



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

**Departament de Medicina
Facultat de Medicina i Odontologia
Universitat de Valencia
Programa de Doctorat 3139 Medicina**

Tesis doctoral

**VALOR PRONÓSTICO DE LOS CAMBIOS EN LA RIGIDEZ
ARTERIAL EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL**

Óscar Calaforra Juan

Licenciado en Farmacia

Octubre 2019



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

**Departament de Medicina
Facultat de Medicina i Odontologia
Universitat de Valencia
Programa de Doctorat 3139 Medicina**

Tesis doctoral

**VALOR PRONÓSTICO DE LOS CAMBIOS EN LA RIGIDEZ
ARTERIAL EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL**

Óscar Calaforra Juan
Licenciado en Farmacia

Directores: **Prof. Josep Redón Mas**
Dr. Fernando Martínez García
Dra. María José Forner Giner

D. Josep Redón Mas, Doctor en Medicina y Catedrático del Departament de Medicina de la Universitat de València.

D. Fernando Martínez García, Doctor en Medicina y Doctor en Medicina y Profesor Asociado del Departament de Medicina de la Universitat de València.

Dña. María José Forner Giner, Dra. En Medicina y Profesora Asociada del Departament de Medicina de la Universitat de València.

CERTIFICAN que Óscar Calaforra Juan licenciado en Farmacia por la Universitat de València, ha realizado bajo nuestra dirección el presente trabajo de investigación titulado “**Valor pronóstico de los cambios en la rigidez arterial en la hipertensión arterial esencial**”, el cual posee la suficiente calidad científica para ser presentado para la obtención del Grado de Doctor en Medicina.

Y para que así conste, firmamos el presente certificado en Valencia, a 24 de octubre de 2019.

Josep Redón Mas Fernando Martínez García M^a José Forner Giner

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero expresar mi agradecimiento al Prof. Josep Redón, por su ayuda y continua supervisión de este trabajo y, por encima de todo, por transmitirme su entusiasmo, excelencia y dedicación a la medicina.

Al Dr. Fernando Martínez, mi maestro, compañero y amigo. Gracias por tu ayuda, por tu paciencia y dedicación en este proyecto.

A la Dra. M^a José Forner por su ayuda y colaboración en este trabajo.

A los compañeros de la Unidad de Hipertensión y Riesgo Cardiovascular del Hospital Clínico de Valencia, especialmente al Dr. Antonio Vicente, a la Dra. Elena Solaz y a Laura Cantero, gracias por vuestra profesionalidad, colaboración y amistad.

A mis hijos, Marcos y Alma, por las horas robadas y momentos de estrés, ellos han sido la verdadera motivación.

Por último, a mi mujer Sole, mi compañera de viaje, por su ayuda y apoyo incondicional, por ser el mejor ejemplo de esfuerzo y superación.

GRACIAS

ÍNDICE

Listado de abreviaturas y siglas	I
Listado de tablas	III
Listado de figuras.....	V
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Importancia de las enfermedades cardiovasculares y de la rigidez arterial.....	3
1.2 Conceptos básicos sobre rigidez arterial	9
1.3 Determinación de la rigidez arterial	14
1.3.1 Determinación no invasiva de la rigidez arterial	14
1.3.1.1 Mediciones regionales de la rigidez arterial: medición de la VOP	14
a. Métodos basados en sensores de presión	19
b. Métodos basados en sondas Doppler y otros métodos.....	21
1.3.1.2 Determinación local de la rigidez arterial	22
1.3.1.3 Rigidez arterial sistémica	26
1.3.2 Determinación no invasiva de reflexiones de ondas	27
1.3.2.1 Análisis de la onda de pulso central.....	27
1.4 Condiciones fisiopatológicas que influyen en el aumento de la rigidez arterial	32
1.4.1 Edad	32
1.4.2 Sexo	33

1.4.3	Factores genéticos	34
1.4.4	Factores de riesgo CV	34
1.4.4.1	Hipertensión arterial esencial.....	34
1.4.4.2	Tabaco	36
1.4.4.3	Obesidad.....	36
1.4.4.4	Hipercolesterolemia	37
1.4.4.5	Alteraciones del metabolismo de la glucosa	38
1.4.4.6	Síndrome metabólico	39
1.4.4.7	Niveles de homocisteína y Proteína C Reactiva	41
1.4.5	Enfermedad cardiovascular establecida	41
1.4.6	Enfermedad renal crónica	43
1.4.7	Enfermedades autoinmunes sistémicas	44
1.4.8	Otras condiciones.....	46
1.5	Influencia de los fármacos en la rigidez arterial.....	47
1.5.1	Medicamentos antihipertensivos	47
1.5.2	Estatinas.....	52
1.5.3	Antidiabéticos orales	53
1.5.4	Nitratos	54
1.6	Relevancia clínica del papel de la rigidez aórtica en la patogenia de la HTA esencial	55
1.7	Valor pronóstico de los parámetros de la rigidez arterial	59
2	HIPÓTESIS	65

3	OBJETIVOS	69
4	PACIENTES Y METODOLOGÍA	73
4.1	Diseño de estudio	75
4.2	Ámbito de estudio	75
4.3	Población de estudio	75
4.4	Periodo de estudio	77
4.5	Variables del estudio	77
4.5.1	Medidas antropométricas	77
4.5.2	Medición de la presión arterial clínica	79
4.5.3	Monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA)	81
4.5.4	Evaluación de la rigidez arterial	82
4.5.4.1	Análisis de la onda del pulso	82
4.5.4.2	Velocidad de la onda del pulso (VOP) carótido-femoral	83
4.5.4.3	Echo tracking carotídeo	85
4.5.5	Valoración del daño orgánico subclínico	86
4.5.5.1	Ecocardiografía	86
4.5.5.2	Determinación del grosor íntima-media carotídeo y presencia de placas de ateroma	87
4.5.5.3	Medición de la excreción urinaria de albuminuria (EUA)	88
4.5.5.4	Medición del filtrado glomerular	88
4.5.6	Parámetros de laboratorio	89
4.5.7	Eventos cardiovasculares durante el	

seguimiento.....	90
4.6 Análisis estadístico	91
4.7 Consideraciones éticas.....	93
5 RESULTADOS	95
5.1 Características de los pacientes	98
5.2 Asociación entre los parámetros de rigidez arterial y presión arterial	103
5.3 Comparación de las variables de estudio entre hipertensos y no hipertensos.....	105
5.4 Relación entre VOPcf y daño orgánico subclínico ...	108
5.5 Cambios en la VOPcf y desarrollo de eventos CVs ...	112
6 DISCUSIÓN.....	117
6.1 Dicusión de la metodología	119
6.2 Discusión de los resultados	123
7 CONCLUSIONES	133
8 BIBLIOGRAFÍA	137

Listado de abreviaturas y siglas

Alx: Índice de aumento

Alx 75: Índice de aumento corregido por FC

ARAI: Antagonistas del receptor de angiotensina II

cHDL: Colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

cLDL: Colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad

CV: Cardiovascular

CVs: Cardiovasculares

DE: Desviación estándar

DM2: Diabetes mellitus tipo 2

DOS: Daño orgánico subclínico

ECG: Electrocardiograma

ECV: Enfermedad cardiovascular

ECVs: Enfermedades cardiovasculares

Ep: Elasticidad-deformación

ERC: Enfermedad renal crónica

ESC: Sociedad Europea de Cardiología

ESH: Sociedad Europea de Hipertensión

EUA: Excreción urinaria de albúmina

FA: Fibrilación auricular

FC: Frecuencia cardiaca

FG: Filtrado glomerular

GIM: Grosor íntima media

HbA1c: Hemoglobina glicosilada

HCUV: Hospital Clínico Universitario de Valencia

HTA: Hipertensión arterial

HVI: Hipertrofia de ventrículo izquierdo

IAM: Infarto agudo de miocardio
IC: Intervalo de confianza
ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva
IECA: Inhibidores del enzima convertidor de angiotensina
IMC: Índice de masa corporal
IMT: Intima-media thickness
LES: Lupus eritematoso sistémico
MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial
MVI: Masa ventricular izquierda
PA: Presión arterial
PAM: Presión arterial media
PAD: Presión arterial diastólica
PADc: Presión arterial diastólica central
PAS: Presión arterial sistólica
PASc: Presión arterial sistólica central
PCR: Proteína C Reactiva
PP: Presión de pulso
PPAR γ : Receptor de peroxisoma-proliferador- activado gamma
RM: Resonancia magnética
SM: Síndrome metabólico
SRA: Sistema renina- angiotensina
TFGe: Tasa de filtrado glomerular estimada
UHRCV: Unidad de HTA y Riesgo CV
VOP: Velocidad de la onda del pulso
VOPcf: Velocidad de la onda del pulso carótido-femoral
VOPtb: Velocidad de la onda del pulso tobillo-braquial

Listado de tablas

Tabla 1 Sumario de los efectos en los parámetros de la rigidez arterial de las distintas clases de fármacos antihipertensivos.

Tabla 2 Sensibilidad para detectar cambios inducidos por el tratamiento, reproducibilidad e independencia del operador, tiempo para los cambios y valor pronóstico de los cambios proporcionados por marcadores de daño orgánico inducido por la HTA.

Tabla 3 Clasificación de la PA clínica y definición del grado de HTA.

Tabla 4. Características de los pacientes con una y dos determinaciones de la VOPcf

Tabla 5. Coeficientes de correlación de Pearson entre parámetros de rigidez arterial y PA clínica y central.

Tabla 6. Coeficientes de correlación de Pearson entre parámetros de rigidez arterial carotídeos, VOPcf y Alx 75.

Tabla 7. Coeficientes de correlación de Pearson entre el SCORE de daño orgánico y las variables del estudio.

Tabla 8. Índice de Youden y valor de corte óptimo para las medidas de VOPcf

Listado de figuras

Figura 1. Modelo de Windkessel.

Figura 2. Medición de la VOPcf con el método de pie a pie.

Figura 3. Tonometría por aplanamiento.

Figura 4. Técnica de eco tracking.

Figura 5. Distensibilidad arterial local.

Figura 6. Cálculo del Alx.

Figura 7. Tonometría en la arteria radial.

Figura 8. El envejecimiento puede promover la rigidez arterial inducida por el SM.

Figura 9. Valores medios de presión de pulso y VOPcf según edad.

Figura 10. Dispositivo semiautomático OMRON® M6 Confort.

Figura 11. Dispositivo SphygmoCor® versión 8.0

Figura 12. Número de determinaciones de la VOPcf.

Figura 13. Gráficas de dispersión y rectas de regresión entre la VOP y la edad por sexo.

Figura 14. Histograma de la VOPcf con la curva de normalidad.

Figura 15. Histograma para la variable VOPcf transformada con la curva de normalidad.

Figura 16. Gráfica con la recta de regresión lineal estimada entre la VOP y el SCORE.

Figura 17. Gráfica de la diferencia entre la VOP inicial y de seguimiento con el SCORE.

Figura 18. Gráficas de comparación de las variables de estudio entre hipertensos y normotensos(I)

Figura 19. Gráficas de comparación de las variables de estudio

entre hipertensos y normotensos (II).

Figura 20. Cambios en la VOP durante el seguimiento.

Figura 21. Cambios en la VOP para los pacientes con eventos CVs.

Figura 22. Diferencia en la VOP inicial, VOP de seguimiento y valor delta entre sujetos con y sin eventos CVs.

Figura 23. Áreas ROC para 1ª VOP, 2ª VOP y valor delta.

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Importancia de las enfermedades cardiovasculares y de la rigidez arterial.

Las enfermedades cardiovasculares (ECVs) son la principal causa de muerte en el mundo. El coste directo e indirecto de las ECVs es muy alto. Según un informe elaborado por el *Centre for Economics and Business Research Ltd* (Cerb) en 2014 para 6 países europeos(1) (Francia, Alemania, Italia, España, Suecia y Reino Unido) prevé que los costes serán de más de 120.000 millones de euros anuales a finales de esta década y se espera que este coste aumentará en el futuro. La hipertensión arterial (HTA) es el factor de riesgo más importante para la morbilidad y mortalidad cardiovascular (CV) a nivel mundial. En términos generales, la prevalencia de la HTA se sitúa alrededor de un 30-45% en población europea general(2), con un marcado aumento a edades más avanzadas con una prevalencia mayor del 60% en la población mayor de 60 años(2). En el caso de España, la prevalencia se sitúa alrededor de un 42.6% de la población (discretamente superior entre los varones que entre las mujeres), lo que supone unas 40.000 muertes cardiovasculares (CVs) anuales atribuibles a la HTA(3).

Añadido a los factores de riesgo cardiovascular clásicos, cada vez cobra más importancia la determinación de la presencia o

no de daño orgánico subclínico en el continuo de la enfermedad vascular y como determinante del riesgo CV total(4). En la actualidad se dispone de determinadas técnicas no invasivas que nos ayudan a definir de manera más precisa el riesgo CV de un paciente hipertenso concreto. Existe una clara evidencia científica acerca del papel del daño orgánico subclínico en la determinación del riesgo CV de sujetos con y sin presión arterial (PA) alta(4). El hecho de que cualquiera de los marcadores de daño orgánico —excreción urinaria de albúmina, aumento de la velocidad de la onda de pulso (VOP), hipertrofia de ventrículo izquierdo (HVI) y presencia de placas carotídeas— pueda predecir la mortalidad CV independientemente de la estratificación de riesgo por medio de escalas de riesgo, es un argumento relevante a favor de su determinación en la práctica clínica diaria(4,5). No obstante, sería deseable disponer de más evidencia derivada de los grandes estudios y en diferentes poblaciones.

Aunque no está exenta de limitaciones técnicas, la ecocardiografía es más sensible que el electrocardiograma (ECG) para el diagnóstico de la HVI y es muy útil para mejorar la estimación del riesgo CV y renal(6–8). Por ello, puede ayudar a una estratificación más precisa del riesgo total y determinar el tratamiento más adecuado. Una buena evaluación del ventrículo izquierdo en pacientes hipertensos incluye mediciones lineales del grosor de la pared interventricular septal y posterior y del diámetro telediastólico. Mientras que la medición de la masa ventricular izquierda (MVI) indexada por tamaño corporal permite identificar la HVI, el

grosor relativo de la pared o el cociente pared/radio ($2 \times$ grosor de la pared posterior / diámetro telediastólico) quien categoriza la geometría (concéntrica o excéntrica).

