575-9.

228.-Gasowski J, Fagard RH, Staessen JA, Grodzicki T, Pocock S, Boutitie F, Gueyffier F, Boissel JP. **Pulsatile blood pressure component as predictor of mortality in hypertension: a meta-analysis of clinical trial control groups.** *J Hypertens.* 2002;**20**:145-51.

229.-Blacher J, Staessen JA, Girerd X, Gasowski J, Thijs L, Liu L, Wang JG, Fagard RH, Safar ME. **Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients.** *Arch Intern Med.* 2000;**160**:1085-9.

230.-Haider AW, Larson MG, Franklin SS, Levy D. **Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure as predictors of risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study.** *Ann Intern Med.* 2003;**138**:10-6.

231.-Mitchell GF, Lacourciere Y, Ouellet JP, Izzo JL, Jr., Neutel J, Kerwin LJ, Block AJ, Pfeffer MA. **Determinants of elevated pulse pressure in middle-aged and older subjects with uncomplicated systolic hypertension: the role of proximal aortic diameter and the aortic pressure-flow relationship.** *Circulation.* 2003;**108**:1592-8.

- 232.-Palmas W, Moran A, Pickering T, Eimicke JP, Teresi J, Schwartz JE, Field L, Weinstock RS, Shea S. **Ambulatory pulse pressure and progression of urinary albumin excretion in older patients with type 2 diabetes mellitus.** *Hypertension*. 2006;**48**:301-8.
- 233.-Kannel WB, Ho K, Thom T. **Changing epidemiological features of cardiac failure.** *Br Heart J*. 1994;**72**:S3-9.
- 234.-Franklin SS, Gustin Wt, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, Levy D. **Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study.** *Circulation*. 1997;**96**:308-15.
- 235.-Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. **Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases.** *Circulation*. 2003;**107**:2864-9.
- 236.-Protogerou AD, Blacher J, Mavrikakis M, Lekakis J, Safar ME. **Increased pulse pressure amplification in treated hypertensive subjects with metabolic syndrome.** *Am J Hypertens*. 2007;**20**:127-33.
- 237.-Li Y, Wang JG, Dolan E, Gao PJ, Guo HF, Nawrot T, Stanton AV, Zhu DL, O'Brien E, Staessen JA. **Ambulatory arterial stiffness index derived from 24-hour ambulatory blood pressure monitoring.** *Hypertension*. 2006;**47**:359-64.
- 238.-Dolan E, Li Y, Thijs L, McCormack P, Staessen JA, O'Brien E, Stanton A. **Ambulatory arterial stiffness index: rationale and methodology.** *Blood Press Monit*. 2006;**11**:103-5.
- 239.-Adiyaman A, Dechering DG, Boggia J, Li Y, Hansen TW, Kikuya M, Bjorklund-Bodegard K, Richart T, Thijs L, Torp-Pedersen C, Ohkubo T, Dolan E, Imai Y, Sandoya E, Ibsen H, Wang J, Lind L, O'Brien E, Thien T, Staessen JA. **Determinants of the ambulatory arterial stiffness index in 7604 subjects from 6 populations.** *Hypertension*. 2008;**52**:1038-44.
- 240.-Dolan E, Thijs L, Li Y, Atkins N, McCormack P, McClory S, O'Brien E, Staessen JA, Stanton AV. **Ambulatory arterial stiffness index as a predictor of cardiovascular mortality in the Dublin Outcome Study.** *Hypertension*. 2006;**47**:365-70.
- 241.-Gavish B, Ben-Dov IZ, Kark JD, Mekler J, Bursztyn M. **The association of a simple blood pressure-independent parameter derived from ambulatory blood pressure variability with short-term mortality.** *Hypertens Res*. 2009;**32**:488-95.

- 242.-Kikuya M, Staessen JA, Ohkubo T, Thijs L, Metoki H, Asayama K, Obara T, Inoue R, Li Y, Dolan E, Hoshi H, Hashimoto J, Totsune K, Satoh H, Wang JG, O'Brien E, Imai Y. **Ambulatory arterial stiffness index and 24-hour ambulatory pulse pressure as predictors of mortality in Ohasama, Japan.** *Stroke*. 2007;**38**:1161-6.
- 243.-Muxfeldt ES, Fiszman R, Castelpoggi CH, Salles GF. **Ambulatory arterial stiffness index or pulse pressure: which correlates better with arterial stiffness in resistant hypertension?** *Hypertens Res*. 2008;**31**:607-13.
- 244.-Hansen TW, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Li Y, Dolan E, Thijs L, Wang JG, O'Brien E, Ibsen H, Jeppesen J. **Ambulatory arterial stiffness index predicts stroke in a general population.** *J Hypertens*. 2006;**24**:2247-53.
- 245.-Hansen TW, Li Y, Staessen JA, Jeppesen J, Rasmussen S, Wang JG, Thijs L, Ibsen H, Safar ME, Torp-Pedersen C. **Independent prognostic value of the ambulatory arterial stiffness index and aortic pulse wave velocity in a general population.** *J Hum Hypertens*. 2008;**22**:214-6.
- 246.-Kollias A, Stergiou GS, Dolan E, O'Brien E. **Ambulatory arterial stiffness index: A systematic review and meta-analysis.** *Atherosclerosis*. 2012;**224**:291-301.
- 247.-Natale F, Aronne L, Russo MG, Calabro R. **Ambulatory arterial stiffness index: a marker of subclinical organ damage in treated and untreated dipper hypertensive patients.** *Hypertens Res*. 2011;**34**:161.
- 248.-Kips JG, Vermeersch SJ, Reymond P, Boutouyrie P, Stergiopoulos N, Laurent S, Van Bortel LM, Segers P. **Ambulatory arterial stiffness index does not accurately assess arterial stiffness.** *J Hypertens*. 2012;**30**:574-80.
- 249.-Gavish B. **A model expression for the ambulatory arterial stiffness index.** *J Hypertens*. 2013;**31**:209-11.
- 250.-Andreadis EA, Sfakianakis ME, Tsourous GI, Georgiopoulos DX, Fragouli EG, Katsanou PM, Tavoularis EI, Skarlatou MG, Marakomichelakis GE, Ifanti GK, Diamantopoulos EJ. **Differential impact of angiotensin receptor blockers and calcium channel blockers on arterial stiffness.** *Int Angiol*. 2010;**29**:266-72.
- 251.-Jin Y, Thijs L, Richart T, Li Y, Dolan E, Wang JG, Protogerou A, O'Brien E, Staessen JA, Safar ME. **Responses of the ambulatory arterial stiffness index and other measures of arterial function to antihypertensive drugs.** *Hypertens Res*. 2011;**34**:489-95.

- 252.-Nichols WW, Singh BM. **Augmentation index as a measure of peripheral vascular disease state.** *Curr Opin Cardiol.* 2002;**17**:543-51.
- 253.-Weber T, Auer J, O'Rourke MF, Kvas E, Lassnig E, Berent R, Eber B. **Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease.** *Circulation.* 2004;**109**:184-9.
- 254.-Sugawara J, Komine H, Hayashi K, Maeda S, Matsuda M. **Relationship between augmentation index obtained from carotid and radial artery pressure waveforms.** *J Hypertens.* 2007;**25**:375-81.
- 255.-Garcia-Ortiz L, Garcia-Garcia A, Ramos-Delgado E, Patino-Alonso MC, Recio-Rodriguez JI, Rodriguez-Sanchez E, Gomez-Marcos MA. **Relationships of night/day heart rate ratio with carotid intima media thickness and markers of arterial stiffness.** *Atherosclerosis.* 2011;**217**:420-6.
- 256.-Wilkinson IB, Mohammad NH, Tyrrell S, Hall IR, Webb DJ, Paul VE, Levy T, Cockcroft JR. **Heart rate dependency of pulse pressure amplification and arterial stiffness.** *Am J Hypertens.* 2002;**15**:24-30.
- 257.-Munir S, Guilcher A, Kamalesh T, Clapp B, Redwood S, Marber M, Chowienczyk P. **Peripheral augmentation index defines the relationship between central and peripheral pulse pressure.** *Hypertension.* 2008;**51**:112-8.
- 258.-Garcia-Ortiz L, Ramos-Delgado E, Recio-Rodriguez JI, Agudo-Conde C, Martinez-Salgado C, Patino-Alonso MC, Rodriguez-Sanchez E, Gomez-Marcos MA. **Peripheral and central arterial pressure and its relationship to vascular target organ damage in carotid artery, retina and arterial stiffness. Development and validation of a tool. The Vaso risk study.** *BMC Public Health.* 2011;**11**:266.
- 259.-El Feghali RN, Topouchian JA, Pannier BM, El Assaad HA, Asmar RG. **Validation of the OMRON M7 (HEM-780-E) blood pressure measuring device in a population requiring large cuff use according to the International Protocol of the European Society of Hypertension.** *Blood Press Monit.* 2007;**12**:173-8.
- 260.-Asmar R, Zanchetti A. **Guidelines for the use of self-blood pressure monitoring: a summary report of the First International Consensus Conference. Groupe Evaluation & Measure of the French Society of Hypertension.** *J Hypertens.* 2000;**18**:493-508.
- 261.-Grupo de Trabajo en HTA semFYC. **[Self-measurement of blood pressure in primary care (II)].** *Aten Primaria.* 2003;**31**:606-12.

- 262.-O'Brien E, Mee F, Atkins N, O'Malley K. **Accuracy of the SpaceLabs 90207 determined by the British Hypertension Society protocol.** *J Hypertens.* 1991;**9**:573-4.
- 263.-Mayoral Sanchez E, Diez Naz AD, Lapetra Peralta J, Santos Lozano JM, Garcia de la Corte F, Rodriguez-Morcillo Guardia A. **[An evaluation of the Spacelabs 90207 model of the ambulatory arterial pressure monitoring system].** *Med Clin (Barc).* 1994;**103**:326-30.
- 264.-O'Brien E, Petrie J, Littler W, de Swiet M, Padfield PL, O'Malley K, Jamieson M, Altman D, Bland M, Atkins N. **The British Hypertension Society protocol for the evaluation of automated and semi-automated blood pressure measuring devices with special reference to ambulatory systems.** *J Hypertens.* 1990;**8**:607-19.
- 265.-Salas-Salvado J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B. **[SEEDO 2007 Consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of therapeutic intervention criteria].** *Med Clin (Barc).* 2007;**128**:184-96.
- 266.-Gomez-Marcos MA, Recio-Rodriguez JI, Patino-Alonso MC, Agudo-Conde C, Gomez-Sanchez L, Gomez-Sanchez M, Rodriguez-Sanchez E, Garcia-Ortiz L. **Protocol for measuring carotid intima-media thickness that best correlates with cardiovascular risk and target organ damage.** *Am J Hypertens.* 2012;**25**:955-61.
- 267.-Weber T, Ammer M, Rammer M, Adji A, O'Rourke MF, Wassertheurer S, Rosenkranz S, Eber B. **Noninvasive determination of carotid-femoral pulse wave velocity depends critically on assessment of travel distance: a comparison with invasive measurement.** *J Hypertens.* 2009;**27**:1624-30.
- 268.-Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, Hiratzka LF, Murphy WR, Olin JW, Puschett JB, Rosenfield KA, Sacks D, Stanley JC, Taylor LM, Jr., White CJ, White J, White RA, Antman EM, Smith SC, Jr., Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Hunt SA, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. **ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the**

**American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation*. 2006;113:e463-654.**

269.-Okin PM, Roman MJ, Devereux RB, Kligfield P. **Electrocardiographic identification of increased left ventricular mass by simple voltage-duration products. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:417-23.**

270.-Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, Gutgesell H, Reichek N, Sahn D, Schnittger I, et al. **Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr*. 1989;2:358-67.**

271.-Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichek N. **Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*. 1986;57:450-8.**

272.-Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. **A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999;130:461-70.**

273.-D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. **General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117:743-53.**

274.-World Medical Association declaration of Helsinki. **Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. *JAMA*. 1997;277:925-6.**

275.-Ratto E, Leoncini G, Viazzi F, Vaccaro V, Falqui V, Parodi A, Conti N, Tomolillo C, Deferrari G, Pontremoli R. **Ambulatory arterial stiffness index and renal abnormalities in primary hypertension. *J Hypertens*. 2006;24:2033-8.**

276.-Mule G, Cottone S, Cusimano P, Incalcaterra F, Giandalia M, Costanzo M, Nardi E, Palermo A, Geraci C, Costa R, Cerasola G. **Inverse relationship between ambulatory arterial stiffness index and glomerular filtration rate in arterial hypertension. *Am J Hypertens*. 2008;21:35-40.**

- 277.-Hermans MM, Henry R, Dekker JM, Kooman JP, Kostense PJ, Nijpels G, Heine RJ, Stehouwer CD. **Estimated glomerular filtration rate and urinary albumin excretion are independently associated with greater arterial stiffness: the Hoorn Study.** *J Am Soc Nephrol.* 2007;**18**:1942-52.
- 278.-Nakao M, Nomura K, Karita K, Nishikitani M, Yano E. **Relationship between brachial-ankle pulse wave velocity and heart rate variability in young Japanese men.** *Hypertens Res.* 2004;**27**:925-31.
- 279.-Tomiya H, Hashimoto H, Tanaka H, Matsumoto C, Odaira M, Yamada J, Yoshida M, Shiina K, Nagata M, Yamashina A. **Synergistic relationship between changes in the pulse wave velocity and changes in the heart rate in middle-aged Japanese adults: a prospective study.** *J Hypertens.* 2010;**28**:687-94.
- 280.-Jerrard-Dunne P, Mahmud A, Feely J. **Ambulatory arterial stiffness index, pulse wave velocity and augmentation index--interchangeable or mutually exclusive measures?** *J Hypertens.* 2008;**26**:529-34.
- 281.-Gottsater A, Ahlgren AR, Taimour S, Sundkvist G. **Decreased heart rate variability may predict the progression of carotid atherosclerosis in type 2 diabetes.** *Clin Auton Res.* 2006;**16**:228-34.
- 282.-Gautier C, Stine L, Jennings JR, Sutton-Tyrrell K, Muldoon MB, Kamarck TW, Kaplan GA, Salonen J, Manuck SB. **Reduced low-frequency heart rate variability relates to greater intimal-medial thickness of the carotid wall in two samples.** *Coron Artery Dis.* 2007;**18**:97-104.
- 283.-Williams B, Lacy PS. **Impact of heart rate on central aortic pressures and hemodynamics: analysis from the CAFE (Conduit Artery Function Evaluation) study: CAFE-Heart Rate.** *J Am Coll Cardiol.* 2009;**54**:705-13.
- 284.-Barrios V, Escobar C, Bertomeu V, Murga N, de Pablo C, Asin E. **High heart rate: more than a risk factor. Lessons from a clinical practice survey.** *Int J Cardiol.* 2009;**137**:292-4.
- 285.-Messerli FH, Bangalore S, Yao SS, Steinberg JS. **Cardioprotection with beta-blockers: myths, facts and Pascal's wager.** *J Intern Med.* 2009;**266**:232-41.
- 286.-Hansen TW, Thijs L, Boggia J, Li Y, Kikuya M, Bjorklund-Bodegard K, Richart T, Ohkubo T, Jeppesen J, Torp-Pedersen C, Lind L, Sandoya E, Imai Y, Wang J, Ibsen H, O'Brien E, Staessen JA. **Prognostic value of ambulatory heart rate revisited in 6928 subjects from 6 populations.** *Hypertension.* 2008;**52**:229-35.

## Bibliografia

- 287.-Huikuri HV, Jokinen V, Syvanne M, Nieminen MS, Airaksinen KE, Ikaheimo MJ, Koistinen JM, Kauma H, Kesaniemi AY, Majahalme S, Niemela KO, Frick MH. **Heart rate variability and progression of coronary atherosclerosis.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;**19**:1979-85.
- 288.-Brotman DJ, Bash LD, Qayyum R, Crews D, Whitsel EA, Astor BC, Coresh J. **Heart rate variability predicts ESRD and CKD-related hospitalization.** *J Am Soc Nephrol.* 2010;**21**:1560-70.
- 289.-Martini G, Rabbia F, Gastaldi L, Riva P, Sibona MP, Morra di Cella S, Chiandussi L, Veglio F. **Heart rate variability and left ventricular diastolic function in patients with borderline hypertension with and without left ventricular hypertrophy.** *Clin Exp Hypertens.* 2001;**23**:77-87.
- 290.-Mancia G, Ulian L, Santucci C, Parati G. **Ambulatory blood pressure in hypertension with particular reference to the kidney.** *J Nephrol.* 1997;**10**:198-202.
- 291.-Pierdomenico SD, Di Nicola M, Esposito AL, Di Mascio R, Ballone E, Lapenna D, Cuccurullo F. **Prognostic value of different indices of blood pressure variability in hypertensive patients.** *Am J Hypertens.* 2009;**22**:842-7.
- 292.-Bilo G, Giglio A, Styczkiewicz K, Caldara G, Maronati A, Kawecka-Jaszcz K, Mancia G, Parati G. **A new method for assessing 24-h blood pressure variability after excluding the contribution of nocturnal blood pressure fall.** *J Hypertens.* 2007;**25**:2058-66.
- 293.-Parati G, Lantelme P. **Blood pressure variability, target organ damage and cardiovascular events.** *J Hypertens.* 2002;**20**:1725-9.
- 294.-Sega R, Corrao G, Bombelli M, Beltrame L, Facchetti R, Grassi G, Ferrario M, Mancia G. **Blood pressure variability and organ damage in a general population: results from the PAMELA study (Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni).** *Hypertension.* 2002;**39**:710-4.
- 295.-Nagai M, Hoshida S, Ishikawa J, Shimada K, Kario K. **Visit-to-visit blood pressure variations: new independent determinants for carotid artery measures in the elderly at high risk of cardiovascular disease.** *J Am Soc Hypertens.* 2011;**5**:184-92.
- 296.-Kawai T, Ohishi M, Kamide K, Nakama C, Onishi M, Ito N, Takami Y, Takeya Y, Rakugi H. **Differences between daytime and nighttime blood pressure variability**

regarding systemic atherosclerotic change and renal function. *Hypertens Res.* 2013;**36**:232-9.

297.-Mancia G, Parati G, Hennig M, Flatau B, Omboni S, Glavina F, Costa B, Scherz R, Bond G, Zanchetti A. **Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA).** *J Hypertens.* 2001;**19**:1981-9.

298.-Mancia G, Facchetti R, Parati G, Zanchetti A. **Visit-to-visit blood pressure variability, carotid atherosclerosis, and cardiovascular events in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis.** *Circulation.* 2012;**126**:569-78.

299.-Ichihara A, Kaneshiro Y, Takemitsu T, Sakoda M, Hayashi M. **Ambulatory blood pressure variability and brachial-ankle pulse wave velocity in untreated hypertensive patients.** *J Hum Hypertens.* 2006;**20**:529-36.

300.-Schillaci G, Bilo G, Pucci G, Laurent S, Macquin-Mavier I, Boutouyrie P, Battista F, Settini L, Desamericq G, Dolbeau G, Faini A, Salvi P, Mannarino E, Parati G. **Relationship between short-term blood pressure variability and large-artery stiffness in human hypertension: findings from 2 large databases.** *Hypertension.* 2012;**60**:369-77.

301.-Lee HT, Lim YH, Kim BK, Lee KW, Lee JU, Kim KS, Kim SG, Kim JH, Lim HK, Shin J, Kim YM. **The relationship between ambulatory arterial stiffness index and blood pressure variability in hypertensive patients.** *Korean Circ J.* 2011;**41**:235-40.

302.-di Rienzo M, Grassi G, Pedotti A, Mancia G. **Continuous vs intermittent blood pressure measurements in estimating 24-hour average blood pressure.** *Hypertension.* 1983;**5**:264-9.





# **ANEXOS**

# **Anexo I**

## **Abreviaturas:**

AASI: índice de rigidez arterial ambulatorio

ADA: Asociación de Diabetes Americana

AIx: Aumentation index

AMPA: Monitorización domiciliaria de la presión arterial

CAFE: Conduit Artery Function Evaluation

CAIx: Índice de aumento central

c-HDL: Colesterol-HDL

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

CT: Colesterol total

CV: Coeficiente de variación

CVdn: Promedio ponderado del CV de las 24 horas

DE: Desviación estándar

DEdn: Promedio ponderado de la DE de 24 horas

DIORISC study: Estratificación del riesgo cardiovascular en hipertensión en Atención Primaria e impacto sobre el tratamiento antihipertensivo

DM: Diabetes mellitus

ECV: Enfermedad cardiovascular

ELSA: English Longitudinal Study of Ageing

ERC: Enfermedad renal crónica

ESH: Sociedad Europea de Hipertensión

FC: Frecuencia cardiaca

FCdn: Promedio ponderado de frecuencia cardiaca

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular

GIM: Grosor íntima media

GLM: Modelo lineal general

HbA1c: Hemoglobina glicosilada

HOT: Hypertension Optimal Treatment study

HTA: Hipertensión arterial

HVI: Hipertrofia ventricular izquierda

IMVI: Índice de masa ventricular izquierda

INSIGHT: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment

ITB: Índice tobillo-brazo

Ln: Logaritmo neperiano

LOD: Lesión de órgano diana

MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

MDRD-IDMS: Modification of Diet in Renal Disease-Isotopic Dilution Mass Spectrometry

NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence

PA: Presión arterial

PAC: Presión arterial clínica o en consulta

PAD: Presión arterial diastólica

PAIx: Índice de aumento periférico

PAMELA: Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni

PAS: Presión arterial sistólica

PDV: Producto duración voltaje

PP: Presión de pulso

PRESCAP: Presión arterial en la población española en los Centros de Atención Primaria

QUALIHTA: Quality indicators in Hypertension Care Units

SEH-LELHA: Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial

SemFYC: Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria

SEN: Sociedad Española de Nefrología

SHEP: Systolic Hypertension in the Elderly Program

SYST-CHINA: Systolic Hypertension in China

SYST-EUR: Systolic Hypertension in Europe

TFG: Tasa de filtrado glomerular

VFC: Variabilidad de la frecuencia cardiaca

VOP: Velocidad de onda de pulso

VPA: Variabilidad de la presión arterial

## **Anexo II**



63029

N° MAPA

--	--	--	--	--	--	--	--

Anexo II



DNI

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Nombre

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Apellido 1

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Apellido 2

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Tfno1

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Tfno2

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

N° historia interno

--	--	--	--	--	--

Fecha de nacimiento

		/			/				
--	--	---	--	--	---	--	--	--	--

Sexo

- Varon
- Mujer

Codigo centro

- La Alamedilla
- Garrido Sur
- Otros

Grupo

- Diabéticos
- HTA
- Sanos

Codigo del médico

- Ignacio Alba
- J.A.Iglesias
- Patrocinio Hernández
- Benito Hernández
- Pilar Moreno
- Emilio Ramos
- Luis Garcia
- Paz Corredera
- Radwan Abou Assali
- Concepción Hernández
- Luz Mari Martinez
- Manuel Gomez
- Isabel Sánchez
- JM Manzano
- Concepcion Diaz
- Alipio Ruano
- Juan P Benitez
- Francisco J Luque
- Francisco Leon
- Manuela Alonso
- M.Jose Rodriguez
- Nicolas J Sanchez
- Pilar Barez
- Sara Cascon
- Otros



63029

N° MAPA

--	--	--	--	--	--	--	--

Anexo II

## ANAMNESIS

**Tabaquismo**  No fumador  Fumador  Ex fumador

*(Se considera ex-fumador la persona que lleva al menos un año sin fumar)*

**Numero de cigarrillos/dia**

--	--

*(solo fumadores)*

**Alcohol (Unidades/semana)**

--	--	--

**Ejercicio fisico**  Activo  Sedentario

*(Activo = Realiza ejercicio de intensidad moderada, (ej. caminar a 4 km/h) al menos media hora al dia y 5 días a la semana)*

**H<sup>a</sup>fam de enf c-v prematura**

No  Si   
*varones <55 años*  
*mujeres <65 años*

**Antec Cardiopatía Isquemica**

No  Si

**Antec enf cerebrovascular**

No  Si

**Antec Insuficiencia Cardiaca**

No  Si

**Antec hipercolesterolemia**

No  Si

**Antec Diabetes**

No  Si

**Año diagnóstico DM**

--	--	--	--

**Antec HTA**

No  Si

**Año diagnostico HTA**

--	--	--	--



63029

N° MAPA

--	--	--	--	--	--	--	--

Anexo II

# EXPLORACION FISICA

Talla (cm)