En la práctica clínica, debe considerarse la ecocardiografía para pacientes hipertensos en diferentes contextos y con diferentes propósitos:

- En pacientes hipertensos con riesgo CV total moderado, puede ayudar a afinar la evaluación del riesgo detectando HVI que no se detectó con ECG.
- En pacientes hipertensos con evidencia electrocardiográfica de HVI, puede determinar cuantitativamente el grado de hipertrofia y definir su geometría y su riesgo.
- En pacientes hipertensos con síntomas cardiacos, puede ayudar a diagnosticar la enfermedad subyacente.

El diagnóstico de daño renal inducido por HTA se basa en el hallazgo de una función renal afectada o en la detección de concentraciones urinarias de albúmina elevadas. La enfermedad renal crónica (ERC) se define como la pérdida progresiva, permanente e irreversible de la tasa de filtración glomerular a lo largo de un tiempo variable, expresada por una reducción del aclaramiento de creatinina estimado < 60 ml/min/1,73 m²(9). Una vez detectada la presencia de ERC se clasifica según la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe)(10). En pacientes hipertensos diabéticos y no diabéticos, la microalbuminuria, incluso por debajo de los valores umbral considerados habitualmente, predice la

aparición de eventos CVs, y en varios estudios se ha observado una relación continua entre la mortalidad CV o no CV y cocientes albúmina urinaria/creatinina $> 3,9$ mg/g en varones y $> 7,5$ mg/g en mujeres(11). La combinación de un aumento de la excreción urinaria de proteínas y una reducción de la TFGe, tanto en la población general como en pacientes diabéticos, indica mayor riesgo de complicaciones renales y CVs que con solo una de estas alteraciones, lo cual hace que estos factores de riesgo sean independientes y acumulativos(12,13). Se ha establecido un umbral arbitrario de 30 mg/g de creatinina para definir la microalbuminuria(14).

El hallazgo de una función renal afectada en un paciente hipertenso, expresada como cualquiera de las alteraciones mencionadas, es un potente y frecuente factor de riesgo que predice la aparición de eventos CVs y muerte(13,14). Por lo tanto, en todo paciente hipertenso, se recomienda estimar el filtrado glomerular y realizar el análisis de microalbuminuria en una muestra aislada de orina.

Se ha demostrado que el estudio de las arterias carótidas con ultrasonidos para determinar el grosor íntima media (GIM) o la presencia de placas predice la incidencia de ictus e infarto agudo de miocardio (IAM), independientemente de los factores de riesgo CV tradicionales(15). Esto aplica al valor del GIM tanto en las bifurcaciones carótideas (que refleja fundamentalmente la presencia de aterosclerosis) como en las arterias carótidas comunes (que refleja fundamentalmente la presencia de hipertrofia vascular). La relación entre el GIM carotídeo y los eventos CVs es continua, por lo que determinar

un umbral para el riesgo CV alto resulta bastante arbitrario. Una reciente revisión sistemática concluyó que el valor predictivo adicional del cribado carotídeo puede darse fundamentalmente en individuos asintomáticos con riesgo CV intermedio(16). La hipertensión arterial se asocia con aterosclerosis acelerada que resulta en aumento de la rigidez arterial.

La rigidez arterial de las grandes arterias y el fenómeno de la onda refleja se han identificado como los determinantes fisiopatológicos más importantes de la HTA sistólica aislada y del aumento de la presión de pulso (PP) con el envejecimiento(17). La velocidad de la onda de pulso (VOP) carótido-femoral es la prueba “Gold-standard” para la determinación de la rigidez de las grandes arterias(18). Se considera que existe rigidez arterial cuando el valor de la VOP es superior a 10 m/s(19).

Aunque la relación entre la rigidez aórtica y los eventos es continua, en pacientes hipertensos, la rigidez aórtica tiene un valor predictivo independiente de eventos CVs mortales y no mortales(20–22).

En sujetos hipertensos no tratados con función renal conservada, la rigidez arterial y la creatinina plasmática se comprobó que estaban positivamente correlacionados, independiente de la edad y de la PA ambulatoria, lo que sugiere un vínculo independiente entre los dos parámetros en una fase temprana de la enfermedad vascular hipertensiva(23).

Según lo comentado anteriormente, la evaluación del daño

orgánico subclínico, incluyendo la VOP, podría ayudar a mejorar la estratificación del riesgo en la HTA, especialmente en pacientes de riesgo intermedio. Sin embargo, no se dispone de información suficiente acerca de la posible relación de otros parámetros de rigidez vascular (incluyendo el echo-tracking o el índice de aumento del pulso) con el desarrollo de daño orgánico subclínico o de eventos CVs, ni tampoco para la integración de diversos parámetros. Ayudar a precisar mejor cual es la utilidad, interpretación y el mejor uso de estas herramientas de evaluación de rigidez vascular es, por tanto, de crucial interés en el manejo de la HTA.

1.2 Conceptos básicos sobre rigidez arterial

Las arterias tienen una marcada anisotropía, poseen propiedades viscoelásticas no lineales y poderosos mecanismos adaptativos(24). Ningún segmento arterial tiene las mismas propiedades viscoelásticas y no se pueden extrapolar esas propiedades de un segmento al resto del árbol arterial(25). A pesar de esto se han desarrollado parámetros simples derivados del modelo de Windkessel o basados en la propagación de la onda arterial.

En el modelo de Windkessel, el sistema arterial se compara con el sistema de una manguera contraincendios (Figura 1). Este modelo separa las funciones de "conducto" y "amortiguación" del árbol arterial y proporciona un medio útil para ilustrar los cambios vistos en la HTA: un aumento en la resistencia periférica total y una disminución de la "compliance" o distensibilidad arterial(25). Cuando solo aumenta la resistencia, la presión arterial media aumenta, con un incremento igual en la presión arterial sistólica y diastólica. Sin embargo, cuando hay una reducción adicional en la distensibilidad, la presión arterial media (PAM) aumenta en la misma medida, pero las oscilaciones de presión están aumentadas, dando lugar a un aumento desproporcionado en la presión arterial sistólica (PAS) y poco cambio en la presión arterial diastólica (PAD)(26).

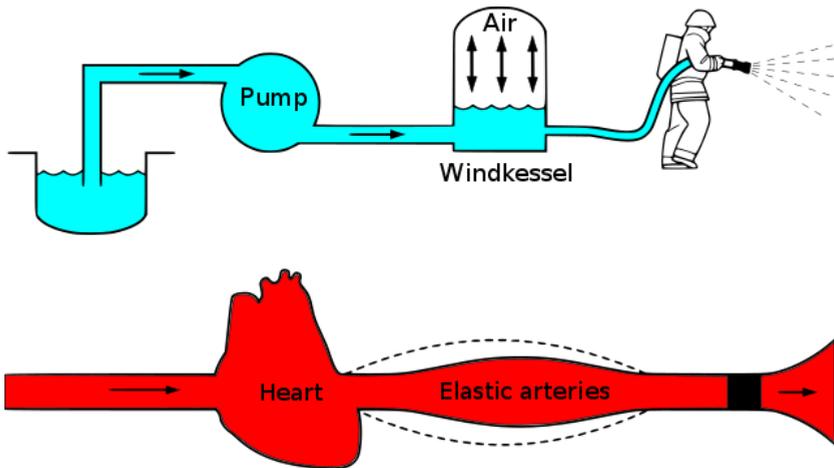


Figura 1 Modelo de Windkessel (Kurzon, licencia Creative Commons Attribution-Share Alike 3.0 Unported)

Pero el modelo de Windkessel tiene limitaciones. En primer lugar, el árbol arterial no tiene separadas las funciones de conducto y amortiguación: ambas funciones son características de la aorta y sus ramas principales, que son tubos distensibles. Además, hay una pérdida progresiva de la función de amortiguación, desde la aorta ascendente a la periferia (más muscular y menos elástica), y un aumento de la función de conducto desde el corazón a la periferia(25). En segundo lugar, el modelo Windkessel asume que la VOP es de valor infinito, lo que no es posible debido a la heterogeneidad de la presión de la velocidad de la onda a lo largo del árbol arterial(25). Las arterias periféricas son más rígidas que las centrales en sujetos sanos y este fenómeno conduce a un aumento de la amplitud de la onda de presión en los vasos, desde el corazón a la periferia, conocido como presión de aumento. Además, la

rigidez de las arterias periféricas medianas está modulada por el tono vasomotor, ya sea dependiente de la función endotelial, del sistema nervioso simpático(27,28) o del sistema renina-angiotensina(29). Por estas razones, probablemente sea mejor aplicar el modelo propagativo al sistema circulatorio, en el que se asumen que la velocidad con la que una onda de pulso viaja a lo largo de la arteria tiene un valor finito(25). La propagación de la onda de pulso está inversamente relacionada con la distensibilidad del tubo arterial. Así, en lugar del modelo Windkessel, un modelo más realista del árbol arterial sería un modelo propagativo, formado por un tubo simple distensible que termina en la resistencia periférica, pero cuya distribución de propiedades elásticas permiten generar una onda presión que viaja a lo largo del tubo(24,30).

Debido a que el extremo del tubo tiene un alto nivel de resistencia, las ondas son reflejadas y se generan unas ondas retrógradas. Esto daría cuenta de las fluctuaciones secundarias de la onda de presión en diástole y diferencias en la amplitud de la onda de presión entre arterias centrales y periféricas y encaja bien fisiopatológicamente. En particular, explica por qué un aumento de la rigidez arterial aumenta la PP central, con un aumento asociado de la PAS(25). Tanto las pequeñas como las grandes arterias contribuyen a las ondas reflejas tempranas que llegan temprano durante la sístole, se superponen a la onda incidente y aumentan la presión sistólica, mientras que la presión sanguínea cae bruscamente en diástole con fluctuaciones diastólicas reducidas(25).

Las propiedades elásticas de las arterias varían a lo largo del

árbol arterial con arterias proximales más elásticas y arterias distales más rígidas. Esta heterogeneidad es causada por la estructura molecular, celular e histológica de la pared arterial, que difiere entre las distintas partes del árbol arterial(31). Esta heterogeneidad en la rigidez arterial tiene importantes consecuencias fisiológicas y fisiopatológicas.

Una onda de presión que se propaga a lo largo de un tubo viscoelástico sin sitios de reflexión se atenúa progresivamente, con un decaimiento exponencial a lo largo del tubo. Por contra, una onda de presión que se propaga a lo largo de un tubo viscoelástico con numerosas ramas se amplifica progresivamente, de la arteria central a la distal debido a la reflexión de la onda. Particularmente, en las arterias periféricas, las reflexiones de las ondas pueden amplificar la onda de presión porque los sitios de reflexión están más cerca de los sitios periféricos que de las arterias centrales, y la VOP es más alta en la arteria rígida periférica. El resultado es que la amplitud de la onda de presión es mayor en las arterias periféricas que en las centrales, lo que se denomina **“fenómeno de amplificación”**(25).

Debido a la amplificación de la PP entre arterias centrales y periféricas, es incorrecto usar la PP braquial como sustituto de la PP de la aorta o de la carótida, particularmente en sujetos jóvenes.

El "gradiente de rigidez" a lo largo del árbol arterial también puede generar reflexiones de onda(32) y exagerar la amplificación de la presión directamente. En sujetos jóvenes, las arterias centrales suelen ser más elásticas que las arterias

periféricas. Sin embargo, este gradiente puede revertirse con el envejecimiento o la HTA. De hecho, la rigidez de la arteria carótida común es 6 veces más alto en un sujeto normotenso de 70 años que a los 20 años. Además, en pacientes ancianos con HTA o diabetes, la arteria carótida puede volverse más rígida que las arterias femorales o radiales comunes(33,34).

En resumen, el modelo más aceptado del árbol arterial es el modelo propagativo. Consiste en un tubo viscoelástico cuyas propiedades elásticas permiten la generación de una onda de presión incidente que viaja a lo largo del tubo y sus numerosos puntos de ramificación y el elevado nivel de resistencia en el extremo del tubo generan ondas retrógradas. Cuanto mayor sea la rigidez arterial, mayor es la velocidad de desplazamiento hacia adelante y también el de las ondas retrógradas(25).

1.3 Determinación de la rigidez arterial

1.3.1 Determinación no invasiva de la rigidez arterial

En contraste con la rigidez arterial sistémica, que solo puede ser estimada indirectamente a partir de modelos de circulación como el modelo de Windkessel, la rigidez arterial local y regional se puede medir de forma directa y no invasiva, en varios sitios a lo largo del árbol arterial. Una mayor ventaja de las evaluaciones regionales y locales de las arterias, es que se basan en mediciones directas de parámetros fuertemente ligados a la rigidez de la pared(35).

1.3.1.1 Mediciones regionales de rigidez arterial: medición de la velocidad de la onda del pulso

La aorta es el vaso de mayor interés a la hora de determinar la rigidez arterial regional por al menos dos razones: la aorta torácica y abdominal hacen la mayor contribución a la función de amortiguación arterial(24,36,37) y la VOP aórtica es un predictor independiente de eventos CVs en una serie de poblaciones(38,39). Todos los sitios arteriales tienen interés potencial. De hecho, la circulación del antebrazo es donde la PA se mide comúnmente y las arterias de las extremidades inferiores son alteradas específicamente por la aterosclerosis. La medida de la rigidez local carotídea también puede

proporcionar un pronóstico importante ya que la arteria carótida es un sitio frecuente de formación de ateroma.

La medición de la VOP es generalmente aceptada como el método más simple, no invasivo, robusto y reproducible para determinar la rigidez arterial. La VOP carótido-femoral (VOPcf) es una medición directa y corresponde al ampliamente aceptado modelo propagativo del sistema arterial. La VOPcf es considerada como la medida "gold-standard" de la rigidez arterial(19). La VOPcf se ha utilizado en estudios epidemiológicos que demuestran el valor predictivo de la rigidez aórtica para eventos CV(20). La VOP medida fuera del tramo aórtico, en la parte superior (VOP braquial) o miembro inferior (VOP femoral-tibial), no tiene valor predictivo en pacientes con enfermedad renal terminal(40).

La VOP generalmente se mide utilizando el método de velocidad de pie a pie de varias formas de onda, éstas son generalmente obtenidas transcutáneamente en la arteria carótida común derecha y la arteria femoral derecha y se mide el tiempo de retraso (Δt o tiempo de tránsito) entre los pies de las dos formas de onda (Figura 2).

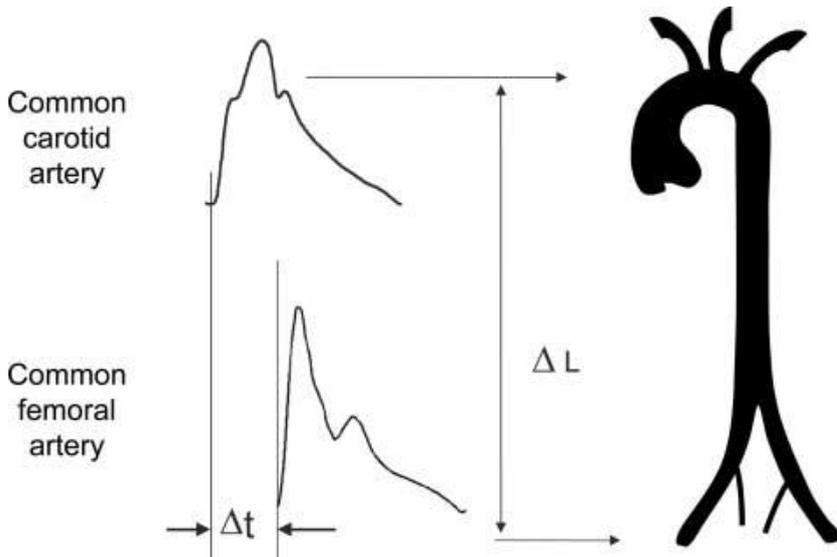


Figura 2 Medición de la VOPcf con el método de pie a pie.(S. Laurent et al.2006)(25)

La distancia (D) cubierta por las ondas suele ser la distancia superficial entre los dos sitios de medición. La VOP se calcula como **VOP=D(metros) / Δt (segundos)**. La distancia debe ser medida precisamente porque pequeñas inexactitudes pueden influir en el valor absoluto de la VOP(41). Cuanto menor sea la distancia entre dos sitios de medida, mayor será el error absoluto en la determinación del tiempo de tránsito. Algunos investigadores recomiendan utilizar la distancia total entre el lugar de medición de la carótida y la femoral o bien restando la distancia desde el sitio carotídeo hasta el hueco supra-esternal a la distancia total o restando la distancia desde sitio carotídeo

hasta el hueco supra-esternal a la distancia entre el hueco supra-esternal y el sitio femoral de medida(35,42). Los tres procedimientos son aproximaciones y las diferencias absolutas no son importantes en estudios intervencionales con medidas repetidas. Sin embargo, cuando comparamos dos poblaciones o un grupo datos para valores normales o para meta-análisis, las diferencias en los métodos utilizados para evaluar la longitud serán de importancia crítica.

Se ha propuesto 10 m/s como valor de corte estándar para la VOPcf(18), por un lado porque es una cifra más fácil de recordar en la práctica diaria. Además este valor está en la parte superior del segundo cuartil en el "Framingham Heart Study " y representa en esta población general, con una edad media de 63 años sobre el 4% de riesgo de presentar un primer evento CV importante en los próximos 8 años (43).

Sin embargo, hay que en cuenta las limitaciones del uso de un valor de corte fijo. También, es aconsejable realizar al menos dos mediciones de la VOP. Si estas difieren en más de 0,5 m / s, una tercera medición debería ser realizada y el valor de la VOP debe ser la mediana de esas medidas(18). También es muy importante tomar la distancia entre los dos puntos de medición con la cinta métrica en línea recta. Si esto no es posible como en la obesidad severa, un infantómetro usado al revés puede proporcionar una medición más fiable de la distancia.

Otras recomendaciones sobre los procedimientos son(25,35,44):

- Las mediciones deben realizarse en un lugar tranquilo con temperatura ambiente estable.
- Realizar las mediciones en posición supina después de al menos 10 min de descanso.
- Las mediciones deben hacerse preferentemente en las arterias carótida común y la femoral común derecha.
- Mediciones repetidas deben hacerse a la misma hora del día.
- No se permite comer, consumir cafeína o fumar dentro de las 3 horas antes de la medición.
- Hablar y dormir no está permitido durante las mediciones.
- Los datos deben ser registrados durante al menos un ciclo respiratorio (alrededor de 5 a 6 s).
- Tener en cuenta los posibles efectos de la bata blanca.
- Situaciones en las que la medición de la VOPcf no debería realizarse: arritmia, situación clínica inestable, estenosis de alto grado de la arteria carótida, síndrome del seno carotídeo.

Algunas limitaciones deben ser subrayadas. La onda de presión femoral puede ser difícil de obtener con precisión en pacientes con síndrome metabólico (SM), obesidad, diabetes y enfermedad arterial periférica(45). En presencia de estenosis aórtica, ilíaca o femoral proximal, la onda de presión puede estar atenuada y retrasada. La obesidad abdominal, en particular en los hombres, y el tamaño del busto en las mujeres pueden dar mediciones inexactas de la distancia(46).

En conclusión, lo aconsejable es estandarizar las condiciones del paciente y los procedimientos del usuario(18). Se aconseja

utilizar el 80% de la distancia carótida-femoral directa (arteria carótida común- arteria femoral común x 0,8) porque esta parece ser la superficie corporal más precisa para la estimación de la distancia, es fácil de usar y está menos influenciada por vientres grandes y pechos grandes(18). Además, permite el uso de los valores normales y de referencia previamente publicados directamente sin conversión(47).

A. Métodos basados en sensores de presión

Las formas de onda de presión se pueden grabar simultáneamente para proporcionar una medición automatizada de la VOP utilizando una serie de dispositivos. **The Complior System®** (Colson, Les Lilas, Francia) emplea mecanotransductores aplicados directamente en la piel(48). El tiempo de tránsito se determina mediante un algoritmo de correlación entre cada grabación simultánea de onda. El operador es capaz de visualizar las ondas arteriales registradas y validarlas. Tres principales sitios arteriales se pueden evaluar, principalmente el tronco aórtico (carótido-femoral) y la parte superior (carótido-braquial) y extremidades inferiores (femoral-dorsalis pedis). Este sistema fue utilizado en la mayoría de los estudios epidemiológicos que demuestran el valor predictivo de la VOP para eventos CVs(25).

Las ondas de presión también pueden ser registradas secuencialmente desde diferentes sitios, y el tiempo de tránsito puede ser calculado utilizando un registro de ECG

simultáneamente. En el **SphygmoCor®** (ArtCor, Sydney, Australia), un único sistema de alta fidelidad de tonometría de aplanamiento (Millar®) (Figura 3) para obtener el pulso proximal (arteria carótida) y pulso distal (radial o femoral) graba secuencialmente un espacio corto de tiempo y calcula la VOP desde el tiempo de tránsito entre los dos sitios arteriales, determinado en relación a la onda R del ECG. El tiempo entre el ECG y el pulso proximal es sustraído desde el momento entre el ECG y el pulso distal para obtener el tiempo de tránsito del pulso. La parte inicial de la onda de presión es utilizada como punto de referencia. También es posible comprobar fuera de línea la variabilidad de la medición en un rango de pulsos, según cada algoritmo. Debido a que las medidas se hacen en un corto espacio de tiempo, el cambio en el período isovolémico del ventrículo izquierdo o en la variabilidad del ritmo cardíaco tiene poco o ningún efecto sobre los tiempos de tránsito del pulso medidos(25).

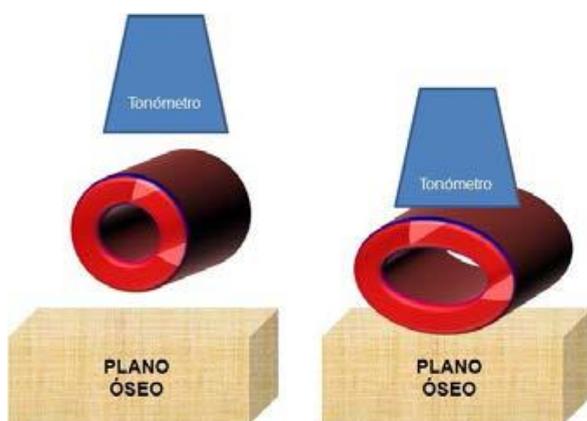


Figura 3 Tonometría por aplanamiento. Se localiza el punto de máxima pulsación arterial, se ubica el sensor sobre la piel a ese nivel, presionando contra las estructuras sólidas subyacentes.

B. Métodos basados en sondas Doppler y otros métodos.

Las ondas de distensión obtenidas desde dispositivos de "echo tracking" de alta definición se pueden usar para calcular la VOP. Como se describió anteriormente para el SphygmoCor, la VOP se calcula a partir de las ondas obtenidas sucesivamente en un corto intervalo de tiempo en dos sitios arteriales (arteria carótida y femoral), utilizando la onda R del ECG para el cálculo del tiempo de retardo(42,49).

Las mediciones se hacen generalmente en la raíz de la arteria subclavia izquierda (hueco supraesternal) y cerca de la bifurcación de la aorta abdominal (a nivel del ombligo). El tiempo de tránsito es calculado automáticamente después del reconocimiento automático del pie del pulso. Este método fue utilizado para mostrar el valor predictivo de la VOP aórtica para eventos CVs en pacientes diabéticos(50) y proporciona una evaluación más precisa de la VOP aórtica en comparación con la VOPcf, aunque si esto tiene alguna ventaja específica está por ver.

Otros dispositivos disponibles para calcular la VOP se basan en índices de rigidez. Estos dispositivos no son tan precisos como los mencionados anteriormente, ya que algunos proponen zonas de tránsito aberrantes o estimar la distancia con la altura (altura en posición sentado).

1.3.1.2 Determinación local de la rigidez arterial

Se puede determinar la rigidez arterial local de las arterias superficiales utilizando dispositivos de ultrasonido. La rigidez carotídea puede ser de particular interés, ya que en esa arteria la aterosclerosis es frecuente. Se pueden emplear todos los tipos de sistemas de ultrasonidos vascular (clásico, bi-dimensional) para determinar el diámetro en diástole y el cambio de diámetro con el movimiento, pero la mayoría de ellos están limitados en la precisión de las mediciones porque generalmente se utiliza un análisis de video-imagen. En la actualidad, algunos investigadores también miden la rigidez arterial local de arterias profundas, como la aorta, usando imágenes por resonancia magnética (RM). Sin embargo, la mayoría de los estudios fisiopatológicos y farmacológicos han utilizado técnicas de echo tracking(25). Los dispositivos echo tracking se desarrollaron para medir el diámetro en el final de la diástole y el cambio de diámetro con una alta precisión (Figura 4). Los dos primeros dispositivos fueron el Wall Track System y NIUS02.

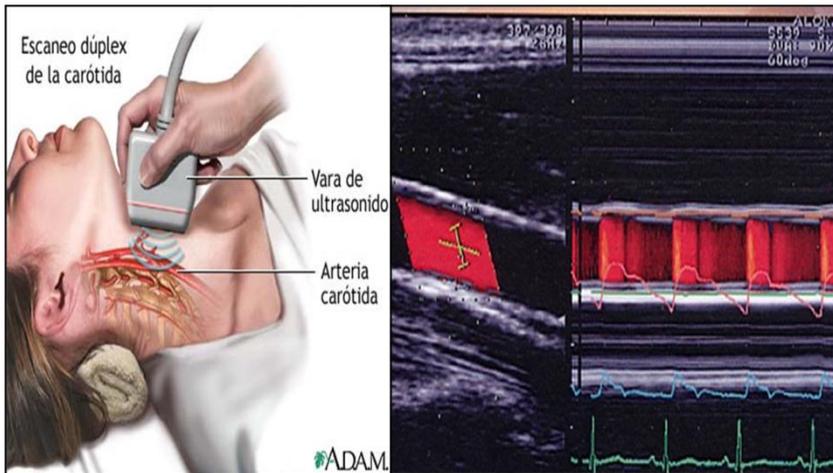


Figura 4 Técnica de eco tracking.

Una ventaja importante es que la rigidez arterial local se determina directamente, desde el cambio en la presión que impulsa el cambio en el volumen, es decir, sin utilizar ningún modelo de la circulación (Figura 5). Para el cálculo de las propiedades de la pared se supone que la sección transversal de una arteria es circular. Las propiedades elásticas de la arteria como estructura hueca se evalúa a través de la distensibilidad arterial, determinada a partir de las variaciones sistólica-diastólica en el área de corte transversal arterial y la presión de pulso local(25).