--	--	--

Perimetro de la cintura (cm)

--	--	--

Peso (Kg) *(sin decimales)*

--	--	--

% Grasa corporal

--	--	--

Introducir datos sin comas ni puntos incluyendo **siempre** un decimal

**PRESION ARTERIAL (AMPA DIGITAL)**

*1' separación entre tomas*

**Brazo dominante**

1ª TOMA

PAS			
-----	--	--	--

PAD

--	--	--

FC

--	--	--

2ª TOMA

PAS			
-----	--	--	--

PAD

--	--	--

FC

--	--	--

3ª TOMA

PAS			
-----	--	--	--

PAD

--	--	--

FC

--	--	--

**Brazo NO dominante**

1ª TOMA

PAS			
-----	--	--	--

PAD

--	--	--

FC

--	--	--

2ª TOMA

PAS			
-----	--	--	--

PAD

--	--	--

FC

--	--	--

3ª TOMA

PAS			
-----	--	--	--

PAD

--	--	--

FC

--	--	--



63029

N° MAPA

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Anexo II

## FARMACOS DE CONSUMO HABITUAL

### Medicación para la HTA:

No

Si En caso positivo:

			Nombre del principio activo	Posología
Diuréticos	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Si		
Betabloqueantes	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Si		
IECAS	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Si		
ARA II	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Si		
Calcioantag.	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Si		
Alfabloqueantes	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Si		
Otros	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Si		

### Medicación para la hiperlipemia:

No

Si En caso positivo:

			Nombre del principio activo:
Estatinas	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Si	
Fibratos	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Si	
Resinas	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Si	
Ezetimibe	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Si	
EPA/DHA	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Si	





63029

N° MAPA

--	--	--	--	--	--	--	--

# MAPA

Fecha MAPA

		/			/				
--	--	---	--	--	---	--	--	--	--

¿Ha tomado medicación antihipertensiva en las 2 ultimas semanas?

No  Si

¿Ha tomado medicación antihipertensiva el día de la MAPA?

No  Si

Riesgo de evento CV mortal a 10 años

Normal  Ligero  Moderado  Elevado  Muy elevado

MEDIA 24 HORAS

MEDIA ACTIVIDAD

MEDIA DESCANSO

PAS

--	--	--	--	--

--	--	--	--	--

--	--	--	--	--

PAD

--	--	--	--	--

--	--	--	--	--

--	--	--	--	--

FP

--	--	--	--	--

--	--	--	--	--

--	--	--	--	--

Introducir datos sin comas ni puntos incluyendo **siempre** dos decimales

Patrón general

Dipper  No dipper  Extreme dipper  Riser



63029

N° MAPA

--	--	--	--	--	--	--	--

Anexo II

### DESVIACION ESTANDAR

*En toda la hoja introducir datos sin comas ni puntos incluyendo **siempre** dos decimales*

	24 HORAS	ACTIVIDAD	DESCANSO												
PAS	<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>					<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>					<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>				
PAD	<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>					<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>					<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>				
FP	<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>					<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>					<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>				

#### 24 HORAS

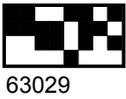
Porcentaje de lecturas de Sist. que exceden límites	<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>					
Porcentaje de lecturas de Diast. que exceden límites	<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>					
Porcentaje de tiempo de Sist. que está por encima de límites	<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>					
Porcentaje de tiempo de Diast. que está por encima de límites	<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>					

#### ACTIVIDAD

Porcentaje de lecturas de Sist. que exceden límites	<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>					
Porcentaje de lecturas de Diast. que exceden límites	<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>					
Porcentaje de tiempo de Sist. que está por encima de límites	<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>					
Porcentaje de tiempo de Diast. que está por encima de límites	<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>					

#### DESCANSO

Porcentaje de lecturas de Sist. que exceden límites	<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>					
Porcentaje de lecturas de Diast. que exceden límites	<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>					
Porcentaje de tiempo de Sist. que está por encima de límites	<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>					
Porcentaje de tiempo de Diast. que está por encima de límites	<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>					



63029

N° MAPA

--	--	--	--	--	--	--	--

Anexo II

# RETINOGRAFIA

OJO DERECHO     Normal     Grado I     Grado II     Grado III     Grado IV

OJO IZQUIERDO     Normal     Grado I     Grado II     Grado III     Grado IV

## INDICE ARTERIO VENOSO (%)

OJO DERECHO

--	--	--	--

OJO IZQUIERDO

--	--	--	--

Introducir datos sin comas ni puntos incluyendo **siempre** dos decimales

# ECG

## Fibrilación auricular

No

Si

Solo en la primera columna introducir datos sin comas ni puntos incluyendo **siempre** dos decimales

## QRS msg

RA en aVL

--	--	--	--

--	--	--

Medición (mV) onda

SA en V1

--	--	--	--

SA en V3

--	--	--	--

RA en V5-6 (la mayor)

--	--	--	--

Temperatura 22-24°C

# DOPPLER

Brazo PAS mayor

PAS

--	--	--

Pierna derecha

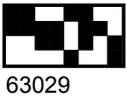
PAS

--	--	--

Pierna izquierda

PAS

--	--	--



N° MAPA

Grid for N° MAPA

**AMPA**

Fecha

Grid for Fecha

1 dia

**MAÑANA**

**NOCHE**

1ªlectura 2ªlectura 3ªlectura

1ªlectura 2ªlectura 3ªlectura

SYS

Grid for SYS MAÑANA

Grid for SYS NOCHE

DIA

Grid for DIA MAÑANA

Grid for DIA NOCHE

P

Grid for P MAÑANA

Grid for P NOCHE

2 dia

**MAÑANA**

**NOCHE**

1ªlectura 2ªlectura 3ªlectura

1ªlectura 2ªlectura 3ªlectura

SYS

Grid for SYS MAÑANA

Grid for SYS NOCHE

DIA

Grid for DIA MAÑANA

Grid for DIA NOCHE

P

Grid for P MAÑANA

Grid for P NOCHE

3 dia

**MAÑANA**

**NOCHE**

1ªlectura 2ªlectura 3ªlectura

1ªlectura 2ªlectura 3ªlectura

SYS

Grid for SYS MAÑANA

Grid for SYS NOCHE

DIA

Grid for DIA MAÑANA

Grid for DIA NOCHE

P

Grid for P MAÑANA

Grid for P NOCHE

4 dia

**MAÑANA**

**NOCHE**

1ªlectura 2ªlectura 3ªlectura

1ªlectura 2ªlectura 3ªlectura

SYS

Grid for SYS MAÑANA

Grid for SYS NOCHE

DIA

Grid for DIA MAÑANA

Grid for DIA NOCHE

P

Grid for P MAÑANA

Grid for P NOCHE

5 dia

**MAÑANA**

**NOCHE**

1ªlectura 2ªlectura 3ªlectura

1ªlectura 2ªlectura 3ªlectura

SYS

Grid for SYS MAÑANA

Grid for SYS NOCHE

DIA

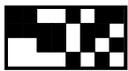
Grid for DIA MAÑANA

Grid for DIA NOCHE

P

Grid for P MAÑANA

Grid for P NOCHE



63029

N° MAPA

--	--	--	--	--	--	--	--

Anexo II

# ANALITICA

Glucemia (mg/dL)

Creatinina (mg/dL)

Introducir siempre 1 decimal

Ac.Urico (mg/dL)

Introducir siempre 1 decimal

Sodio (mmol/L)

Potasio (mmol/L)

Introducir siempre 1 decimal

GOT (AST)

GPT (ALT)

GGT

Colesterol total (mg/dL)

HDL-c (mg/dL)

LDL-c (mg/dL)

Trigliceridos (mg/dL)

HbA1c (%)

Introducir siempre 1 decimal

Microalbuminuria

Introducir siempre 1 decimal

PCR de alta sensibilidad

Introducir siempre 3 decimal

Creatinina en orina

Introducir siempre 1 decimal

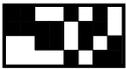
Insulina basal

Introducir siempre 1 decimal

Fibrinógeno (mg/dL)

Hemoglobina (g/dL)

Introducir siempre 1 decimal



63029

N° MAPA

--	--	--	--	--	--	--	--

Anexo II

## ECO CAROTIDA

### PLACAS

Fecha

		/			/				
--	--	---	--	--	---	--	--	--	--

### CAROTIDA DERECHA

Placa 1 (cm)

--	--	--	--

Placa 2 (cm)

--	--	--	--

### CAROTIDA IZQUIERDA

Placa 1 (cm)

--	--	--	--

Placa 2 (cm)

--	--	--	--

Introducir datos sin comas ni puntos incluyendo **siempre** dos decimales

### RESUMEN

Introducir los datos sin comas ni puntos incluyendo **siempre** tres decimales

#### MEDIA

Promedio

--	--	--	--

Máximo

--	--	--	--

Mínimo

--	--	--	--

#### MAXIMO

Promedio

--	--	--	--

Máximo

--	--	--	--

Mínimo

--	--	--	--

### OTROS

Velocidad onda pulso

--	--	--	--

Masa VI

--	--	--	--	--

BSA

--	--	--	--

## **Anexo III**

## **Anexo III. Otras comunicaciones a congresos derivadas del estudio**

### ***SUBCLINICAL ORGAN DAMAGE AND KIDNEY DISEASE IN HYPERTENSIVE PATIENTS RECENTLY DIAGNOSED***

M.A. Gómez-Marcos, L. García-Ortiz, C. Martínez-Salgado, J.I. Recio Rodríguez, Y. Castaño-Sánchez, A. De Cabo Laso, B. Sánchez-Salgado, C. Castaño-Sánchez, C. Rodríguez-Martin, N. Sánchez-Ramajo, P. Parejo-Díaz, E. Rodríguez-Sánchez, L.J. González-Elena, A. García-García, J. Parra-Sánchez.

19<sup>th</sup> European meeting on Hypertension. Milan 2009

### ***AMBULATORY MONITORING BLOOD PRESSURE AND THEIR RELATIONSHIP WITH CARDIOVASCULAR TARGET ORGAN INJURY IN HYPERTENSIVE PATIENTS***

Luis García-Ortiz, Manuel A. Gómez-Marcos, José I. Recio-Rodríguez, Yolanda Castaño-Sánchez, Javier Martín-Moreiras, Luis J. González-Elena, Emiliano Rodríguez-Sánchez, Javier Parra-Sánchez, Ángel García-García, Carlos Martínez-Salgado.

24<sup>th</sup> Anual meeting American on Hypertension. San Francisco 2009

### ***RELACIÓN DEL ÍNDICE DE RIGIDEZ ARTERIAL AMBULATORIO Y LESIÓN DE ÓRGANOS DIANA EN HIPERTENSOS CON Y SIN TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO***

A. García García, M.A. Gómez Marcos, L. García Ortiz, J.I. Recio Rodríguez, J. Parra Sánchez, L.J. González Elena, C. Rodríguez Martín, A. de Cabo Laso, B. Salgado Sánchez y C. Castaño Sánchez

15<sup>a</sup> Reunión Nacional Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial. Zaragoza 2010

### ***AMBULATORY ARTERIAL STIFFNESS INDEX AS PREDICTOR SUBCLINICAL TARGET ORGAN DAMAGE IN HYPERTENSIVE PATIENTS***

L. García-Ortiz, A. García-García, M.A. Gómez-Marcos, J.I. Recio- Rodríguez, L.J. González-Elena, J. Parra-Sanchez<sup>1</sup>, F. Gude, M.F. Muñoz-Moreno, M. Alonso-González, A.I. Hernández Domínguez, J.A. Iglesias Valiente, R. Abow-Assali.

20<sup>th</sup> European meeting on Hypertension. Oslo 2010

### ***ÍNDICE DE RIGIDEZ ARTERIAL AMBULATORIO Y LESIÓN DE ÓRGANOS DIANA EN HIPERTENSOS CON Y SIN TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO***

M.A. Gómez Marcos, A. García García, L. García Ortiz, J.I. Recio Rodríguez, C. Patino Velasco, C. Rodríguez Martin, A. de Cabo Laso, B. Salgado Sánchez, C. Castaño Sánchez y L. Gómez Sánchez.

XXIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. Córdoba 2010

### ***RELACIÓN ENTRE LA FRECUENCIA CARDÍACA Y EL DAÑO ORGÁNICO SUBCLÍNICO EN PACIENTES HIPERTENSOS***

A. García García, M.A. Gómez Marcos, L. García Ortiz, M.C. Patino Alonso, J.I. Recio Rodríguez, C. Agudo Conde, L. Gómez Sánchez, M. Gómez Sánchez, J. Parra Sánchez y L.J. González Elena

16a Reunión Nacional Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial. Barcelona 2011

### ***OFFICE AND AMBULATORY HEART RATE AS MARKER OF ARTERIAL STIFFNESS***

L. García-Ortiz, A. García-García, E. Rodríguez-Sánchez, J.I. Recio-Rodríguez, C. Agudo-Conde, A. De Cabo-Laso, B. Sánchez-Salgado, J. Prieto-Mateos, P. Delgado-Benito, M.A. Gómez-Marcos.

21<sup>th</sup> European Meeting on Hypertension. Londres 2012

***RELACIÓN DE LA VARIABILIDAD DE LA DE LA PRESION ARTERIAL DURANTE 24 HORAS CON LA ESTRUCTURA Y FUNCION VASCULAR***

A. García García, L. García Ortiz, J. Parra Sánchez, I. Sánchez Herrero, J.M. Manzano Jiménez, R. Abou Assali, C. Hernández García, L.M. Martínez Martineí, P. Moreno González, M.A. Gómez Marcos  
18ª Reunión Nacional Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial. Valencia 2013.

**KD - Kidney****SUBCLINICAL ORGAN DAMAGE AND KIDNEY DISEASE IN HYPERTENSIVE PATIENTS RECENTLY DIAGNOSED**

MA. GOMEZ-MARCOS (1), L. GARCIA-ORTIZ (1), C. MARTINEZ-SALGADO (2), J.I. RECIO-RODRIGUEZ (1), Y. CASTAÑO-SANCHEZ (1), A. DE CABO LASO (1), B. SANCHEZ-SALGADO (1), C. CASTAÑO-SANCHEZ (1), C. RODRIGUEZ-MARTIN (1), N. SANCHEZ-RAMAJO (1), P. PAREJO-DIAZ (1), E. RODRIGUEZ-SANCHEZ (1), L.J. GONZALEZ-ELENA (1), A. GARCIA-GARCIA (1), J. PARRA-SANCHEZ (1)

(1) LA ALAMEDILLA PRIMARY CARE RESEARCH UNIT, SALAMANCA-SPAIN, (2) UNIVERSITY HOSPITAL RESEARCH UNIT, SALAMANCA-SPAIN,

**Objective:** To assess renal disease with different methods in hypertensive patients recently diagnosed, estimating the appearance of subclinic organ injury and nephropathy, and to identify factors related to renal disease.

**Methods:** Cross-sectional study, with 425 hypertensive patients recently diagnosed in primary health care; renal disease was estimated with serum creatinine, albumin/creatinine index and glomerular filtration rate (GFR). We analyzed cardiovascular risk factors (CRF), subclinic organ injury and cardiovascular disease following the criteria of the 2007 European Guide of Hypertension.

**Results:** Average age: 58,96±12,73 years old, 63,3% male. We found dyslipemia in 80%, abdominal obesity in 49% and metabolic syndrome in 36%. These patients showed increased serum creatinine 3,3%, a reduction in GFR 9,6%, hidden renal disease 6,4%, microalbuminury 7,5% and nephropathy 2,4%. Hypertensive patients with renal disease (17,88%) were older, with higher systolic pressure, higher incidence of metabolic syndrome, carotid intima-media thickness and ankle-arm index pathologic, and presence of cardiovascular disease. Variables associated to renal disease were metabolic syndrome (odds ratio =11,12) and ankle-arm index (odds ratio =17,55). Variables related to creatinine: sex, ankle-arm index and metabolic syndrome; variables related to GFR: sex, age, ankle-arm index, metabolic syndrome and body mass index (BMI); variables related with albumin/creatinine index: diabetes mellitus;

**Conclusions:** Renal disease is detected in about 2 of each 10 hypertensive patients, when besides serum creatinine we analyze albumin/creatinine index and GFR. Metabolic syndrome and ankle-arm index are the main predictors of renal disease

I would be willing to present my abstract Only as a Poster

(mean body mass index=30.6±6.6 Kg/m<sup>2</sup>) with an average upper arm size of 30.7±5.1 cm. Arm and wrist systolic ( $r=0.89$ ) and diastolic ( $r=0.86$ ) BPs were strongly correlated ( $p$  values<0.001); however, mean wrist levels were slightly higher (2.6±9.2 and 4.9±6.6 mm Hg, respectively,  $p$  values<0.001) and there were only moderate levels of concordance by the 4 JNC VII strata ( $\kappa$  values range=0.27–0.71). A larger upper arm compared to wrist size (arm minus wrist circumference) was negatively correlated ( $r=-0.26$ ) with the arm minus wrist systolic BP( $\Delta$ BP), meaning patients with larger upper arms had correspondingly higher wrist compared to arm BPs. Thus, mean  $\Delta$ BP values were accentuated with large arm sizes  $\geq 35$  cm (-6.9±8.1 and -5.2±5.9 mm Hg for systolic and diastolic levels, respectively). Many patients had a  $\Delta$  systolic and/or diastolic BP  $\geq 5$ (72%) or 10 mmHg (35%) different with clinical parameters predicting only 10%( $R^2=0.096$  to 0.098) of this variance.

While the average differences in arm versus wrist BPs throughout the entire cohort were small, their concordances by JNC VII strata were not optimal. Most individuals had BP values dissimilar by at least 5 mm Hg with the differences between arm sites being poorly predictable. Contrary to expectations, patients with larger upper arms had comparatively higher wrist versus upper arm BP levels. Our findings do not substantiate that wrist BPs can routinely substitute for upper arm values in clinical practice.

Keywords: Wrist blood pressure; Arm size; Surrogate

### P-139

#### A LOWER DIASTOLIC BLOOD PRESSURE IN AMBULATORY BLOOD PRESSURE MONITORING FOR A HIGHER LIFE EXPECTANCY

Martin Fabregate, Susana Tello, Arturo Ugalde, Rosa Fabregate, Jose Campoy, Jose Saban-Ruiz. Ramon y Cajal Hospital, Madrid, Spain.

**Background:** A low blood pressure levels is a main goal of cardiovascular disease prevention strategies, nevertheless, few studies analyze the results of Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM) in relation with longevity.

**Aims:** To compare 24-hour blood pressure registers in a population divided into two groups according to their family history of longevity.

**Methods:** N=121, 43–86 years (64.13±1.02). Similar age and BMI: Group L (at least one long-lived first- or second-degree relative): n=63, 65.84±1.37 years, 25 M, 38 F; BMI: 27.79±0.53. Group NL: n=58, 62.27±1.50 years, 31 M, 27 F; BMI: 28.51±0.63. 24-hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM): Spacelabs 90207. Periods: 1) global (24 hours); 2) activity (9:00–22:00h); 3) resting (22:00–9:00h). Hemodynamic burden (HB): 24h-Blood Pressure Mean (BPM)=(SBP-DBP)/3+DBP by the Average Heart Rate (AHR) and dividing by 100. Systolic and Diastolic Load Pressure (SLP and DLP) were analyzed as reading percentages above two break points. SLP1 and DLP1 were set according to information obtained from the International Database of ABP in Relation to Cardiovascular Outcome (IDACO): global period: SBP $\geq$ 125, DBP $\geq$ 75 mmHg; activity period: SBP $\geq$ 130, DBP $\geq$ 80 mmHg; resting period: SBP $\geq$ 120, DBP $\geq$ 70 mmHg. The second break point (SLP2 and DLP2) was set according to the Allied Irish Bank (AIB) study (110/65 in the global and resting periods; 125/75 mmHg in the activity period).

**Statistical:** mean  $\pm$  SEM. Independent samples: t-test for equality of means and Levene's test for equality of variances.

**Results:** 1) DLP1 in the global period: 34.89±3.41, for group L, vs 45.87±3.52 for group NL ( $p=0.027$ ). 2) DLP1 in the activity period: 33.26±4.03 vs 46.06±4.16 ( $p=0.029$ ); and in the resting period: 29.23±3.57 vs 40.67±4.07 ( $p=0.049$ ). 3) Average DBP in the activity period: 75.11±1.30 vs 78.72±1.19 ( $p=0.044$ ); and in the resting period: 64.26±1.12 vs 67.52±1.20 ( $p=0.049$ ). 4) DLP2  $>$ 75 mmHg in the activity period: 76.56±3.24 vs 85.04±2.52 ( $p=0.041$ ).

**Conclusions:** 1) Our two populations, of similar age and sex gender, have different diastolic blood pressure behaviors. 2) God promises every human being 120 years of life. A lower blood pressure helps God in his commitment, at the same time that we gain health.

Keywords: Longevity; Diastolic blood pressure; ABPM; Family history

### P-140

#### AMBULATORY MONITORING BLOOD PRESSURE AND THEIR RELATIONSHIP WITH CARDIOVASCULAR TARGET ORGAN INJURY IN HYPERTENSIVE PATIENTS

Luis Garcia-Ortiz, Manuel A. Gomez Marcos, Jose I. Recio-Rodriguez, Yolanda Castaño-Sanchez, Javier Martín-Moreiras, Luis J. Gonzalez Elena, Emiliano Rodriguez-Sanchez, Javier Parra-Sanchez, Angel Garcia Garcia, Carlos Martinez-Salgado. La Alamedilla Health Center, Salamanca, Spain.

**Objectives:** To assess the relationships between blood pressure circadian pattern and cardiovascular target organ injury.

**Methods:** Cross-sectional study. We included 508 hypertensive patients. Male 61.6%, average age 58.17 years.

**Measurements:** Age, sex, ambulatory monitoring blood pressure, Carotid intima-media thickness, left ventricular hypertrophy evaluation (PDV Cornell), and renal injury by albumin/creatinine index and glomerular filtration rate estimation.

**Results:** The systolic blood pressure night fall was 10.75% (SD:7,90) and diastolic blood pressure night fall was 15.85%(SD:9.17). Circadian pattern was: 49% Dipper, 33.1% Non-dipper, 9.6% Extreme dipper and 8.3% Riser. Intima-media thickness was lower in extreme dipper (0.716±0.096 mm) and higher in riser (0.794±0.122 mm) ( $p<0.05$ ). PDV Cornell and albumin/creatinine index were bigger in riser (1.818±1601 mm/ms and 94.01±299 mg/gr) than in the rest. There were no differences in glomerular filtration rate. There is an association between most of AMBP parameters with Carotid intima-media thickness, ( $r=0.370$ ) ( $p<0.001$ ) and ambulatory pulse pressure ( $r=0.448$ ) ( $p<0.001$ ), less association with PDV Cornell and albumin/creatinine index and a limited association with glomerular filtration rate. A multivariate analyses with intima-media thickness as dependent variable, maintains an association between pulse pressure, age and sex with  $R^2$  of 0.455.

**Conclusions:** There are more association of ambulatory monitoring blood pressure parameters with carotid injury evaluation, than with renal and cardiac damage.

Keywords: Blood pressure monitoring, ambulatory; Carotid artery injuries; Left ventricular hypertrophy; Kidney disease

**Conclusiones:** El grado de control de los pacientes con AMPA en este cupo es muy alto y, además, se encuentran muy satisfechos con la técnica y con la estrategia. Nuestros resultados avalan la recomendación y difusión mayoritaria de AMPA, en nuestro caso, dentro de un esquema de abordaje protocolizado integral del paciente hipertenso.