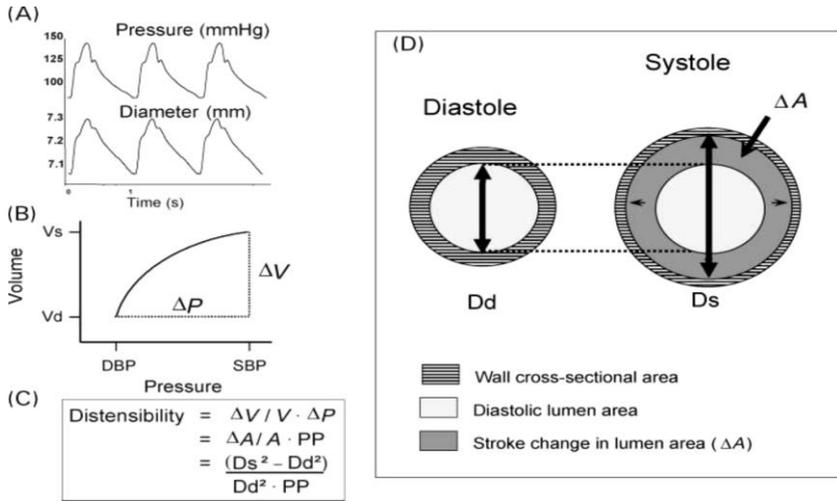


Figura 5 Distensibilidad arterial local. (A) Grabación simultánea de los cambios de volumen en PA y diámetro. (B) Curva presión-diámetro. (C) Cálculo de la distensibilidad. (D) Representación esquemática del cambio de volumen (ΔA) en la sección transversal del lumen. (S. Laurent et al.2006)(25)

Sin embargo, debido a que requiere un alto grado de experiencia técnica y lleva más tiempo que medir la VOP, la medición local de la rigidez arterial solo está realmente indicada para análisis mecanicistas en fisiopatología, farmacología y terapéutica y no para estudios epidemiológicos. Sin embargo, la ecografía es actualmente el único medio para determinar, de forma no invasiva, las propiedades elásticas del material de la pared arterial (módulo elástico de Young),(51,52) y la relación entre grosor intima-media thickness (IMT) y las propiedades elásticas(53), o la influencia de la remodelación interna o externa en la distensibilidad arterial(42,54) Las propiedades elásticas del material de la pared arterial son estimadas por el módulo elástico de Young, que tiene en cuenta el espesor de la pared arterial. El IMT se toma como un sustituto para el espesor de la pared arterial. El cálculo del

módulo de Young a partir del IMT asume que la pared es homogénea, por lo que los valores pueden ser subestimados.

A partir del tiempo de retraso entre dos formas de onda de distensión adyacentes es posible calcular la VOP local (55); los cambios fisiopatológicos y terapéuticos en la rigidez arterial pueden estar relacionados con cambios en la geometría (área lumen e IMT). Todas las arterias superficiales son adecuadas para la investigación geométrica, particularmente las arterias carótidas comunes, femorales comunes y braquiales.

Aunque la VOPcf y la rigidez de la carótida proporcionan información similar sobre el impacto del envejecimiento en la rigidez de grandes las arterias en sujetos normales, este no es el caso para la hipertensión arterial y / o diabetes. En estos casos, la aorta se endurece más que la arteria carótida con la edad y otros factores de riesgo CV(56). Así, la rigidez aórtica y la rigidez carotídea no se pueden utilizar como predictores intercambiables en pacientes de alto riesgo.

En resumen, los sistemas eco tracking proporcionan condiciones óptimas para una determinación precisa de la rigidez arterial local, que se determina directamente y no requiere ninguna suposición a partir de modelos de la circulación. La rigidez arterial local debe determinarse a partir de mediciones (preferencialmente simultáneas) de cambios de trazo en el diámetro y presión de pulso local. Los sistemas echo tracking proporcionan además mediciones de IMT, que permite el cálculo del Módulo elástico de Young. Las medidas locales de rigidez arterial no han sido validadas para estudios epidemiológicos(25).

1.3.1.3 Rigidez arterial sistémica

Una metodología basada en un circuito eléctrico, basada en un modelo de Windkessel modificado, se ha desarrollado para determinar una distensibilidad capacitiva proximal y una distensibilidad oscilatoria distal (HDI/PulseWave CR-2000 Research CardioVascular Profiling System; Hypertension Diagnostics Inc., Eagan, MN,). Esta técnica se basa en la grabación del pulso arterial a nivel de la arteria radial e identifica las reflexiones en diástole así como una onda sinusoidal en descomposición(57–60).

La distensibilidad arterial sistémica también puede ser determinada utilizando el '*método del área*'(61,62) el cual requiere medición del flujo sanguíneo aórtico (velocímetro en la muesca supraesternal) y de la presión de conducción asociada por tonometría de aplanamiento sobre la arteria carótida común derecha proximal. Luego se calcula la distensibilidad arterial sistémica a partir de la fórmula: $SAC = Ad / [R (Ps - Pd)]$, donde Ad es el área bajo la curva de decaimiento de la presión arterial diastólica desde el final de la sístole hasta el final de la diástole, R es la resistencia periférica total, Ps la presión arterial sistólica final y Pd la presión arterial diastólica final (calibrada contra la PA braquial)(25).

En resumen, los métodos utilizados para la determinación no invasiva de la rigidez arterial sistémica se basan en analogías con modelos eléctricos. Como tales, se basan en numerosas aproximaciones teóricas siguiendo la medida directa de un parámetro periférico, y a menudo un parámetro distal. Las

limitaciones teóricas, técnicas y prácticas que inciden en su aplicación generalizada en el ámbito clínico se han discutido y comparado con los métodos no invasivos utilizados para la determinación de la rigidez regional(57,58,63,64). Hasta ahora no aportaron evidencia en estudios longitudinales de que la rigidez arterial sistémica o la distensibilidad arterial sistémica tienen valor predictivo independiente para eventos CVs(61).

1.3.2 Determinación no invasiva de reflexiones de ondas.

1.3.2.1 Análisis de onda de pulso central

La onda de presión arterial está compuesta de la onda de presión incidente, creada por la contracción ventricular, y una onda reflejada. Las ondas se reflejan desde la periferia, principalmente en ramificaciones o sitios de desajuste de impedancia. En los vasos elásticos, porque la VOP es baja, la onda reflejada tiende a regresar a la raíz aórtica durante la diástole. En el caso de las arterias rígidas, la VOP aumenta y la onda reflejada regresa antes a las arterias centrales, sumándose a la onda incidente y aumentando la presión sistólica. Este fenómeno se puede cuantificar a través del **índice de aumento** (Alx) definido como la diferencia entre el segundo y el primer pico sistólico (P2 - P1) expresado como un porcentaje de la presión del pulso (Figura 6)(30,65). Aparte de una VOP elevada, también los cambios en los sitios de reflexión pueden influir en el Alx.

Las arterias de conductibilidad reciben y conducen la onda de

presión generada por el corazón y esto forma una onda pulsátil que se transmite a través de la pared de las arterias. Dicha onda es la suma de una onda que viaja en forma anterógrada (desde el corazón) y una onda reflejada retrógrada (desde las divisiones de los vasos hacia el corazón)(66).

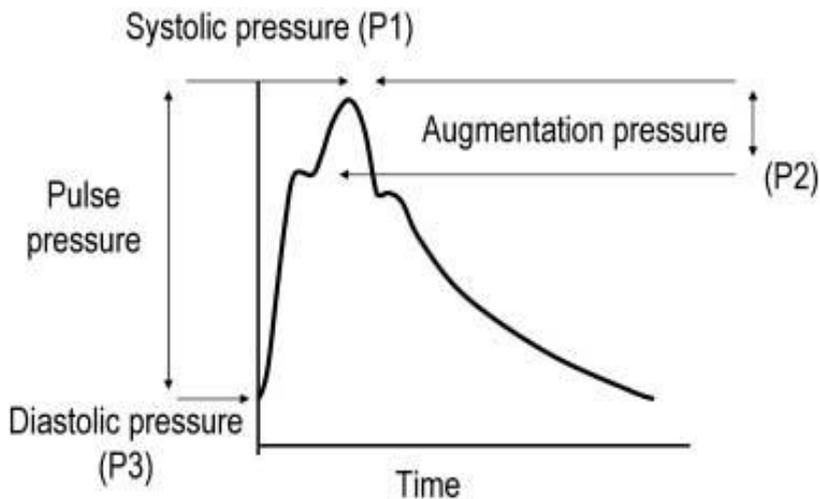


Figura 6 Cálculo del Aix.

En sujetos jóvenes y sanos que tienen arterias elásticas, las ondas reflejadas vuelven a la aorta ascendente en la diástole, luego del cierre de la válvula aórtica, lo que produce elevación de la presión en esta parte del ciclo cardíaco. En los ancianos, el aumento de la rigidez arterial incrementa la velocidad de propagación de la onda reflejada, lo cual conduce a que la reflexión se anticipe al cierre aórtico y llegue en pleno período eyectivo, generando aumentación sistólica, sobrecarga ventricular (poscarga) y disminución de la presión de perfusión coronaria diastólica(66).

La onda de presión arterial debe ser analizada en a nivel central ya que representa la verdadera carga impuesta al ventrículo izquierdo y las grandes paredes arteriales centrales. La onda de presión aórtica se puede estimar ya sea desde la forma de onda de la arteria radial, utilizando una función de transferencia(62,67,68), o de la forma de onda de la carótida común. La aproximación más utilizada es realizar una tonometría de la arteria radial y luego aplicar una función de transferencia (Sphygmocor®, AtCor, Sydney Australia) para calcular la forma de onda de presión aórtica de la forma de onda radial(62,67–71). De hecho, en contraste con la arteria carótida, la arteria radial está bien soportada por el tejido óseo, haciendo un aplanamiento óptimo más fácil de lograr (Figura 7).



Figura 7 Tonometría en la arteria radial.

Una función de transferencia puede ser útil cuando la tonometría de aplanamiento no se puede aplicar en la arteria carótida, por ejemplo, en sujetos obesos o en pacientes con

grandes placas de aterosclerosis o arterias calcificadas, en los cuales este método no puede estar libre de ningún riesgo. Sin embargo, el uso de una función de transferencia debe limitarse a la extremidad superior, donde las propiedades elásticas se mantienen relativamente constantes con la edad y la enfermedad. Esto permitiría valorar la PAS y PP de la arteria carótida y de la aorta ascendente y desde la PP de la arteria radial(35,69).

El Aix central y la PP central han mostrado valores predictivos independientes de mortalidad por todas las causas en pacientes con enfermedad renal terminal(72,73) y eventos CVs en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea(74) y en pacientes hipertensos del estudio CAFE(75).

En resumen, el análisis de onda de pulso se debe obtener de manera óptima a nivel central, es decir, en el sitio de la arteria carótida o en la aorta ascendente, y ya sea directamente registrada o calculada desde la forma de onda de la arteria radial utilizando una función de transferencia. La onda de pulso debe ser analizada a través de 3 parámetros principales: PP central, PAS central y el Aix(25).

La presión central, el Aix y la VOP no pueden ser utilizados indistintamente como índices de rigidez arterial. La VOP es una medida directa de la rigidez arterial, la presión central y el Aix son solo indirectos, son medidas de sustitución de la rigidez arterial. Sin embargo, nos proporcionan información adicional sobre las reflexiones de onda. El análisis de onda de pulso central debe ser óptimo junto con la medición de la VOP aórtica

para determinar la contribución de la rigidez aórtica a las reflexiones de onda(25).

La VOPcf es el "gold standard" para la medición de la rigidez arterial, tiene la mayor cantidad de evidencia epidemiológica dado su valor predictivo para eventos CVs, y requiere poca experiencia técnica.

El análisis de onda de pulso central proporciona información adicional en relación con las reflexiones de onda. Presión central y el Aix han demostrado su valor predictivo en pacientes con enfermedad renal terminal, en hipertensos y en pacientes con enfermedad arterial coronaria, además requieren poca experiencia técnica.

1.4 Condiciones fisiopatológicas que influyen en el aumento de la rigidez arterial

Se han estudiado ampliamente los diferentes factores que pueden contribuir a la rigidez arterial y la onda refleja en análisis multivariable y los principales parámetros a tener en cuenta al evaluar el grado de rigidez arterial son la edad y la PA y en menor medida, el género y los factores de riesgo CV clásicos(25).

1.4.1 Edad

Se ha demostrado que el Alx central y la VOP aórtica se ven afectados de manera diferente por el envejecimiento. Los cambios relacionados con la edad en el IAx son más marcados en los individuos más jóvenes, mientras que la VOP aórtica solo aumenta significativamente en individuos mayores de 50 años aproximadamente(17). Se requieren investigaciones adicionales para determinar hasta qué punto estos patrones hemodinámicos se alteran en individuos con factores de riesgo CV o enfermedad(17).

Las paredes arteriales se endurecen con la edad. Los cambios más consistentes y bien conocidos son la ampliación luminal con engrosamiento de la pared y reducción de las propiedades elásticas a nivel de grandes arterias elásticas(76). El pulso arterial de larga duración en la arteria central causa fatiga y

fractura de la fibra de elastina. El aumento de la calcificación vascular y disfunción endotelial también son característicos del envejecimiento arterial. Estos cambios conducen a un aumento de la VOP, especialmente a lo largo de las arterias elásticas centrales, así como de la PAS y la PP(77). El envejecimiento vascular es acelerado por la coexistencia de factores de riesgo CV, como HTA, SM y diabetes.

El envejecimiento vascular es un factor de riesgo independiente para la ECV, desde la aterosclerosis hasta el daño en órgano diana, incluyendo enfermedad arterial coronaria, accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca. Diversas estrategias, especialmente controlando la HTA, muestran beneficio en prevenir, retrasar o atenuar el envejecimiento vascular(77).

El envejecimiento vascular se acelera por la convivencia de factores de riesgo CV y conforma un factor de riesgo de la ECV(77). Actualmente, la reducción de la PP es la estrategia más efectiva para prevenir la rigidez y disminuir la onda refleja en pacientes ancianos con HTA sistólica aislada. Además, los roles de las terapias más nuevas dirigidas a romper los enlaces de colágeno o evitar su formación deben ser investigados(77).

1.4.2 Sexo

La menopausia puede modificar los parámetros de rigidez arterial, en un estudio se observó una mayor VOP aórtica y Alx carotídeo en mujeres postmenopáusicas sedentarias que en el grupo de premenopáusicas(78).

El ciclo menstrual también puede influir en la distensibilidad arterial, mayor durante la fase ovulatoria pero menor durante la fase lútea. Hay evidencia de que esta variación se produce junto con los cambios hormonales típicos de la menstruación(79).

1.4.3 Factores genéticos

La existencia de antecedentes familiares de HTA es un factor de riesgo para el desarrollo de la ECV. Recientes estudios han demostrado que la VOP es significativamente superior en sujetos sanos con antecedentes familiares de HTA(80).