#### 141. GRADO DE CONOCIMIENTO Y UTILIZACIÓN DE LA MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN UN ÁREA SANITARIA

T. Gijón Conde<sup>1</sup>, I. Morón Merchante<sup>2</sup>, O. Gómez Martín<sup>3</sup>, I. Egocheaga Cabello<sup>4</sup>, J. Palau Cuevas<sup>5</sup>, A. Díaz Holgado<sup>6</sup>, C. Rodríguez Martín-Millanes<sup>1</sup> y R. Bonilla Sánchez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>CS Cerro del Aire, Majadahonda, Madrid. <sup>2</sup>CS Pozuelo Estación, Pozuelo, Madrid. <sup>3</sup>Dirección Médica Área 6, Majadahonda, Madrid. <sup>4</sup>CS Isla de Oza, Madrid. <sup>5</sup>CS San Lorenzo del Escorial, El Escorial, Madrid. <sup>6</sup>Departamento de Informática Área 6, Madrid.

**Propósito del estudio y objetivos:** Dado el creciente uso de la monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA) en la atención clínica a los pacientes hipertensos y tras la introducción en el catálogo de pruebas diagnósticas de la Comunidad de Madrid como prueba a realizar en Atención Primaria, se adquirieron monitores Mobil Ograph para los 25 equipos de Atención Primaria (EAP) del Área Sanitaria 6 y se realizó protocolo específico en programa informático OMI-AP para la cumplimentación de los datos de la MAPA y la valoración global de los resultados y los factores de riesgo y tratamientos asociados de modo que pudieran ser accesibles desde la historia clínica. Además se impartieron cursos de formación teórico-prácticos sobre medida de presión arterial y utilización de la MAPA. Tras un año de funcionamiento se planteó como objetivo saber el grado de conocimiento y utilización por parte de los profesionales.

**Métodos:** Estudio transversal, descriptivo en un Área sanitaria de encuestas auto cumplimentadas a los médicos de familia del Área y a los coordinadores de los equipos. Las variables analizadas fueron nº de protocolos realizados vs MAPAs colocados en los equipos y grado de conocimiento sobre la utilidad y valoración de la MAPA, cumplimentación del protocolo, demora en los centros y necesidad de formación. Para el análisis estadístico se utilizó el programa informático SPSS 11.5.

**Resultados:** Respondieron 170 médicos de un total de 299 y el 100% de los 25 coordinadores de equipos. El 94% de los encuestados conocían la existencia de la MAPA en sus centros y el 99% lo consideraban útil en la atención al hipertenso, sin embargo sólo el 24% manifestaba haberlo usado en más de 10 ocasiones, a pesar de que el 80% contestaron que la demora para el uso de la MAPA era menor de 1 semana. El 75% refirieron cumplimentar el protocolo en la historia clínica. El 81% manifestaron la necesidad de recibir más formación preferiblemente en su Centro de Salud. En el 80% de los centros, era la enfermera la responsable de la colocación y retirada de la MAPA. Sólo el 64% sabía que las cifras de presión arterial en la MAPA como referencia, son menores que la presión arterial clínica. El número total de MAPAS realizadas fue de 1.694 en 1 año con 1381 protocolos cumplimentados lo cual supone un 82% de utilización del protocolo. La media de MAPAS anuales por EAP es de 67 MAPAS, si bien la distribución de uso es muy irregular (3 equipos hacen entre 100 y 250 MAPAS/año, 5 EAP entre 50 y 100 y el resto de 0 a 50 MAPAS/año).

**Conclusiones:** El grado de implantación y utilización de la MAPA en los equipos es heterogéneo a pesar de la accesibilidad a los monitores y la formación recibida aunque hay que valorar que un tercio de los EAP usan la MAPA de forma habitual en los Centros de salud del Área. Será necesario mayor formación y monitorización

de este proyecto para mejorar estos resultados. Estudios futuros nos dirán si mejoran los niveles de control cuando usemos la MAPA de forma más generalizada en Atención Primaria.

#### 142. RELACIÓN DEL ÍNDICE DE RIGIDEZ ARTERIAL AMBULATORIO Y LESIÓN DE ÓRGANOS DIANA EN HIPERTENSOS CON Y SIN TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO

A. García García, M.A. Gómez Marcos, L. García Ortiz, J.I. Recio Rodríguez, J. Parra Sánchez, L.J. González Elena, C. Rodríguez Martín, A. de Cabo Laso, B. Salgado Sánchez y C. Castaño Sánchez

*Unidad de Investigación La Alamedilla, Salamanca.*

**Propósito del estudio:** El aumento de la rigidez arterial es útil para predecir el riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos. El objetivo de este trabajo es analizar la relación existente entre el índice de rigidez arterial ambulatorio (AASI) y la lesión subclínica asociada (SOD), a nivel renal, cardíaco y vascular en pacientes hipertensos con y sin tratamiento antihipertensivo.

**Métodos:** Evaluamos la relación entre el AASI y la SOD en 554 pacientes hipertensos con y sin tratamiento antihipertensivo (edad media  $57 \pm 12$ , hombres 60,6%). El índice de rigidez arterial ambulatorio (AASI), se calculó como 1 menos la pendiente de la recta de regresión de la presión arterial sistólica y la diastólica, medidas mediante monitorización de 24 horas. Toma valores entre 0 y 1 La lesión renal se valoró con el filtrado glomerular y la microalbuminuria; la vascular, mediante el grosor íntima/media carotídeo (IMT) e índice tobillo/brazo; y la cardíaca mediante el producto duración voltaje de Cornell y el índice de masa ventricular izquierda.

**Resultados:** El AASI medio fue de  $0,38 \pm 0,07$ , en tratados  $0,39 \pm 0,07$  y sin tratar  $0,37 \pm 0,06$ . Presentó correlación positiva con el IMT ( $r = 0,417$ ,  $p < 0,001$ ), con el producto duración voltaje de Cornell ( $r = 0,188$ ,  $p < 0,001$ ), y negativa con la fórmula de Cockcroft-Gault ( $r = -0,205$ ,  $p = 0,001$ ) y el índice tobillo/brazo. El AASI es mayor en los sujetos con SOD vascular, valorada tanto con IMT ( $0,424 \pm 0,060$  frente a  $0,367 \pm 0,062$ ;  $p < 0,001$ ), como con índice tobillo/brazo ( $0,393 \pm 0,065$  frente a  $0,375 \pm 0,065$ ;  $p < 0,05$ ). También el AASI es mayor en pacientes con SOD cardíaco valorado con ECG ( $0,408 \pm 0,064$  frente a  $0,347 \pm 0,080$ ) ( $p < 0,05$ ), pero no hay diferencias en los que se valoró con ecocardiograma. Respecto a la SOD renal el AASI es mayor únicamente con la valoración de la lesión por la tasa de filtrado glomerular ( $0,413 \pm 0,712$  frente a  $0,377 \pm 0,064$ ;  $p = 0,001$ ) pero no con el índice albúmina/creatinina. Las variables asociadas a la presencia de alguna SOD han sido el AASI (OR = 3,89) y el tabaco (OR = 1,55). Las variables asociadas al IMT han sido el tabaquismo y el perímetro de la cintura; al filtrado glomerular (CG) el AASI, el índice de masa corporal y el perímetro de cintura y al índice tobillo/brazo el tabaquismo, el colesterol total y la HbA1c.

**Conclusiones:** El aumento del AASI implica una mayor presencia de lesión subclínica asociada, vascular, cardíaca y renal, en pacientes con hipertensión esencial en tratamiento antihipertensivo o sin él. Por lo tanto el AASI puede proporcionar un valor predictivo adicional en la evaluación del riesgo vascular. Por último consideramos que son necesarios estudios prospectivos del AASI en la población general para determinar el posible aumento de rigidez arterial en los primeros estadios de la hipertensión y previo también a la aparición de SOD.

**PP.25.08 THE ASSOCIATIONS BETWEEN METABOLIC ABNORMALITIES, 24-H AMBULATORY BLOOD PRESSURE MONITORING PARAMETERS AND MORNING CORTISOL LEVELS IN PATIENTS WITH NON-DIPPING HYPERTENSION**

A. Brzeska, J. Porzezinska - Furtak, J. Ziemak, J. Dziwura, T. Miazgowski, K. Widecka. *Department of Hypertension and General Medicine, Szczecin, Poland*

**Aims:** To assess an impact of morning cortisol level on metabolic abnormalities and 24-h ambulatory blood pressure profile in patients with dipping and non-dipping hypertension.

**Material and Methods:** The study was performed on 96 subjects with hypertension (47 females, 49 males). All patients had 24-h ambulatory blood pressure monitoring (ABPM). The following parameters were calculated: 24-h mean (MAP), systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure, daytime systolic (DSBP) and diastolic (DDBP) as well as night-time systolic (NSBP) and diastolic (NDBP) blood pressure. The non-dipping hypertension was diagnosed if the nocturnal declines in systolic blood pressure were below 10%. Therefore, we identified 49 dippers (23 females, 26 males; mean age 44.0 +/- 13.7) and 47 non-dippers (20 females, 27 males; mean age 45.9 +/- 14.5). The morning blood samples for serum cortisol, glucose, uric acid, cholesterol, and triglycerides levels were drawn. All patients had also a 75 g oral glucose tolerance test (OGTT) and a 1 mg dexamethasone suppression test. The anthropometric assessments included height, weight, waist circumference and body mass index (BMI).

**Results:** Waist circumference, BMI, MAP, serum uric acid, total cholesterol and its LDL and HDL fractions, triglycerides, glucose and results of the OGTT were similar in both groups. All patients had normal dexamethasone suppression test. However, the morning cortisol level was significantly higher in non-dippers group as compared to dippers (20.7 +/- 6.7 vs. 18.3 +/- 5.6 ug/dl; P < 0.05) and in non-dippers was positively correlated with BMI (R = 0.60; P < 0.005), fasting glucose (R = 0.39; P < 0.05), 2-h post load glucose (R = 0.95; P < 0.0005) and inversely with HDL cholesterol (R = -0.38; P < 0.05). Similarly, in non-dippers, but not in dippers, the morning cortisol level correlated with the following ABPM values: 24MAP (R = 0.61; P < 0.005), 24SBP (R = 0.58; P < 0.005), 24DBP (R = 0.54; P < 0.005), DSBP (R = 0.52; P < 0.05), DDBP (R = 0.51; P < 0.05), NSBP (R = 0.62; P < 0.005), NDBP (R = 0.56; P < 0.005).

**Conclusions:** In patients with hypertension, an increased morning cortisol level is associated with metabolic abnormalities, circadian blood pressure profile and non-dipping pattern of blood pressure.

**PP.25.09 RELATION BETWEEN HEART RATE VARIABILITY AND NOCTURNAL BLOOD PRESSURE PATTERN IN HYPERTENSIVE PATIENTS**

T. Ovdienko. *NSC The M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, AMS, Kiev, Ukraine*

**Objectives:** The aim of this study was to investigate the relation between heart rate variability (HRV) and blood pressure (BP) in patients (pts) with dipping (DP)/non-dipping (NDP) patterns with essential hypertension (EH).

**Methods:** Ambulatory BP monitoring and 24-hour Holter ECG monitoring has been recorded in 92 untreated pts using Meditech CardioTens System. The analysis of HRV included time parameters: SDNN, SDANN, pNN50%, rMSSD, SDSD and HRV triangular index, spectral parameters: TP, LF and HF, LFn, HFn, ratio LF/HF and their circadian fluctuation. Echocardiography of all patients has been carried out.

**Results:** 41pts had dipping pattern, 51pts had non-dipping pattern. They did not differ in age (DP 45 ± 1,8 vs NDP 47,8 ± 1,3yrs, p = 0,29). We found no significant difference between time parameters of HRV, spectral parameters HRV and their circadian fluctuation in DPpts and NDPpts. In comparison, NDP patients showed more level of left ventricular (LV) mass index (LVMI) (in NDPpts LVMI 138,0 ± 3,3 vs 120,6 ± 6,4 g/m<sup>2</sup> DPpts, p = 0,02). In these pts there was also found significant and linear relation between level of SBP every 24 hours, in daytime, nighttime and time parameters of HRV (rMSSD, SDSD), for daytime SBP with spectral HRV parameters (with HF r = 0,354, p < 0,01, HFn r = 0,369, p = 0,01) and, at the same time, the significant inverse relationship was found for daytime SBP with LFn (r = -0,364, p < 0,01) and LF/HF (r = -0,361, p < 0,01). In comparison, in DP patients there were revealed not numerous inverse relations between SBP level and time parameters of HRV (with SDNN for 24-hour r = -0,374, p < 0,05, for night r = -0,484, p < 0,01 and with SDANN for night r = -0,397, p < 0,05). It was also noticed that there was significant linear relation between the SBP and DBP level for nighttime and LVMI (with SBP r = 0,42, with DBP r = 0,31, p < 0,01).