La presencia de otros antecedentes familiares como la diabetes e IAM, así como de ciertos polimorfismos genéticos, también se han relacionado con un aumento de los parámetros de rigidez arterial(81).

1.4.4 Factores de riesgo cardiovascular

1.4.4.1 Hipertensión arterial esencial

La rigidez arterial se ha considerado durante mucho tiempo como una consecuencia de la HTA de larga duración. Una interpretación común de las relaciones conocidas entre la rigidez arterial y la HTA es que la PA elevada, particularmente la PP, aumenta la tensión de la pared aórtica pulsátil, lo que

acelera la degradación de la elastina (82). Por lo tanto, la HTA se ve como una forma acelerada de envejecimiento vascular que conduce a la rigidez arterial. Sin embargo, estudios recientes han sugerido que la rigidez arterial puede contribuir a la patogénesis de la HTA.

Varios estudios han demostrado que los niveles más altos de rigidez carotídea o aórtica en individuos normotensos se asocian con una progresión acelerada de la PA y un mayor riesgo de HTA incidente durante el seguimiento(83–85). Las relaciones entre las medidas de rigidez y la PA futura generalmente persisten en los modelos que se ajustó los valores iniciales de PA y otros factores de riesgo conocidos o sospechosos de HTA(86).

Una serie de estudios básicos y clínicos han demostrado que las intervenciones que aumentan la rigidez aórtica directamente, generalmente interrumpiendo la elastina en la pared aórtica, están asociadas con el desarrollo posterior de la HTA(86). Los estudios realizados en modelos de ratón con alteración de la expresión de elastina han demostrado que la rigidez aórtica aumenta y el diámetro se reduce antes del aumento de la presión sistólica y que los incrementos subsiguientes de la presión sistólica son inversamente proporcionales al contenido de elastina en la aorta(87). En el síndrome de Williams (haploinsuficiencia de elastina) aumenta la rigidez arterial a una edad relativamente joven, mucho antes del desarrollo de la HTA(88). El aumento de la expresión de elastina a través de la introducción de una copia ectópica del gen de la elastina humana puede rescatar el fenotipo arterial en

ratones deficientes en elastina. Una combinación de alta dosis de vitamina D3 y nicotina o una combinación de warfarina y vitamina K produce elastocalcinosis medial aórtica, rigidez de la aorta, aumento de la VOP y PP, e HTA sistólica aislada sin antecedentes de aumento en la PAM(89,90).

1.4.4.2 Tabaco

Se ha comprobado que dejar de fumar disminuye la rigidez aórtica. En un estudio observacional de seguimiento de 60 semanas, el grupo aleatorizado a dejar de fumar tuvo mejores índices de rigidez arterial (presión arterial central, -7.1 ± 1.4 mmHg versus 1.2 ± 2.7 mmHg, $P < 0.01$; VOPtb, -204 ± 64 cm / s vs -43 ± 72 cm / s, $P < 0.01$; reducción Alx radial, $-6.4 \pm 2.8\%$ vs $-1.0 \pm 3.9\%$, $P < 0.01$)(91). Otro estudio observacional también mostró que el abandono del hábito de fumar se asoció con una mejora de la rigidez arterial según lo evaluado por los valores de CAVI (cardio-ankle vascular index) (92).

1.4.4.3 Obesidad

Estudios han establecido que la rigidez arterial está presente en individuos con obesidad o SM y puede predecir eventos CVs futuros(93). En algunos casos, se ha demostrado que la reducción de peso disminuye la rigidez arterial, en parte, a través de la pérdida de adiposidad corporal y abdominal total, lo que sugiere que la rigidez vascular puede ser reversible(94,95). La obesidad induce rigidez arterial a través

de varios mecanismos complementarios, incluida la inflamación, la disfunción endotelial y la remodelación de la matriz extracelular, que afectan la estructura y la función vascular(96). El hallazgo de que la inflamación y la disfunción endotelial contribuyen a la rigidez arterial inducida por la obesidad no es sorprendente dado su papel en la disfunción vascular. La obesidad severa en niños se asocia con rigidez de la pared arterial y disfunción endotelial(97).

La obesidad o sus anomalías metabólicas asociadas también pueden iniciar cambios genéticos o epigenéticos que favorecen la rigidez arterial(96). Un estudio demostró que la pérdida de peso y la disminución de la adiposidad mejoraron la rigidez arterial(96). Con la pérdida de peso, los índices de inflamación, la disfunción endotelial y la remodelación de la matriz extracelular volvieron a los niveles basales de pre-obesidad. Estos cambios ocurrieron en asociación con una mejora en los parámetros metabólicos, por lo que identificar un solo mediador responsable puede ser difícil. Sin embargo, es interesante considerar que la pérdida de peso por sí sola puede ser tan eficaz como las intervenciones farmacológicas dirigidas a mejorar la función vascular y disminuir la rigidez arterial(96).

1.4.4.4 Hipercolesterolemia

Existe una correlación entre algunos de los parámetros de los lípidos séricos y la rigidez arterial(98). El colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) se asocia de forma

independiente con la rigidez aórtica y el colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) se asocia de forma inversa con la rigidez aórtica y la rigidez periférica(99).

Los pacientes con hipercolesterolemia tienen una PP central más alta y vasos sanguíneos más rígidos que los controles libres de enfermedad, a pesar de tener presiones arteriales periféricas similares. Estos cambios hemodinámicos pueden contribuir al aumento del riesgo de ECV asociada con la hipercolesterolemia, y su evaluación puede mejorar la estratificación del riesgo.(100)

1.4.4.5 Alteraciones del metabolismo de la glucosa

El aumento de VOPcf se asocia con un aumento de la incidencia de diabetes, independientemente de otros factores de riesgo(101). Estos resultados sugieren que el aumento de la rigidez arterial es un marcador de riesgo temprano para desarrollar diabetes(101).

En los pacientes con diabetes establecida, la rigidez arterial está estrechamente relacionada con la progresión de las complicaciones de la diabetes, que incluyen nefropatía, retinopatía y neuropatía. También se ha visto que la rigidez arterial puede incrementarse incluso en poblaciones pre-diabéticas con intolerancia a la glucosa, y en aquellas con SM, mucho antes del inicio de la diabetes(102).

La rigidez arterial es un componente clave en la patogénesis de la diabetes y, lo que es más importante, la disfunción endotelial

puede aparecer incluso con resistencia insulínica y valores de glucemia basal alterada, antes del desarrollo de la diabetes(103). Tanto los productos finales de glicación avanzada como las alteraciones del óxido nítrico endotelial juegan un papel crítico en la patogénesis de la rigidez arterial(103). La rigidez arterial es un predictor independiente de mortalidad tanto en la población diabética como en la población en general(50), y parece estar relacionada con el desarrollo y la progresión de la lesión de órgano diana en pacientes con diabetes. Aún no está claro si la mejoría en el control diabético está asociada con la reducción de la rigidez arterial, y si las intervenciones farmacológicas dirigidas a las alteraciones de la glucosa o a la rigidez arterial en sí están asociadas con mejores resultados clínicos (102).

1.4.4.6 Síndrome metabólico

Con el envejecimiento la prevalencia del SM aumenta. El SM se define por tres o más de las siguientes características: obesidad abdominal, dislipidemia, HTA, resistencia a la insulina e hiperglucemia. La edad induce un aumento en la grasa visceral y la leptina circulante que se asocia con un aumento significativo en la PA(104). Numerosos estudios indican que el SM promueve la rigidez arterial y acelera el envejecimiento vascular y el desarrollo de HTA en los seres humanos(97,105–109). El aumento de la progresión de la VOP en sujetos con SM representa un proceso de envejecimiento acelerado(110),

más bien relacionado con los factores de riesgo CV en sí mismos que con el aumento de la PAM con la edad. Se ha demostrado que el envejecimiento arterial acelerado se observa en poblaciones con SM y el mejor marcador para este proceso es la VOP(111).

El envejecimiento puede promover la rigidez arterial inducida por el SM (Figura 8). La remodelación y rigidez arterial inducida por el SM es reversible(105). La hiperglucemia y la dislipidemia causan disfunción endotelial vascular y estrés oxidativo que activa las metaloproteinasas de matriz extracelular (MMPs) que conducen a la remodelación vascular y la rigidez arterial(112).

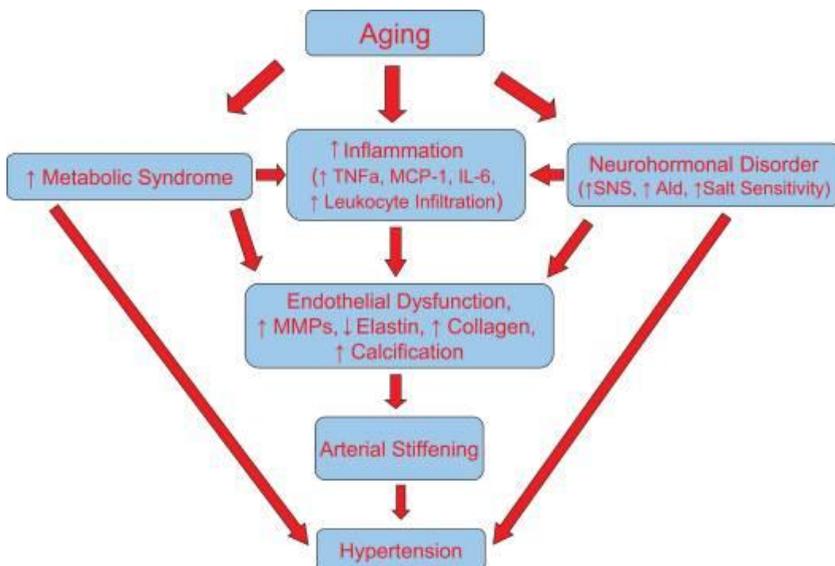


Figura 8 El envejecimiento puede promover la rigidez arterial inducida por el SM. Modificada de Sun(112).

1.4.4.7 Niveles de homocisteína y Proteína C Reactiva (PCR)

En los pacientes hipertensos, pacientes con HTA de bata blanca y normotensos, existe una correlación fuertemente positiva entre el aumento de los niveles de homocisteína sérica y la VOP. La evaluación de la distensibilidad aórtica y los niveles de homocisteína pueden ayudar en la evaluación del riesgo CV tanto en sujetos hipertensos como en pacientes con hipertensión clínica aislada, así como en sujetos con normotensos(113).

Un estudio mostró después de ajustar por la edad, los factores de riesgo CV y el uso de fármacos antihipertensivos e hipolipemiantes, que la PCR ultrasensible muestra una correlación positiva con el IMT en hombres, una correlación negativa con el Alx central en mujeres y una correlación positiva con la VOP en ambos sexos(114).

1.4.5 Enfermedad cardiovascular establecida

El estudio "Rotterdam" demostró que la VOP aórtica es un fuerte predictor de **enfermedad coronaria** y el **accidente cerebrovascular** en un gran estudio poblacional. La VOP aórtica mejoró la predicción de ECV cuando se agrega a los factores de riesgo conocidos, a medidas de aterosclerosis y a la PP(115).

Se pueden relacionar las propiedades elásticas de la aorta

humana con el grado de enfermedad coronaria. Histológicamente, la distribución de la aterosclerosis coronaria y aórtica han demostrado una correlación de al menos el 85%(116). La rigidez aórtica también puede ser un determinante importante del flujo de sangre coronaria. Por tanto, las mediciones en la aorta pueden proporcionar información sobre el grado de enfermedad coronaria(117).

La rigidez aórtica se ha asociado significativamente con el riesgo de muerte por **accidente cerebrovascular** en pacientes con HTA esencial(118). La medición de la rigidez aórtica conserva su poder predictivo incluso después de que se hayan considerado los factores de riesgo CV clásicos(118). Varios mecanismos pueden explicar esta asociación entre el aumento de la VOP y el accidente cerebrovascular. En primer lugar, la rigidez arterial puede favorecer la aparición de eventos cerebrovasculares a través de un aumento en la PP central. Por lo tanto, la amplitud de la PP puede influir en la remodelación arterial tanto a nivel de las arterias extracraneales como de las intracraneales, aumentar el grosor de la pared carotídea y favorecer el desarrollo de placas(119,120), la probabilidad de ruptura de las mismas(121) y la prevalencia y severidad de las lesiones de la sustancia blanca cerebral(122). Segundo, la medición de la rigidez aórtica, que integra las alteraciones de la pared arterial, también puede reflejar lesiones paralelas presentes en la vasculatura cerebral. De hecho, la rigidez aórtica que acompaña a la edad y los factores de riesgo CV, están causados por diversos fenómenos, como fibrosis, necrosis del

músculo liso medial, roturas en las fibras de elastina, calcificaciones y difusión de macromoléculas dentro de la pared arterial, que también se han descrito en la vasculatura cerebral(24,123,124). Y en tercer lugar, la cardiopatía coronaria y la insuficiencia cardíaca, que se ven favorecidas por el aumento de la PP y de la rigidez arterial(125,126), también son factores de riesgo de ictus.

La **insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)** se caracteriza por una reducción de la distensibilidad de las grandes arterias musculares y de las arterias elásticas de tamaño medio(29). La reducción de la distensibilidad de las grandes arterias elásticas está relacionada con la gravedad de la ICC. Estas alteraciones se pueden revertir con medicamentos, que interfieren de manera efectiva con el sistema renina-angiotensina, ya sea a nivel del enzima convertidor de angiotensina o a nivel del receptor de angiotensina(127).

1.4.6 Enfermedad renal crónica (ERC)

Un estudio transversal muestra que el agrandamiento arterial, el aumento de la rigidez arterial y el aumento del estrés circunferencial de la pared se producen en paralelo con la disminución de la TFGe en pacientes con ERC de leve a moderada(128). Los índices más altos de rigidez arterial se asocian con una disminución más pronunciada de la función renal. Esto sugiere que la rigidez vascular podría considerarse un objetivo para retrasar la disminución del filtrado glomerular

(FG).

Hay autores que sugieren que existe una evidencia directa de que, en los pacientes con **enfermedad renal en etapa terminal**, el aumento de la rigidez aórtica determinada por la medición de la VOP aórtica es un predictor independiente de mortalidad por cualquier causa y de mortalidad CV(72,129–131). También se ha demostrado una relación fuerte e independiente entre la remodelación arterial, la progresión de la ERC y la aparición de la enfermedad renal en etapa terminal. Sin embargo, otros estudios no encontraron correlación entre la rigidez arterial evaluada mediante la VOPcf y la VOP tobillo-braquial (VOPtb) y la TFGe o la disminución del FG, después de los ajustes para diversos factores de confusión(132). Sin embargo, sí que la PP se mostró como un factor de riesgo independiente para la disminución del FG en la población con una función renal relativamente conservada. Estos resultados resaltan la dificultad de interpretar las asociaciones entre las medidas de rigidez arterial y los cambios en la TFGe(132). Sería interesante poder correlacionar en el futuro el daño arterial basal con la reducción acelerada de la función renal.

1.4.7 Enfermedades autoinmunes sistémicas

Tenemos estudios que han demostrado no sólo que la rigidez arterial y la inflamación aguda están relacionadas, sino que también la rigidez puede ser un parámetro modificable en las **vasculitis sistémicas asociadas anticuerpos**.(133) El riesgo

CV aumenta mucho en enfermedades inflamatorias autoinmunes como la **artritis reumatoide** y el **lupus eritematoso sistémico** (LES), y los datos sugieren que esto también es cierto para la vasculitis sistémica asociada a anticuerpos(134,135). La potencial reversibilidad de la rigidez arterial con la terapia inmunosupresora y con el uso de corticoesteroides también puede mejorar la salud vascular sistémica y reducir el riesgo CV(133).

Los pacientes con LES tienen un riesgo vascular incrementado que parece estar relacionado con una mayor prevalencia de los factores de riesgo CV establecidos y emergentes. Factores específicos de la enfermedad también desempeñan un papel en el aumento de la aterogénesis en el LES(136). La rigidez arterial es más frecuente en pacientes con LES, lo cual refleja una mayor carga de factores de riesgo vascular en esta población. Por lo tanto, la rigidez arterial podría representar un marcador de riesgo vascular en esta población. Pacientes con LES con aumento de la rigidez arterial podrían también ser candidatos potenciales para una gestión más proactiva del riesgo vascular. En población general, los tratamientos antihipertensivos e hipolipemiantes mejoran la elasticidad arterial y esto podría reducir el riesgo vascular(137). Por tanto, es posible que la medición de la rigidez arterial también pueda ser utilizada para guiar las decisiones terapéuticas en el LES. Dada la importancia de factores específicos de la enfermedad en la patogenia de la rigidez arterial y la enfermedad CV en el LES, este subgrupo de pacientes también podría requerir una terapia inmunosupresora más agresiva(136).

1.4.8 Otras condiciones

Además de los factores ya mencionados la rigidez arterial está ligada, en menor medida, a otras condiciones como son:

- Bajo peso al nacer. Un estudio mostró un mayor AIx en el grupo de niños con un bajo peso al nacimiento, lo que puede contribuir a un aumento de la PA más adelante en la vida(138).
- Falta de actividad física. Aumentos moderados en el tiempo empleado en la realización de actividad física de moderada a intensa pueden reducir la rigidez arterial en una población sedentaria joven, con sobrepeso u obesidad, libre de otras enfermedades. Esto tiene implicaciones importantes para la prevención primaria, ya que puede reducir en gran medida las tasas futuras de ECV(139).

1.5 Influencia de los fármacos en la rigidez arterial

1.5.1 Medicamentos antihipertensivos

Los medicamentos antihipertensivos están implicados en la disminución de la rigidez arterial pero varían en su grado de efecto. Distintas clases de fármacos antihipertensivos han sido evaluadas al respecto. De forma inequívoca, los inhibidores del sistema renina-angiotensina (SRA) han demostrado ser superiores a todos los demás medicamentos antihipertensivos para reducir la rigidez arterial(140) (Tabla 1).

Hay diferentes razones para explicar este fenómeno, pero la explicación más probable radica en la acción profibrótica de los inhibidores del SRA (141).

Clase de fármaco	Onda refleja	VOP
<i>IECA</i>		
Ramipril	↓	↓
Tranolapril	↓	↓/↔
Quinapril	↓	↓
Lisinopril	↔	↔
Perindopril	↓	↓
Enalapril	↓	↓
<i>Betabloqueantes</i>		
Atenolol	↓	↔/↓/↑
Metoprolol	↔	
Bisoprolol	↓	↑
Nebivolol	↓	↔/↓
Propranolol	↓	↑
<i>Diureticos</i>		
Hidroclorotiazida	↔	↔
Indapamida	↔	↔
<i>Calcioantagonistas</i>		
Amlodipino	↔	↓
Nitrendipino	↓	↓
Nifedipino		↓
Felodipino	↓	↓
Verapamilo	↓	
<i>Inhibidores directos renina</i>		
Aliskiren	↓	↓
<i>ARM</i>		
Espironolactona	↔/↓	↓
Eplerenona	↓	↓

VOP, velocidad de la onda del pulso; IECA inhibidores del enzima convertidor de angiotensina; ARM, antagonistas del receptor mineralocorticoide.

Tabla 1 Sumario de los efectos en los parámetros de la rigidez arterial de las distintas clases de fármacos antihipertensivos.

- ***IECA (Inhibidores del Enzima Convertidor de Angiotensina)***

Estudios a largo plazo (REASON, ADVANCE, PEACE), incluso algunos a corto o medio plazo, han encontrado una reducción de la rigidez arterial con el uso de IECA(142). Este efecto se ha observado para la mayoría de los fármacos de esta familia ya que los IECA son capaces de reducir la remodelación de las pequeñas arterias, lo que conduce a la reducción del coeficiente de reflexión(143). La capacidad de los IECA para reducir la rigidez arterial (VOP) parece ser independiente de su capacidad para reducir la PA(142).

- ***Antagonistas del Receptor de Angiotensina II (ARAI)***

Diferentes estudios muestran un efecto similar al de los IECA, demostrando una reducción de la VOP y del AIX(140,144). Además, cuando IECA y ARAII se usa en combinación, demostraron lograr incluso mayor efecto sobre la reducción de la VOP en pacientes con ERC(145).

- ***Betabloqueantes***

Los betabloqueantes, sin propiedades vasodilatadoras, han demostrado que tienen un efecto más débil en la rigidez arterial y hemodinámica pulsátil central que los fármacos vasodilatadores y otros grupos farmacológicos(140,146). El

mecanismo de acción es a través de la reducción de la frecuencia cardíaca, ya que esto influye en las propiedades viscoelásticas de la pared arterial(147). La reducción de la frecuencia cardíaca también conduce a un aumento de la onda refleja, menor reducción de la PA aórtica que la braquial, y reducción de la amplificación de la PP(122,129). La vasoconstricción periférica, lograda mediante por ejemplo el atenolol, es un mecanismo adicional responsable del efecto negativo sobre la onda refleja(129,130). Nebivolol, a diferencia de otros β -bloqueantes, tiene un efecto en las arterias musculares pequeñas, aumentando la amplificación de la PP y reduciendo la reflexión de la onda, posiblemente debido al aumento de los niveles de óxido nítrico(147). Distintas propiedades farmacodinámicas pueden tener efectos hemodinámicos distintos y por lo tanto los β -bloqueantes no pueden considerarse como un grupo homogéneo.

- ***Calcioantagonistas***

Los calcioantagonistas también reducen la VOP y la onda refleja pero en menor grado que los inhibidores del sistema renina-angiotensina(140). La mayor cantidad de evidencia es para el amlodipino(75). Este fármaco fue evaluado en el estudio "CAFE " (75), entre otros ensayos, y se demostró que reduce la presión arterial central más que la periférica, amplificó la PP y redujo el Aix y VOP. Similares resultados se obtuvieron para los otros calcioantagonistas que fueron evaluados(140).

- ***Diuréticos***

Los diuréticos parecen no tener efectos beneficiosos en la hemodinámica pulsátil(146,150,151). Se estudiaron muchos agentes, incluida la hidroclorotiazida, que mostró un efecto neutro en la reducción de la PA central y en la amplificación de la PP(140,146).

- ***Antagonistas del Receptor Mineralocorticoide***

Este grupo ha demostrado mejoría en la función endotelial y la rigidez arterial(152). Además, este efecto beneficioso ha demostrado ser independiente de su efecto hipotensor, con la hipótesis de que los efectos son el resultado del antagonismo de las vías inflamatorias y profibróticas. Estos efectos se han encontrado incluso en pacientes con niveles normales de aldosterona en suero(146).

Todos los medicamentos actualmente aprobados y utilizados para el tratamiento de la HTA se diseñaron para reducir el componente de flujo constante de la presión arterial, es decir, la PAD y PAM, ya sea mediante la reducción de la resistencia vascular periférica o el gasto cardíaco. Algunos fármacos, como los IECA, los ARA y los diuréticos a dosis bajas tienen efectos favorables coincidentes en la rigidez arterial(142,153,154) y existe evidencia post-hoc de que la selección del tratamiento en función de la alteración hemodinámica predominante subyacente puede mejorar el

grado de control de la HTA y mejorar la protección de órganos diana(155). Sin embargo, los medicamentos que tienen un efecto predominante o exclusivo en la presión arterial media pueden ser subóptimos para el tratamiento de un individuo con una elevación predominante o exclusiva de la presión arterial sistólica debido al aumento de la rigidez aórtica con la PP aumentada. En tales casos, la PAM puede ser normal o mínimamente elevada, mientras que la presión sistólica puede ser de 20 a 60 mmHg o más por encima del objetivo terapéutico de PA. La reducción de la presión sistólica mediante la reducción de la PAM con vasodilatadores puede ser subóptima en tales pacientes porque la PAM y PAD puede reducirse a niveles potencialmente peligrosos. Además, un aumento en el volumen sistólico o el gasto cardíaco después de la administración de un vasodilatador puede fallar en reducir(156) o incluso aumentar la PP(157), empeorando potencialmente el componente hemodinámico de la PA que dio lugar a la HTA.

1.5.2 Estatinas

Recientes meta-análisis de ensayos controlados aleatorizados evaluaron los efectos de las estatinas sobre la rigidez arterial(158,159). Los resultados sugieren que la terapia con estatinas reduce la rigidez arterial y este efecto parece ser, al menos en parte, independiente de los cambios en la PA y el perfil lipídico(158,159).

Se demostró que las estatinas aumentan la expresión de la

sintasa de óxido nítrico endotelial y reducen la producción de especies reactivas de oxígeno. La mejoría mediada por estatinas en la función endotelial puede traducirse en una disminución del tono vascular y podría contribuir a la mejora de la rigidez arterial. Las estatinas también pueden afectar el tono vascular al interferir con la acción vasoconstrictora de la endotelina, así como al reducir la concentración de calcio intracelular en las células del músculo liso vascular. La interferencia con el sistema renina-angiotensina podría representar otra explicación de mecanismo acción sobre la rigidez arterial.

1.5.3 Antidiabéticos orales

La empagliflozina además del tratamiento con metformina parece mejorar significativamente la rigidez arterial en comparación con la metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo 1(160). La función endotelial no obstante mejoró de manera similar en todos los grupos de tratamiento. La empagliflozina parece poseer una capacidad específica para disminuir la rigidez arterial, lo que podría respaldar los efectos cardioprotectores observados en grandes estudios clínicos(160).

Del mismo modo, un tratamiento agudo con dapagliflozina mejora significativamente la función endotelial sistémica, la rigidez arterial y el índice de resistencia renal; este efecto es independiente de los cambios de PA y se produce en presencia de natriuresis estable, lo que sugiere un efecto beneficioso

directo y rápido en la vasculatura, posiblemente mediado por la reducción del estrés oxidativo(161).

Un ensayo clínico aleatorizado de 6 meses de duración con liraglutide demostró una mejora de la rigidez arterial, mediante la reducción de estrés oxidativo, en pacientes diabéticos tipo 2 de reciente diagnóstico (162). En pacientes con diabetes, se comprobó que el control glucémico con antidiabéticos orales con metformina(163) y glitazonas(164) también mejora la rigidez.

El tratamiento con glitazonas, agonistas del receptor de peroxisoma-proliferador- activado gamma (PPAR γ), demostró no solo mejorar la resistencia a la insulina y el control glucémico, sino también disminuir la rigidez arterial en pacientes con diabetes mellitus tipo 2(140,164). También se demostró que los agonistas PPAR γ se expresan en el tejido vascular e influyen en la homeostasis vascular(165).

1.5.4 Nitratos

Se trata de fármacos vasodilatadores que influyen en las células del músculo liso de las grandes arterias, lo que conduce a una posible mejora de la rigidez arterial(140). Su efecto fue evaluado en pacientes hipertensos, donde se demostró que el mononitrato de isosorbida amplifica la PAS y la PP pero redujo sustancialmente el Aix(143,166) Por otra parte, no parece influir en la VOP, por lo que la conclusión es que su efecto sobre la rigidez arterial es mínimo(140,166).

1.6 Relevancia clínica del papel de la rigidez aórtica en la patogenicidad de la HTA esencial

Los mecanismos que van desde la rigidez de la pared aórtica hasta la HTA sistólica no están por completo elucidados. La HTA se presentará si la rigidez aórtica y la ampliación de la PP producen un aumento de la PAS hasta un nivel que cumpla con el umbral de diagnóstico de HTA(86). Sin embargo, la rigidez (VOP) no está necesariamente asociada con la ampliación de la PP (Figura 9). La geometría y flujo aórticos pueden mediar las relaciones variables entre la rigidez de la pared y la pulsatilidad de la presión. El área de la luz aórtica aumenta notablemente al final de la infancia y en la adolescencia para acomodar el flujo creciente asociado con el crecimiento somático. La aorta continúa creciendo a lo largo de la vida, especialmente en la mediana edad, posiblemente en respuesta al aumento de peso en la edad adulta. Por el contrario, la producción de fibras elásticas cesa en la infancia. Por lo tanto, la remodelación aórtica está asociada con el adelgazamiento y el aumento del estrés y la tensión en la elastina, que endurece la pared aórtica debido a que una mayor fracción de carga se transfiere a unas fibras de colágeno mucho más rígidas. En la edad adulta, la remodelación aórtica puede aproximarse a un límite en el que los incrementos adicionales en el diámetro de la luz se atenúan o se compensan con incrementos (no lineales) en la rigidez de la pared, ya que el adelgazamiento de las fibras elásticas transfiere un porcentaje creciente de carga al colágeno(86).