**Conclusion:** These findings demonstrated that the level of BP and progression of LV hypertrophy has a more essential impact on HRV in patients with non-dipping pattern than on HRV in patients with dipping pattern.

**PP.25.10 AMBULATORY ARTERIAL STIFFNESS INDEX AS PREDICTOR SUBCLINICAL TARGET ORGAN DAMAGE IN HYPERTENSIVE PATIENTS**

L. Garcia-Ortiz<sup>1</sup>, A. Garcia-Garcia<sup>1</sup>, M.A. Gomez-Marcos<sup>1</sup>, J.I. Recio-Rodriguez<sup>1</sup>, L.J. Gonzalez-Elena<sup>1</sup>, J. Parra-Sanchez<sup>1</sup>, F. Gude<sup>2</sup>, M.F. Muñoz-Moreno<sup>1</sup>, M. Alonso-Gonzalez<sup>1</sup>, A.I. Hernandez Dominguez<sup>1</sup>, J.A. Iglesias Valiente<sup>1</sup>, R. Abow-Assali<sup>1</sup>. <sup>1</sup>La Alamedilla, Primary care Research Unit, Salamanca, Spain, <sup>2</sup>Clinical Epidemiology Unit, Hospital Clinico Universitario, Santiago de Compostela, Spain

**Background:** Increased arterial stiffness has been shown to predict cardiovascular risk in hypertensive patients. The objective is to evaluate the relationship between the ambulatory arterial stiffness index (AASI) and subclinical organ damage (SOD).

**Methods: Design:** Cross sectional study.

**Subjects:** 554 hypertensive patients with and without drug treatment (mean age 57 ± 12 years, 60.6% males).

**Measurement:** Ambulatory arterial stiffness index was defined as 1 minus the regression slope of diastolic over systolic BP readings obtained from 24-hour recordings. Renal damage was evaluated on the basis of glomerular filtration rate (GFR) and microalbuminuria; vascular damage according to carotid intima-media thickness (IMT) and ankle/arm index; and cardiac damage on the basis of the Cornell voltage-duration product (Cornell VDP) and left ventricular mass index.

**Results:** The mean AASI was 0.38 ± 0.07 (0.39 ± 0.07 in treated patients and 0.37 ± 0.06 in non-treated subjects). The index showed a positive correlation to IMT (r = 0.417, p < 0.001) and Cornell VDP (r = 0.188, p < 0.001), and a negative correlation to the Cockcroft-Gault formula (r = -0.205, p = 0.001) and ankle/arm index. The variables associated to the presence of SOD were AASI (OR = 3.89) and smoking (OR = 1.55). The variables associated to IMT were smoking and waist circumference, while those associated to GFR were AASI, body mass index and waist circumference. In turn, smoking, total cholesterol and HbA1c were the variables associated to the ankle/arm index.

**Conclusion:** The increased AASI implies a greater presence of SOD in primary hypertensive patients with or without blood pressure-lowering drug treatment.

**PP.25.11 DO WE KNOW TO MEASURE BLOOD PRESSURE CORRECTLY?**

M. Macedo<sup>1</sup>, C. Oliveira<sup>2</sup>, L. Oliveira<sup>2</sup>, L. Santos<sup>3</sup>, N. Lima<sup>4</sup>, S. Cardoso<sup>5</sup>. <sup>1</sup>IBMC, University Oporto, Porto, Portugal, <sup>2</sup>C.S. Rio Tinto, Porto, Portugal, <sup>3</sup>C.S.Gondomar, Porto, Portugal, <sup>4</sup>C.S.Paranhos, Porto, Portugal, <sup>5</sup>C.S.Santo Tirso, Santo Tirso, Portugal

Measuring blood pressure (BP) in the medical office is the recommended technique for the diagnosis and management of the hypertensives patients, but many times physicians have limited knowledge about it.

To determine the level of knowledge on this technique among primary care professionals (PC), physicians (P) and nurses (N) in the Porto health care centers.

A descriptive cross sectional study was realized. A 15-question multiple answer survey to fill anonymously was given to 131 primary care professionals (54,2% of physicians and 45,8% of nurses) in 4 Health Centers. The independent Student's t test was used for quantitative variables. All recorded data were analysed using the SPSS 14.0.

A total of 131 surveys were analysed. Median correct answers for the P = 10 N = 9. The number of corrected answered was similar for P and N. Less than 8 questions were responded correctly by only 14,5% of the professionals. Nobody of the professional responded correctly to all the questions. There are a very few difference between physicians and nurses in relation to the degree of knowledge. The older physicians have more wrong responses.

In conclusions: the knowledge on adequate BP measurement technique among primary care professionals have some limitations. Training should be improved and remembered along the professional life, mainly for older professionals.

**Objetivo:** Determinar la eficacia y reproducibilidad de un método de cribado para la detección de EAP mediante un aparato automático validado de presión arterial comparado con el método Doppler, considerado como el "gold estándar".

**Material y métodos:** Pacientes mayores de 50 años con algún factor de riesgo vascular ingresados en el servicio de Medicina Interna por cualquier causa. Medición de la presión arterial sistólica en las cuatro extremidades mediante las dos técnicas: el doppler (mini Doppler ES 100) y el aparato automático de presión arterial (OMROM M3). Se calculó el ITB mediante la fórmula establecida y se compararon las dos técnicas. Para el análisis estadístico se ha usado el paquete SPSS y el método Bland y Altman's para el cálculo de la concordancia y el cociente de correlación intraclases.

**Resultados:** Se ha realizado las dos técnicas a 145 pacientes. Edad media 70 años ( $\pm 10$ ), el 53% mujeres. Según los factores de riesgo vascular: 73% hipertensión, 56% dislipemia, 41% diabetes mellitus, 19% fumadores activos. Únicamente el 15% de los pacientes estudiados presentaban claudicación intermitente. Al comparar las dos técnicas observamos que para un valor de ITB menor o igual a 0,95 obtenido con el aparato automático obtenemos una sensibilidad del 66% con una especificidad del 86%. Hemos obtenido un coeficiente de correlación intraclase adecuado (ICC = 0,769). Con la medición del ITB mediante esfigmomanometría es posible el ahorro del 52% de las mediciones con Doppler, pudiendo reducir el tiempo de exploración en 4 horas por cada 100 pacientes estudiados.

**Conclusiones:** La medición del ITB mediante un aparato automático de presión arterial es un método útil para el cribado de la EAP que es más sencillo y rápido que el Doppler cuando se establece un valor de corte para el diagnóstico de EAP menor o igual a 0,95.

#### EFFECTO DE LA HIPOXIA EN LA OBTENCIÓN Y CULTIVO DE CÉLULAS ENDOTELIALES PROGENITORAS CIRCULANTES

M. Aceves y A.L. García-Otín

*Laboratorio de Investigación Molecular. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.*

**Introducción:** Las células endoteliales progenitoras circulantes (CEPCs) son consideradas como una población heterogénea originada en médula ósea con capacidad de reparación del endotelio vascular y potencial vasculogénico. Entre las distintas clases de CEPCs que se pueden obtener in vitro, existen unas cuya aparición es temprana y forman agrupaciones de células con escaso potencial proliferativo, y otras, de aparición más tardía y con morfología endotelial, denominadas células formadoras de colonias endoteliales (CFCEs), que son consideradas como las que mejor conservan las características de células progenitoras por su capacidad de proliferación elevada y de formación e integración en estructuras capilares tanto in vitro como in vivo. La hipoxia es un potente estímulo para el desarrollo de procesos angiogénicos y una condición favorable para el mantenimiento in vitro de distintas poblaciones de células troncales y progenitoras.

**Objetivo:** Evaluar el efecto de la condición de hipoxia en el proceso de obtención de CFCEs y en su mantenimiento y expansión in vitro.

**Métodos:** Se desarrolló el protocolo de obtención de CFCEs a partir de la fracción de células mononucleares de sangre periférica obtenida de donantes sanos dividiendo la preparación entre condiciones de normoxia y de hipoxia. Parte de los estudios se hicieron sobre células obtenidas en condiciones habituales y distribuidas entre las condiciones de normoxia e hipoxia en los primeros pases. Se evaluó la capacidad proliferativa de las CFCEs en las distintas condiciones y se analizaron distintos marcadores de células endoteliales (VEGFR2, CD31, CD144, CD146) y progenitoras (CD34, CD133, c-KIT, CXCR4) mediante citometría de flujo.

**Resultados:** No se observaron diferencias significativas en el plazo de aparición ni en el número de colonias con la morfología típica obtenidas en normoxia o en hipoxia. El ritmo de proliferación fue similar en ambas condiciones, así como los perfiles de marcadores celulares analizados.

**Conclusiones:** Estos resultados preliminares indican que la hipoxia no influiría remarcablemente en la eficacia de la obtención in vitro de las CFCEs, ni en sus características morfológicas, aunque se requiere profundizar en la caracterización del potencial regenerativo de las células obtenidas en condiciones de hipoxia.

#### LA COLECISTECTOMÍA EN LOS PACIENTES CON ARTRITIS SE RELACIONA CON UN PERFIL LIPÍDICO FAVORABLE

C. García-Gómez, J. Valverde, J.M. Nolla, R. Borrallo, M. Mauri y X. Pintó

*Consorci Sanitari de Terrassa. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat.*

**Introducción:** Los pacientes con AR (artritis reumatoide) presentan una mortalidad aumentada respecto a la población general, atribuida a un incremento de las enfermedades cardiovasculares, en parte relacionado con alteraciones del metabolismo lipídico. Por otro lado se ha descrito que los pacientes colecistectomizados presentan concentraciones plasmáticas más bajas de colesterol debido a una disminución de su reabsorción intestinal por falta de sales biliares.

**Objetivo:** Evaluar el perfil lipídico de los pacientes con AR colecistectomizados respecto a los que no lo están.

**Material y métodos:** Se estudiaron a 108 pacientes (77% mujeres y edad media de 62 años) diagnosticados de AR. De forma protocolizada se realizó a todos una ecografía abdominal, una extracción sanguínea para analizar el perfil lipídico (colesterol total (CT), C-HDL, C-HDL/CT, C-HDL3, C-HDL2, C-HDL2/C-HDL, C-VLDL, C-LDL, ApoA-I, ApoB, triglicéridos, lipoproteína [a]), y se valoró la actividad de la enfermedad mediante parámetros clínicos y analíticos.

**Resultados:** De los 108 pacientes evaluados, 12 presentaban litiasis vesicular y 18 estaban colecistectomizados. Los pacientes con AR colecistectomizados tenían unas concentraciones plasmáticas de Apo A-I y C-HDL3 más elevadas respecto a los no colecistectomizados, y unos cocientes C-HDL/CT, C-HDL/C-LDL y Apo A-I/C-HDL también superiores. Los pacientes con litiasis biliar no colecistectomizados no mostraron diferencias significativas en ninguno de los parámetros estudiados respecto al resto de pacientes.

**Conclusiones:** Los pacientes con AR colecistectomizados presentan un perfil lipídico favorable relacionado con el metabolismo de las lipoproteínas de alta densidad.

#### ÍNDICE DE RIGIDEZ ARTERIAL AMBULATORIO Y LESIÓN DE ÓRGANOS DIANA EN HIPERTENSOS CON Y SIN TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO

M.A. Gómez Marcos, A. García García, L. García Ortiz, J.I. Recio Rodríguez, C. Patino Velasco, C. Rodríguez Martín, A. de Cabo Laso, B. Salgado Sánchez, C. Castaño Sánchez y L. Gómez Sánchez

*Unidad de Investigación de la Alamedilla.*

**Objetivo:** El aumento de la rigidez arterial es útil para predecir el riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos. El objetivo de este trabajo es analizar la relación existente entre el índice de rigidez arterial ambulatorio (AASI) y la lesión subclínica asociada (SOD), a nivel renal, cardíaco y vascular en pacientes hipertensos con y sin tratamiento antihipertensivo.