Entonces, la PP comenzará a aumentar en proporción al aumento continuo de la VOP (Figura 9). Este paradigma relativamente simple puede explicar la capacidad de la VOP en adultos de mediana edad y de edad avanzada para predecir la progresión de la PA y la HTA incidente(84), así como los principales ECV(43,167).

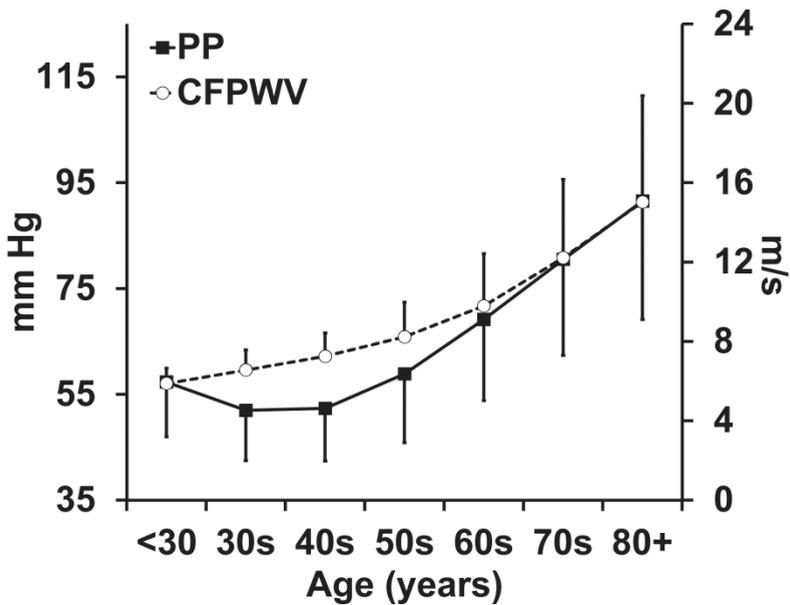


Figura 9 Valores medios de PP y VOPcf según edad en la descendencia de Framingham y cohortes de tercera generación. La VOPcf aumenta invariablemente con la edad, mientras que PP disminuye con la edad en adultos jóvenes hasta la mediana edad y luego aumenta de acuerdo con VOPcf a partir de entonces. El patrón de asociaciones de edad sugieren que la rigidez progresiva de la pared aórtica es anterior al inicio de la ampliación progresiva de la PP. Modificado por Mitchell, et al.(43)

En la cohorte del "Framingham Heart Study", la rigidez de la pared aórtica, según lo indicado por la VOPcf, aumenta

progresivamente desde la edad adulta temprana (Figura 9). El aumento de la VOPcf en la edad adulta temprana puede atribuirse en parte a un aumento simultáneo de la PAM y PAD antes de la mediana edad(168), lo que es compatible con el potencial de una relación bidireccional entre la HTA y la rigidez arterial en adultos jóvenes(169). Por el contrario, la PP, que es el componente pulsátil de la PA que provoca una tensión repetitiva y contribuye a la fragmentación de la elastina aórtica, cae desde la edad adulta temprana hasta la mediana edad y luego aumenta dramáticamente después. Este patrón de relaciones con la edad sugiere que en una muestra basada en la comunidad, la rigidez de la pared aórtica precede y contribuye al aumento sustancial de la vida tardía en la PP, lo cual se asocia con una alta incidencia de HTA, predominantemente sistólica en las personas mayores(86).

Un estudio sobre las relaciones entre la rigidez arterial y la HTA incidente, en la misma cohorte del "Framingham Heart Study", demostró que el valor inicial de la VOPcf estaba fuertemente asociado con la progresión de la rigidez arterial posteriormente(84). Sin embargo, después de tener en cuenta el valor inicial de la VOPcf, ningún componente de la PA (sistólica, diastólica o media) formaba parte del modelo para la rigidez futura(84). Estos resultados respaldan la hipótesis de que la rigidez aórtica puede anticiparse y contribuir al desarrollo de la HTA(86).

Si bien puede haber desacuerdo con respecto al papel que juega la rigidez en la patogenia de la HTA, hay consenso en que la PA es difícil de controlar en pacientes con HTA y

aumento de la rigidez arterial(170,171). Cuando los casos de HTA no controlada se clasifican según el patrón de PA, es en la mayoría de los casos la PAS la que no se controla. En particular, después de la mediana edad, cuando la prevalencia de la HTA es más alta, la gran mayoría de los casos no controlados tenían HTA sistólica aislada residual(172). Esta observación implica que la falta de control de la PA es predominantemente un problema de falta de control de la PP elevada(86)

1.7 Valor pronóstico de los parámetros de rigidez arterial

Las últimas guías europeas para el tratamiento de la HTA del 2018 (19) nos indican que la rigidez de las grandes arterias es el determinante fisiopatológico más importante de la hipertensión sistólica aislada y del aumento de la PP dependiente de la edad(25). La VOPcf es el estándar de oro para medir la rigidez aórtica(18). Los valores de referencia para la VOP están disponibles en poblaciones sanas y pacientes con riesgo CV aumentado(47). Una VOP >10 m/s se considera una estimación conservadora de alteraciones significativas de la función aórtica en pacientes hipertensos de mediana edad(18). El valor aditivo de la VOP por encima y más allá de los factores de riesgo tradicionales, incluido SCORE o la escala de riesgo de Framingham, ha sido sugerida por varios estudios(20).

En la tabla 2 se presenta la información disponible sobre la sensibilidad y tiempo para evidenciar los cambios en los marcadores de daño orgánico mediados por la HTA inducidos por el tratamiento antihipertensivo. Son necesarios más estudios de seguimiento para definir cuando y con que frecuencia se deben evaluar estos marcadores de daño orgánico mediados por la HTA(19), como es el caso de la VOP.

Marker of HMOD	Sensitivity to changes	Reproducibility and operator independence	Time to changes	Prognostic value of the change
LVH by ECG	Low	High	Moderate (>6 months)	Yes
LVH by echocardiogram	Moderate	Moderate	Moderate (>6 months)	Yes
LVH by CMR	High	High	Moderate (>6 months)	No data
eGFR	Moderate	High	Very slow (years)	Yes
Urinary protein excretion	High	Moderate	Fast (weeks to months)	Moderate
Carotid IMT	Very low	Low	Slow (>12 months)	No
PWV	High	Low	Fast (weeks to months)	Limited data
Ankle-brachial index	Low	Moderate	Slow (>12 months)	Moderate

ESC/ESH 2018

Tabla 2 Sensibilidad para detectar cambios inducidos por el tratamiento, reproducibilidad e independencia del operador, tiempo para los cambios y valor pronóstico de los cambios proporcionados por marcadores de daño orgánico inducido por la HTA. Williams et al. (19)

CMR = cardiac magnetic resonance; ECG = electrocardiogram; eGFR = estimated glomerular filtration rate; HMOD = hypertension-mediated organ damage; IMT = intima-media thickness; LVH = left ventricular hypertrophy; PWV = pulse wave velocity.

Esta inclusión de la rigidez arterial en las guías europeas para las pautas de la HTA viene justificada por un gran número de estudios y meta-análisis, además de sugerir su extensión a otras enfermedades o grupos poblacionales.

Una revisión sistemática y meta-análisis recogió los datos de VOP aórtica para 15.877 sujetos, de 17 estudios relevantes publicados, que fueron seguidos una media de 7.7 años(21). Dentro de cada grupo de pacientes, el riesgo de eventos CVs, mortalidad CV y mortalidad por cualquier causa en sujetos con aumento de la VOP aórtica, es casi el doble en comparación con el riesgo de sujetos con una VOP aórtica menor(21). Es importante destacar que el valor predictivo del aumento la

rigidez arterial es mayor en pacientes con estados patológicos de mayor riesgo, como la ERC(129). Aunque para cada grupo de pacientes los valores exactos pueden diferir ligeramente, un aumento de la VOP aórtica de 1 m/s o de 1 DE, supone un aumento del 10% o 40% del riesgo CV respectivamente(21).

El análisis concluye que la VOP aórtica es un fuerte predictor de futuros eventos CVs y mortalidad por cualquier causa y es independiente de los factores de riesgo CV clásicos y otros posibles factores de confusión. La capacidad predictiva de la rigidez arterial es mayor en sujetos con un mayor riesgo CV basal(21). El riesgo asociado con el aumento de la rigidez arterial es similar al riesgo de predictores de riesgo establecidos comúnmente utilizados en la práctica clínica, como la HVI(7,173).

El valor predictivo de la rigidez arterial se basa en su importancia fisiopatología para el funcionamiento arterial y CV general(24,25,174–176). La rigidez aórtica aumenta la postcarga ventricular izquierda(24,25) y se asocia con HVI(177,178) y la perfusión coronaria deteriorada (24,179–182). Así, el balance de la perfusión coronaria/demanda miocárdica está desequilibrado. Además, tal y como se ha descrito anteriormente, la rigidez de las grandes arterias está involucrada en la patogénesis de la HTA.

En otro importante meta-análisis, de 16 estudios con más de 17.600 sujetos, el principal hallazgo fue que la rigidez aórtica, evaluado por la medición de la VOP aórtica, puede predecir el futuro de los eventos CVs y la mortalidad, incluso después de tener en cuenta otros factores de riesgo CV establecidos(20).

El valor predictivo de la VOP aórtica fue más fuerte en los sujetos más jóvenes que en los más mayores pero no se modificaba por la HTA, el tabaquismo, el sexo, la diabetes o la enfermedad renal(20).

Este meta-análisis confirma y amplía los resultados de la anterior revisión(21) con la adición de nuevos datos, la capacidad de examinar subgrupos importantes y calculando específicamente el valor pronóstico de la VOP aórtica más allá de lo establecido por los factores de riesgo clásicos. Después del ajuste completo, un aumento de 1 m / s en la VOP aórtica se asoció con un aumento del 7% en el riesgo de un evento CV para un varón de 60 años (no fumador, no diabético, sin ningún medicamento para la PA, y con PAS de 120 mm Hg, colesterol total de 5,5 mmol / l, y cHDL de 1,3 mmol / l)(20).

Un estudio longitudinal, con una población de pacientes hipertensos esenciales sin evidencia de ECV o síntomas al inicio del mismo, mostró que la rigidez arterial, medida a través de la VOP, predijo la aparición de accidente cerebrovascular fatal más allá de la predicción proporcionada por los factores de riesgo clásicos(118).

Esta asociación puede ser explicada por varios mecanismos. La rigidez arterial puede favorecer la aparición de eventos cerebrovasculares a través de un aumento en la PP central. Así, la amplitud de la PP puede influir en la remodelación arterial extracraneal e intracraneal, aumentando el grosor de la pared carotídea y el desarrollo de placas(119,120), la probabilidad de ruptura de la placa(121), y la prevalencia y severidad de las lesiones de sustancia blanca cerebral(122). La

medición de la rigidez aórtica, que integra las alteraciones de la pared arterial, también puede reflejar lesiones paralelas presentes en la vasculatura cerebral (fibrosis, necrosis del músculo liso medial, roturas en las fibras de elastina, calcificaciones y difusión de macromoléculas en el interior la pared arterial)(24,123,124). La enfermedad coronaria y la ICC, que son favorecidos por la elevación de la PP y la rigidez arterial(125,126), también son factores de riesgo para el accidente cerebrovascular.

En un estudio con sujetos mayores de 70 años se mostró que la VOP es un fuerte predictor de riesgo CV(183), independiente de la frecuencia cardíaca, PA, cHDL y demencia, incluso después del ajuste para el tratamiento antihipertensivo y nitratos. Para una VOP de 17.7 m/s, la tasa de muerte CV era del 50%. En esa población de ancianos, la PA y particularmente la PAS y la PP no influyeron en la mortalidad CV. Este hallazgo plantea la cuestión de si PA (principalmente PAS o PP), rigidez aórtica o incluso una combinación de ambas podría ser el mejor objetivo terapéutico para reducir la mortalidad CV en ancianos(184),(185). Los resultados de esta investigación indicaron que el aumento de la VOP aórtica es un marcador independiente de riesgo CV en sujetos mayores de 70 años de edad y, en esta población, la rigidez arterial es incluso un marcador más fuerte que la propia PA(183).

El Framingham Heart Study (186) mostró un hallazgo muy interesante, aunque en la mayoría de los individuos con HTA sistólica aislada se esperaba también una VOP elevada, individuos con HTA sistólica aislada y VOP baja tenían un

riesgo 3 veces menor de eventos CVs que aquellos con VOP elevada. Se concluye que la VOP elevada se asocia con una tendencia escalonada hacia el aumento de la prevalencia de HVI y un mayor riesgo de ECV prospectivamente independientemente del estado de HTA (no hipertenso versus hipertenso). Estos hallazgos, por tanto, pueden apoyar el uso de mediciones de rigidez arterial en ambas poblaciones(186).

Todos estos estudios y revisiones, además de muchos otros trabajos en esta línea, justifican la inclusión de la medida de la rigidez arterial (VOP) en las últimas guías europeas (ESC/ESH) del 2018 sobre el manejo de la hipertensión y aportan una gran evidencia que avala su valor predictivo de riesgo de aparición de eventos CVs, muerte CV, muerte por otras causas e HTA incidente. Estos datos justifican la inclusión de las medidas de la rigidez arterial (VOPcf) en la práctica clínica habitual, apoyado además en la facilidad en el aprendizaje de la técnica. No obstante, pese al progreso sustancial para determinar la relación entre la rigidez arterial y el riesgo CV, muchos de los estudios anteriores señalan la necesidad de una investigación adicional sobre la precisión y utilidad clínica de las medidas de la rigidez arterial. Además, tal como nos muestran las guías europeas, se necesita mayor información sobre el valor pronóstico de los cambios en las medidas de la rigidez arterial.