**Métodos:** Evaluamos la relación entre el AASI y la SOD en 554 pacientes hipertensos con y sin tratamiento antihipertensivo (edad media  $57 \pm 12$ , hombres 60,6%). El índice de rigidez arterial ambulatorio (AASI), se calculó como 1 menos la pendiente de la recta de

regresión de la presión arterial sistólica y la diastólica, medidas mediante monitorización de 24 horas. Toma valores entre 0 y 1 La lesión renal se valoró con el filtrado glomerular y la microalbuminuria; la vascular, mediante el grosor íntima/media carotídeo (IMT) e índice tobillo/brazo; y la cardíaca mediante el producto duración voltaje de Cornell y el índice de masa ventricular izquierda.

**Resultados:** El AASI medio fue de  $0,38 \pm 0,07$ , en tratados  $0,39 \pm 0,07$  y sin tratar  $0,37 \pm 0,06$ . Presentó correlación positiva con el IMT ( $r = 0,417$ ,  $p < 0,001$ ), con el producto duración voltaje de Cornell ( $r = 0,188$ ,  $p < 0,001$ ), y negativa con la fórmula de Cockcroft-Gault ( $r = -0,205$ ,  $p = 0,001$ ) y el índice tobillo/brazo. El AASI es mayor en los sujetos con SOD vascular, valorada tanto con IMT ( $0,424 \pm 0,060$  frente a  $0,367 \pm 0,062$ ;  $p < 0,001$ ), como con índice tobillo/brazo ( $0,393 \pm 0,065$  frente a  $0,375 \pm 0,065$ ;  $p < 0,05$ ). También el AASI es mayor en pacientes con SOD cardíaco valorado con ECG ( $0,408 \pm 0,064$  frente a  $0,347 \pm 0,080$ ) ( $p < 0,05$ ), pero no hay diferencias en los que se valoró con ecocardiograma. Respecto a la SOD renal el AASI es mayor únicamente con la valoración de la lesión por la tasa de filtrado glomerular ( $0,413 \pm 0,712$  frente a  $0,377 \pm 0,064$ ;  $p = 0,001$ ) pero no con el índice albúmina/creatinina. Las variables asociadas a la presencia de alguna SOD han sido el AASI (OR = 3,89) y el tabaco (OR = 1,55). Las variables asociadas al IMT han sido el tabaquismo y el perímetro de la cintura; al filtrado glomerular (CG) el AASI, el body mass index y el perímetro de cintura y al índice tobillo/brazo el tabaquismo, el colesterol total y la HbA1c.

**Conclusiones:** El aumento del AASI implica una mayor presencia de lesión subclínica asociada, vascular, cardíaca y renal, en pacientes con hipertensión esencial en tratamiento antihipertensivo o sin él. Por lo tanto el AASI puede proporcionar un valor predictivo adicional en la evaluación del riesgo vascular. Por último consideramos que son necesarios estudios prospectivos del AASI en la población general para determinar el posible aumento de rigidez arterial en los primeros estadios de la hipertensión y previo también a la aparición de SOD.

#### EL AUMENTO DE LA VELOCIDAD DE LA ONDA DE PULSO NO SE ASOCIA CON LA ELEVACIÓN DEL ÍNDICE DE AUMENTO EN HIPERTENSOS CON ENFERMEDAD RENAL

M.A. Gómez Marcos, L. García Ortiz, J.I. Recio Rodríguez, E. Rodríguez Sánchez, M.C. Patino Alonso, L. Gómez Sánchez, D. Méndez Soto, J. Prieto Matos, A. Martínez Royo y M.P. Delgado Benito

Unidad de Investigación de la Alamedilla.

**Introducción:** El aumento de rigidez arterial (RA) se asocia con mayor morbimortalidad cardiovascular. El patrón oro aceptado actualmente para evaluar la rigidez arterial es la velocidad de la onda del pulso carótido femoral. No existen trabajos que relacionen la VOP con el índice de aumento para valorar la rigidez arterial en hipertensos con enfermedad renal.

**Objetivo:** Relación entre velocidad de la onda de pulso (VOP) e índice de aumento (IA) en personas hipertensas con y sin enfermedad renal.

**Métodos:** Se incluyeron 406 hipertensos con función renal normal y 72 con función alterada. La rigidez arterial se estimó con la VOP y con el IA. Se siguieron los criterios de la guía europea de hipertensión de 2007 para valorar la existencia o no de enfermedad renal.

**Resultados:** La VOP fue  $8,98 \pm 2,15$  y  $10,17 \pm 3,01$  m/seg ( $p < 0,05$ ) y el IA  $30,06\% \pm 12,46$  y  $30,23\% \pm 12,56$  ( $p > 0,05$ ) en hipertensos con función renal normal y función renal alterada respectivamente. La VOP presenta una correlación positiva con la presión de pulso central ( $0,279^{**}$ ), presión sistólica central ( $0,273^{**}$ ), presión arterial media

central ( $0,214^{**}$ ) y con la creatinina ( $0,165^*$ ), e inversa con el filtrado glomerular valorado con la fórmula de CKDEPI ( $-0,272^{**}$ ). El IA presenta una correlación inversa con el filtrado glomerular valorado con el CKDEPI ( $-0,209^{**}$ ), la presión de pulso central ( $-0,233^{**}$ ), creatinina ( $-0,210^{**}$ ), frecuencia cardíaca ( $-0,438^{**}$ ) y correlación positiva con la presión de pulso central ( $0,514^{**}$ ), presión sistólica central ( $0,410^{**}$ ) y presión media central ( $0,217^{**}$ ). En el modelo de regresión múltiple, la edad, sexo, frecuencia cardíaca media, PAS periférica, perímetro de la cintura, creatinina y filtrado glomerular estimado con CKDEPI, explicaron el 58,7% de la variabilidad de la VOP. Cuando la IA se utilizó como variable dependiente en el mismo modelo, los parámetros que valoran la enfermedad renal ya no aparecían como factores determinantes de la variabilidad, explicando el 39% de la misma la edad, sexo, frecuencia cardíaca media, PAS periférica, PAS central e IMC.

**Conclusiones:** En conclusión la rigidez arterial es mayor en hipertensos con enfermedad renal valorada con la VOP. Sin embargo, la enfermedad renal no se asoció con la rigidez arterial cuando esta fue valorada con el IA. Esto confirma que las dos medidas para valorar la rigidez en la práctica clínica no son superponibles en este grupo de pacientes.

#### EL LISINOPRIL DISMINUYE LA EXPRESIÓN DE FIBULINAS 1, 2 Y 4 EN CÉLULAS MUSCULARES LISAS DE ARTERIA CORONARIA HUMANA

N. Serra Encinas, R. Rosales Ribas, J.C. Vallvé Torrente y L. Masana Marín

Facultat de Medicina. Unitat de Recerca en Lipids i Arteriosclerosi. Universitat Rovira i Virgili. CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM). Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV). Reus.

**Introducción:** Las fibulinas son proteínas que tienen como función estructurar y remodelar la matriz extracelular. Una variación en la función de estas proteínas, puede modificar la matriz extracelular produciendo cambios en la rigidez de la pared vascular, proceso implicado en la hipertensión. Nuestra hipótesis es que los fármacos antihipertensivos amlodipina y lisinopril podrían actuar sobre las fibulinas, esto representaría un mecanismo alternativo de regulación de la tensión arterial. Por lo tanto el objetivo de este trabajo es estudiar el efecto de la amlodipina y del lisinopril sobre la expresión génica y proteica de fibulinas en células musculares lisas de arteria coronaria humana (HCASMC).

**Métodos:** Se incubaron HCASMC con amlodipina (5-10  $\mu$ M) y lisinopril (50-150  $\mu$ M) durante 24 horas (condiciones derivadas del estudio de citotoxicidad). La expresión génica se analizó mediante RT-PCR a tiempo real (AB 7900 HT), utilizando GAPDH como control endógeno, y aplicando el método de 2<sup>-ddCt</sup>. La expresión proteica se analizó mediante WB. Las proteínas estudiadas fueron las fibulinas 1, 2, 4 y 5.

**Resultados:** Los resultados obtenidos de cinco experimentos independientes, muestran que la incubación de HCASMC con lisinopril (50-150  $\mu$ M) a 24h disminuye de manera dosis dependiente y significativamente la expresión génica de fibulina 1, 2 y 4 un 30, 30 y 40% respectivamente. Así mismo, el lisinopril (50-150  $\mu$ M) también produjo un descenso en la expresión proteica de la fibulina 1 y 2 del 40 y 25% respectivamente. No se han obtenido cambios en las expresiones génica y proteica de fibulina5. Por otro lado, la amlodipina no modifica la expresión de las fibulinas a las 24 h de incubación ni a las concentraciones estudiadas.

**Conclusiones:** Los resultados preliminares indican que el lisinopril podría afectar a la estructura y la remodelación de la matriz extracelular y de esta manera modular la tensión arterial.

pueden utilizarse indistintamente para estimar el CCA-IMT en sujetos con diabetes tipo 2 y no diabéticos.

### 296. RELACIÓN ENTRE LA FRECUENCIA CARDÍACA Y EL DAÑO ORGÁNICO SUBCLÍNICO EN PACIENTES HIPERTENSOS

A. García García, M.A. Gómez Marcos, L. García Ortiz, M.C. Patino Alonso, J.I. Recio Rodríguez, C. Agudo Conde, L. Gómez Sánchez, M. Gómez Sánchez, J. Parra Sánchez y L.J. González Elena

*Unidad de Investigación, CS La Alamedilla, Salamanca.*

**Propósito del estudio:** Evaluar la relación entre la frecuencia cardíaca y su variabilidad con la presencia de lesiones de órgano diana vascular, cardíaca y renal.

**Métodos:** Estudio descriptivo transversal. Se incluyeron 448 sujetos hipertensos por muestreo consecutivo (edad media 58,65 ± 12,88 años, 61,2% hombres). Medidas: frecuencia cardíaca y su variabilidad en la clínica y con monitorización ambulatoria de 24 horas. La lesión renal se valoró mediante la tasa de filtrado glomerular (CKD-EPI) y la proteinuria con el índice albúmina/creatinina, la lesión vascular con el grosor íntima-media carotídeo y el índice tobillo/brazo y lesión cardíaca o su producto de duración voltaje de Cornell y el índice de masa ventricular izquierdo.

**Resultados:** las frecuencias cardíacas medias en la clínica, 24 horas, actividad y descanso fueron 74 ± 12; 70 ± 9; 74 ± 10 y 62 ± 9 lpm respectivamente. Presentaron lesión renal el 16,1%, cardíaca el 20,1% y vascular el 24,1%. Presentaron correlación positiva de la frecuencia cardíaca clínica y ambulatoria y su desviación estándar con el filtrado glomerular y negativa con el grosor íntima-media carotídeo. Con el índice albúmina creatinina solo se encuentra correlación positiva con la frecuencia cardíaca en reposo y con el PDV de Cornell positiva con la clínica y negativa con la desviación estándar en actividad y 24 horas. En la ecuación de regresión múltiple se mantiene la frecuencia cardíaca o su variabilidad cuando las variables dependientes son el grosor íntima-media carotídeo, el índice albúmina/creatinina y PDV de Cornell.

**Conclusiones:** La frecuencia cardíaca elevada y su variabilidad se asociaron a un menor grosor íntima media de carótida y una mayor tasa de filtrado glomerular.

### 297. GROSOR DE ÍNTIMA-MEDIA CAROTÍDEA EN DIABÉTICOS E HIPERTENSOS FRENTE A CONTROLES SEGÚN EDAD

E. Rodríguez Sánchez, M.A. Gómez Marcos, J.I. Recio Rodríguez, M.C. Patino Alonso, L. Gómez Sánchez, M. Gómez Sánchez, C. Rodríguez Martín, J. Prieto Matos, C. Martínez Salgado y L. García Ortiz

*Unidad de Investigación, CS de la Alamedilla, Salamanca.*

**Propósito del estudio:** Comparar los valores medios promedio del GIMc, y la frecuencia de lesión carotídea en diabéticos e hipertensos versus controles, y analizar la relación entre la evolución de estos parámetros con la edad en cada grupo de sujetos.

**Métodos:** Estudio descriptivo transversal. Se incluyeron sujetos que tenían entre 25 y 80 años y sin antecedentes de enfermedad cardiovascular previa. La muestra quedó compuesta por 562 sujetos, de los que 352 eran hipertensos, 121 diabéticos y 89 controles, es decir, no presentaban ni hipertensión ni diabetes mellitus tipo 2. La ecografía de carótida para valorar GIMc fue realizada por dos investigadores entrenados, previa evaluación de la concordancia interobservador antes del inicio del estudio utilizando un Ecógrafo Sonosite Micromax, con un transductor lineal de alta resolución multifrecuencia 5-10 Mhz, utilizando el software Sonocal que reali-

za mediciones automáticas del GIMc. Se midió la carótida común en una sección longitudinal de 10 mm a 1 cm de la bifurcación, midiendo el GIMc en la pared proximal y en la pared distal en proyecciones lateral, anterior y posterior. Se consideró lesión vascular cuando el GIMc medio promedio fue superior a 0,90 mm o se detectaron placas de arterioesclerosis cuando el GIMc fue ≥ 1,5 mm.

**Resultados:** Los diabéticos presentan mayor edad, mayor GIMc y lesión vascular en carótida. Los hipertensos presentan valores intermedios, tanto en edad como GIMc y lesión vascular en carótida. La diferencia del GIMc medio promedio fue 0,10 mm (IC95%: 0,058 a 0,132) entre diabéticos y controles y 0,05 mm (IC95%: 0,020 a 0,084) entre hipertensos y controles. Al analizarlo por grupos de edad la diferencia entre diabéticos e hipertensos con los controles fue: en menores de 52 años 0,045 mm (IC95%:-0,008 a 0,098) y 0,032 mm (IC95%:-0,003 a 0,066); entre 52-62 años 0,065 (IC95%: 0,005 a 0,125) y 0,041 mm (IC95%:-0,009 a 0,091) y en mayores de 62 años 0,030 mm (IC95%:-0,037 a 0,098) y 0,023 mm (IC95%:-0,041 a 0,088). La diferencia del GIMc entre diabéticos y controles e hipertensos y controles ajustado por edad fue 0,040 mm y 0,026 mm respectivamente. En el grupo de menores de 52 años fue 0,045 y 0,032 mm, entre 52-62 años 0,063 y 0,041 mm y en mayores de 62 años 0,030 y 0,023 mm. El incremento anual fue en diabéticos y controles 0,005 mm y en hipertensos 0,006 mm. Esto equivale a un envejecimiento vascular de 8 años en diabéticos y 4,5 años en hipertensos. Presentaron lesión en carótida: 23% de diabéticos, 12% de hipertensos y 3,4% de controles.

**Conclusiones:** El GIMc es mayor en diabéticos, pero el incremento anual del grosor es superior en hipertensos.

### 298. LESIÓN DE ÓRGANO DIANA EN DIABÉTICOS E HIPERTENSOS FRENTE A CONTROLES

J.I. Recio Rodríguez, J. Parra Rodríguez, L. García Ortiz, M.A. Gómez Marcos, C. Agudo Conde, A. de Cabo Laso, B. Sánchez Salgado, C. Castaño Sánchez, P. Delgado Benito y A. Martínez Royo

*Unidad de Investigación, CS de la Alamedilla, Salamanca.*

**Propósito del estudio:** Comparar el porcentaje de pacientes hipertensos y diabéticos versus controles, que presentan lesión orgánica subclínica.

**Métodos:** Estudio descriptivo trasversal. Se incluyeron sujetos que tenían entre 25 y 80 años. La muestra quedó compuesta por 402 sujetos, de los que 202 eran hipertensos, 102 diabéticos y 94 controles, es decir, no presentaban ni hipertensión ni diabetes mellitus tipo 2. Para la valoración de la existencia o no de lesión orgánica subclínica, se siguieron los criterios de la guía ESH-ESC 2007. La lesión vascular se valoró con: el grosor íntima-media carotídeo utilizando un ecógrafo Sonosite Micromax, con un transductor lineal de alta resolución y el software Sonocal que realiza mediciones automáticas y la evaluación de la arteriopatía periférica subclínica mediante el índice tobillo-brazo, con un doppler portátil Doppler Dopplex system Minidop. La lesión renal se valoró mediante la tasa de filtrado glomerular (MDRD) y la proteinuria con el albúmina/creatinin index. La lesión cardíaca con el Cornell voltage-duration product. La VOP se midió con el Sphigmo cor System.

**Resultados:** La edad media fue en diabéticos 61,20; en hipertensos 59,10 y en controles 59,10 ( $p > 0,005$ ). Un 60% eran hombres sin diferencias entre sexos entre los grupos. El valor medio del GIM y el porcentaje que presentaban LOD en el estudio fue 0,750 (16,2%); en diabéticos: 0,800 (25,5%); en hipertensos 0,750 (15,8%) y en controles: 0,690 (6,4%) ( $p < 0,005$ ). El ITB presentó valores de 1,080 (11,7%) sin diferencias entre grupos ( $p > 0,005$ ). La VOP fue 9,172 (7,2%); en diabéticos: 10,422 (14,2%); en hipertensos 8,743 (6,4%) y en controles: 7,701 (1,1%) ( $p < 0,005$ ). El PDV de cornel fue 1.589,06 (11,9%); en diabéticos: 1.677,55 (14,2%); en hipertensos

**[PP.35.172] OFFICE AND AMBULATORY HEART RATE AS MARKER OF ARTERIAL STIFFNESS**

**L. Garcia-Ortiz, A. Garcia-Garcia, E. Rodriguez-Sanchez, J.I. Recio-Rodriguez, C. Agudo-Conde, A. De Cabo-Laso, B. Sanchez-Salgado, J. Prieto-Mateos, P. Delgado-Benito, M.A. Gomez-Marcos. Primary Care Research Unit La Alamedilla, Salamanca-Spain**

**Objectives:** To analyze the relationship between office and ambulatory heart rate, and its variability, and arterial stiffness in patients with primary arterial hypertension.

**Methods:** A cross-sectional study was conducted in a primary care setting, with the inclusion of 356 hypertensive patients aged 30–80 years. Office and ambulatory blood pressure and heart rate (HR) and the corresponding standard deviations, were determined. Arterial stiffness was assessed according to carotid intima media thickness, pulse wave velocity, the central and peripheral augmentation index (AIX), and the ambulatory arterial stiffness index (AASI).

**Results:** Carotid intima media thickness, central and peripheral AIX, and AASI were negatively correlated to office and ambulatory HR and its standard deviation, and positively correlated to the night/day HR ratio. Pulse wave velocity showed a negative correlation to 24 hours standard deviation HR and a negative correlation to nocturnal HR and the night/day HR ratio. For each 10 bpm increment in 24 hours HR, the pulse wave velocity increased 0.42 m/s (95%CI: 0.23-0.60) and AASI decreased 0.01 (95%CI: 0.01-0.02); in the case of office HR, the peripheral AIX decreased 4.74 (95%CI: 3.15-6.33) and central AIX decreased 3.52 (95%CI: 2.43-4.30), while for 24 hours standard deviation HR, carotid intima media thickness decreased 0.03 mm (95%CI: 0.01-0.06).

**Conclusions:** Office and ambulatory HR, and the corresponding standard deviations, are inversely associated to the arterial stiffness markers, with the exception of pulse wave velocity, where a direct correlation is observed. A lessened decrease in nocturnal heart rate is associated to increased arterial stiffness.

**Citation:** Garcia-Ortiz L., Garcia-Garcia A., Rodriguez-Sanchez E., Recio-Rodriguez J.I., Agudo-Conde C., De Cabo-Laso A., Sanchez-Salgado B., Prieto-Mateos J., Delgado-Benito P., Gomez-Marcos M.A. OFFICE AND AMBULATORY HEART RATE AS MARKER OF ARTERIAL STIFFNESS, *Journal of Hypertension*, Vol 29, e-Supplement A, June 2011, e480

**Date:** Monday, June 20, 2011

**Session Info:** POSTER SESSION 35: LARGE ARTERIES

[Close Window](#)

## PÓSTER Nº 117

### RELACIÓN DE LA VARIABILIDAD DE LA DE LA PRESION ARTERIAL DURANTE 24 HORAS CON LA ESTRUCTURA Y FUNCION VASCULAR

A. GARCIA GARCIA (1), L. GARCIA (1), J.O. PARRA SANCHEZ (1), I. SANCHEZ HERRERO (1),  
J.M. MANZANO JIMENEZ (1), R. ABOU ASSALI (1), C. HERNANDEZ GARCÍA (1),  
L.M. MARTINEZ MARTINEZ (1), P. MORENO GONZALEZ (1), M.A. GOMEZ MARCOS (1)

(1) UNIDAD DE INVESTIGACIÓN DE LA ALAMEDILLA. SALAMANCA

**ÁREA TEMÁTICA:** MEDIDA DE PRESIÓN ARTERIAL: MAPA, AMPA, PRESIÓN ARTERIAL CENTRAL Y PRESIÓN DE PULSO

**PALABRAS CLAVE:** MAPA, VARIABILIDAD DE LA PRESION ARTERIAL, ESTRUCTURA Y FUNCION VASCULAR

#### RESUMEN:

**Proposito del Estudio:** El objetivo de este trabajo es analizar la relación de la variabilidad de la presión arterial durante 24 horas, medida con la desviación estándar (SD) y el coeficiente de variación (CV), con parámetros que valoran la estructura y función vascular.

**Métodos utilizados:** Se realizó Un estudio transversal en 344 pacientes hipertensos (edad media 54,1 ± 11,7 años, 59,6% varones). La variabilidad de la presión arterial (BPV) se estimó con la SD y con el CV, durante 24 horas, durante el periodo de actividad y durante el periodo de descanso, mediante la monitorización ambulatoria de la presión arterial. La estructura y función vascular se evaluaron con el índice de rigidez arterial ambulatoria (AASI), la velocidad de onda del pulso (VOP) a través de SphygmoCor y el grosor íntima media (GIM) por ultrasonido.

**Resultados:** La variabilidad de la presión arterial sistólica (PAS) fue mayor que la variabilidad de la presión arterial diastólica (PAD) con la SD, y más pequeña en el uso del CV ( $p < 0,001$ ). SBP variabilidad mostró una correlación positiva con la IMT, VOP y AASI. El CV de la PAD mostró una correlación positiva con la VOP y AASI, mientras que la desviación estándar de la PAD mostró una correlación negativa con la AASI.

En el análisis de regresión múltiple, después de ajustar por posibles factores de confusión las medidas de la variabilidad de la Presión arterial que mantuvieron su asociación con el GIM fue el CV de PAD durante el periodo de actividad, con la VOP y CVdn SDdn de la PAS y de la PAD de 24 horas y del periodo de descanso y AASI, CV de PAS y PAD periodo de actividad y PAD 24 horas, y con SDdn de PAS y PAD de 24 horas, periodo de actividad PAS y PAD sueño. La OR de SD y CV para el daño vascular varía entre 1,182 y 1,276.

**Conclusiones:** La variabilidad de la presión arterial en pacientes hipertensos, evaluado tanto con el SD y CV, se asocia con rigidez arterial, evaluada con la VOP.

## **Anexo IV**

## INDICES DE CALIDAD DE LAS PUBLICACIONES APORTADAS (JCR 2011)

Revista	Categoría	Total Citas	Factor Impacto (FI)	FI últimos 5 años	Índice de inmediatez	Nº Revistas en categoría	Puesto en la categoría	Cuartil en la categoría
<b>Atherosclerosis</b>	PERIPHERAL VASCULAR DISEASE	17550	3.794	3.962	0.624	68	13	Q1
<b>Hypertension Research</b>	PERIPHERAL VASCULAR DISEASE	3548	2.576	2.413	0.912	68	28	Q2
<b>Blood Pressure Monitoring</b>	PERIPHERAL VASCULAR DISEASE	1091	1.520	1.775	0.096	68	46	Q3
<b>BMC Cardiovascular Disorders</b>	CARDIAC & CARDIOVASCULAR SYSTEMS	623	1.517		0.104	117	71	Q3
<b>Anadolu Kardiyol Derg</b>	CARDIAC & CARDIOVASCULAR SYSTEMS	308	0.439		0.203	117	111	Q4
<b>Clínica e investigación en Arteriosclerosis</b>	Revista no indexada en JCR							