2. HIPÓTESIS

2 HIPÓTESIS

La hipótesis de estudio que se planteó es que las variaciones en los parámetros de la rigidez arterial (VOPcf), en la población hipertensa, pueden servir como predictores del desarrollo de eventos CVs y por tanto ser utilizadas como objetivo intermedio durante el tratamiento antihipertensivo.

3. OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL:

El objetivo principal es analizar los cambios en la VOPcf durante el tratamiento antihipertensivo en una muestra de pacientes hipertensos y su relación con el desarrollo de eventos CVs.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Realizar un análisis descriptivo de los parámetros relacionados con la rigidez arterial en una población hipertensa y en controles sin HTA.
2. Establecer correlaciones de los parámetros de rigidez arterial con parámetros clínicos.
3. Comparar los valores de rigidez arterial de nuestra cohorte de pacientes hipertensos con una población sana o con factores de riesgo cardiovascular pero no hipertensa (30% dislipemia, 4% diabética, 21% fumadores activos, 24% exfumadores, 35% obesidad, 54% con sobrepeso).
4. Establecer un score de daño orgánico subclínico y analizar si la VOP se relaciona y puede identificar el daño orgánico subclínico.
5. Analizar el posible valor pronóstico de la VOPcf en el desarrollo de eventos cardiovasculares.

4. PACIENTES Y MÉTODO

4 PACIENTES Y METODOLOGÍA

4.1 Diseño de estudio

Se trata de un estudio retrospectivo observacional, a partir de los datos de rigidez arterial de una cohorte de 1031 pacientes hipertensos seguidos en la Unidad de HTA y Riesgo CV (UHRCV) del Hospital Clínico Universitario de Valencia (HCUV).

4.2 Ámbito de estudio

El presente estudio se realizó con pacientes atendidos en la UHRCV que pertenece al Servicio de Medicina Interna del HCUV, englobado dentro del Departamento de Salud Valencia Clínico-Malva-Rosa.

4.3 Población de estudio

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años y con diagnóstico de HTA: cifras de PAS clínica ≥ 140 mmHg y/o de PAD clínica ≥ 90 mmHg(19) o que estuvieran recibiendo tratamiento antihipertensivo.

Desde la visita inicial se realizó un registro de los pacientes en una base de datos pseudoanonimizada incluyendo: género,

edad y fecha de la visita. A cada paciente se la asignó un número de identificación que no tuviese nada que ver con el número de historia clínica, número SIP o cualquier otra variable que pudiera identificar al sujeto.

Para todos los sujetos incluidos en este estudio se realizó una anamnesis completa incluyendo: historia personal de tabaquismo (se consideraron fumadores aquellos pacientes que confirmaban un consumo diario de tabaco) u otros hábitos tóxicos, antecedentes personales (incluyendo el diagnóstico previo de otros factores de riesgo CV como la diabetes mellitus tipo 2 o la dislipidemia) y registro de los tratamientos farmacológicos empleados por el paciente además de posibles alergias medicamentosas. También se recogieron todos los datos referentes a antecedentes de ECV: como la ICC, IAM, angina, angioplastia o revascularización coronaria, ictus isquémico, hemorragia cerebral, accidente isquémico transitorio y arteriopatía periférica.

Adicionalmente se registró la historia familiar de HTA y otros factores de riesgo CV (diabetes mellitus tipo 2 y dislipidemia) y la aparición o no de eventos CV en familiares de primer grado a edades precoces: menos de 55 años en el varón y menos de 65 años en la mujer.

Para cada visita posterior se registraron todos los posibles cambios en los antecedentes personales de los pacientes y las modificaciones en la terapia farmacológica.

Además, a todos los pacientes se les realizó una exploración clínica completa.

4.4 Periodo de estudio

Se incluyeron pacientes atendidos en la UHRCV, que cumplían con los requisitos de inclusión, desde enero de 2009 hasta abril de 2018.

4.5 Variables del estudio

4.5.1 Medidas antropométricas

PESO:

Se midió el peso en kilogramos (Kg) del paciente mediante una báscula mecánica Asimed® Barys Plus con tallímetro (debidamente calibrada) con el paciente en bipedestación (sin calzado), con el peso distribuido equitativamente entre los dos pies y con ropa ligera.

TALLA:

Para la medición de la talla en centímetros (cm) se empleó un tallímetro, se colocó al paciente en bipedestación mirando al frente y sin calzado. Se midió la máxima distancia desde el plano del suelo al vértex craneal.

A partir del peso y la talla se determinó el índice de masa

corporal (IMC) utilizando la siguiente fórmula:

$$IMC = \text{peso corporal (kg)} / \text{talla (m}^2\text{)}$$

PERÍMETRO DE CINTURA Y CADERA:

Para la medida del perímetro de cintura y cadera en centímetros (cm) se empleó una cinta métrica flexible. Para el perímetro de cintura se midió el perímetro en la zona abdominal, a un nivel intermedio entre el último arco costal y la cresta ilíaca, en la posición más estrecha del abdomen.

Para el perímetro de cadera se realizó la medida a nivel del máximo relieve de los músculos glúteos, casi siempre coincidente con el nivel de la sínfisis pubiana en la parte frontal del sujeto. Durante la medición el sujeto permaneció en bipedestación parado, con los pies juntos y la masa glútea completamente relajada.

4.5.2 Medición de la presión arterial clínica

La PA clínica se determinó por medio de un dispositivo semiautomático **OMRON M6 Comfort** (figura) validado de acuerdo a los protocolos y condiciones estandarizadas y correctamente calibrado. Se realizó una medida de la circunferencia del brazo del paciente con una cinta métrica y se empleó el manguito apropiado según la medida obtenida. El brazalete se debía colocar a nivel del corazón, con la espalda y brazo apoyados para evitar la contracción muscular y los aumentos de la PA dependientes de ejercicios isométricos.



Figura 10 Dispositivo semiautomático OMRON® M6 Comfort

La medida de la PA se realizó siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH 2018)(19). Brevemente, se tomó en un ambiente tranquilo tras

permanecer el paciente sentado, con la espalda apoyada en el respaldo de la silla y sin cruzar las piernas, durante 5 minutos en una habitación tranquila.

Al paciente se le recomendó no fumar ni tomar ninguna sustancia estimulante durante las dos horas previas a la toma de presión arterial. Se tomaron al menos tres medidas separadas entre uno o dos minutos y se realizaron más medidas si existía una diferencia > de 10 mmHg entre las tres primeras tomas de PA. Se tomó también la PA en ambos brazos para comprobar si existían discrepancias, el brazo con los valores de PA más altos se seleccionó como brazo de referencia para las siguientes mediciones.

La PA se registró como el promedio de las 2 últimas lecturas de la PA. En algunos casos se realizaron mediciones adicionales en pacientes con valores de PA inestables debido a arritmias, como en los pacientes con fibrilación auricular (FA). Los sujetos se clasificaron como hipertensos de acuerdo a las guías de la ESH 2018(Tabla 3).

Categoría	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Óptima	<120	< 80
Normal	120-129	80-84
Normal alta	130-139	85-89
Hipertensión grado 1 (leve)	140-159	90 - 99
Hipertensión grado 2 (moderada)	160 – 179	100 - 109
Hipertensión grado 3 (grave)	≥180	≥ 110
Hipertensión sistólica aislada	≥140	< 90

Tabla 3 Clasificación de la PA clínica y definición del grado de HTA. Williams et al.(19)

4.5.3 Monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA)

Se realizó el registro de la MAPA utilizando un monitor oscilométrico (Spacelabs® 90202, 90207 o 90217) un día laboral, durante la toma del tratamiento antihipertensivo habitual si procede. Se le proporcionó un diario al paciente para que registrara las actividades realizadas, toma de medicación y horario de sueño. Se aplicó el protocolo estándar y se inició el registro entre las 8:30 y 9:00 AM, con tomas de presión arterial cada 20 minutos desde las 7:00 AM hasta las 11:00 PM y cada 30 minutos desde las 11:00 PM hasta las 7:00 AM. Antes de comenzar el estudio se comprobó la fiabilidad de los valores los valores de presión arterial medidos por el monitor con las obtenidas mediante el dispositivo automático OMRON M6 siguiendo el procedimiento descrito con anterioridad. En aquellos pacientes que presentaron una tasa de error >30% del total de las lecturas no se dio por válida la monitorización.

Se definieron varios períodos de tiempo para el análisis de los valores de presión arterial obtenidos durante el registro de la siguiente manera: (a) el total de las 24 horas, (b) el día o el periodo activo desde las 7:00 AM hasta las 11:00 PM, (c) la noche o el periodo de sueño desde las 11:00 PM hasta las 7:00 AM. Se calculó la media de los valores de PAS, PAD y PAM para cada uno de los períodos de tiempo. Se calculó la ratio entre las medias de los valores de PA durante el período del día y de la noche (ratio día/noche) como estimación de la variabilidad circadiana.

4.5.4 Evaluación de la rigidez arterial

4.5.4.1 Análisis de la onda del pulso

Se realizó por medio de tonometría por aplanamiento de la arteria radial utilizando el dispositivo SphygmoCor® versión 8.0 (Atcor medical, Unit 11, West Ryde Corporate Centre 1059-1063 Victoria Rd, West Ryde, NSW 2114, Australia) según las recomendaciones del fabricante.

La medición se realizó con el paciente en sedestación con el antebrazo apoyado en la mesa y tras permanecer varios minutos en reposo. Se empleó el mismo brazo utilizado para la medición de la PA clínica. Antes de realizar la tonometría se midió la PA, tal y como se describe en el punto 10.5.3, esta medida se empleó para calibrar el sistema.

Se registraron la PAS, PAD, PAM y PP tanto a nivel braquial como a nivel central (aórtico), la presión de aumento (AP) en mmHg, el índice de aumento del pulso Alx ($Alx = AP/PP \times 100$), y el Alx corregido por la frecuencia cardiaca a 75 latidos por minuto. Para cada paciente se tomaron al menos 2 mediciones y realizaron más mediciones en el caso de que existiesen discrepancias entre las medidas. Todas aquellas determinaciones con un índice de calidad (operator index) < de 80 fueron desestimadas.

4.5.4.2 Velocidad de la onda del pulso (VOP) carótido-femoral

Se determinó de forma no invasiva utilizando el dispositivo validado SphygmoCor® versión 8.0 (figura 11) según las recomendaciones del fabricante. Se siguieron también todas las recomendaciones del consenso de expertos para la medida de la rigidez arterial mediante la VOPcf(18).



Figura 11 Dispositivo SphygmoCor® versión 8.0 (Atcor medical, Unit 11, West Ryde Corporate Centre 1059-1063 Victoria Rd, West Ryde, NSW 2114, Australia)

Las determinaciones del estudio fueron realizadas en una consulta con un ambiente tranquilo y una temperatura estable (entre 21°C y 25°C). Se recomendó no comer, tomar cafeína o fumar dentro de las 3 horas previas y no hablar durante la

medición. Después de realizar las medidas antropométricas y medida de la presión arterial clínica (según se ha descrito anteriormente) se colocaba al sujeto en la posición de decúbito supino (el paciente permanecía en esta posición durante aproximadamente 10 minutos en reposo). Las mediciones se realizaron en las arterias carótida común derecha y la femoral común derecha. Se palpó el pulso carotídeo en el recorrido de las arterias carótidas, medial al borde anterior del músculo esternocleidomastoideo. El pulso femoral se palpó bajo el pliegue inguinal, hacia medial. En ambos puntos de palpación se realizó una marca para el sitio de medida y poder obtener una medida exacta de las distancias.

La distancia carótido-femoral utilizada fue la medida de sustracción obtenida de restar la distancia desde el hueco supraesternal hasta el sitio de medida carotídeo de la distancia que hay desde la escotadura supraesternal hasta el sitio de medida a nivel de la arteria femoral. Se utilizó una cinta métrica y la medida fue lo más precisa posible. Se evitó, en la medida de lo posible, medidas inexactas de la distancia, sobre todo en los casos de obesidad abdominal o del busto en las mujeres(18).

Primero se registró la onda de pulso a nivel carotídeo y posteriormente la onda de pulso a nivel femoral. Se analizaron las ondas del pulso de la carótida y las arterias femorales, se calculó el retraso con respecto a la onda ECG y a partir de esos datos y la distancia carótido-femoral se obtuvo la VOPcf. Se realizó la medida de más de 12 ondas sucesivas para cubrir un ciclo respiratorio completo. Para cada paciente se tomaron

al menos 2 mediciones o 3 si existían discrepancias entre las medidas (diferencias de más de 0,5 m/s). La VOP se expresó en m/s.

Para el análisis de los datos obtenidos se empleó un factor de corrección, debido a que la distancia carótido-femoral sustraída puede subestimar la distancia real recorrida un 10.3%, los valores de VOP_{cf} medidos mediante Sphygmocor fueron multiplicados por 1.103(18,187).

Todas aquellas determinaciones de la elasticidad arterial que no alcanzaron la calidad suficiente fueron excluidas para este estudio.

4.5.4.3 Echo tracking carotídeo

Mediante un sistema de radiofrecuencia se determinó en tiempo real la distensibilidad de la arteria carótida a 1.5 cm de la bifurcación. Se empleó un ecógrafo Pro-Sound alpha 10 de Aloka® (6-22-1, Mure, Mitaka-shi, Tokyo 181-8622 Japan). Se registraron los siguientes parámetros de rigidez arterial: módulo de elasticidad-deformación (E_p), coeficiente de rigidez β , compliance arterial, índice de aumento del pulso local (Alx carotídeo) y VOP local. También se registró el diámetro máximo y el diámetro mínimo del vaso. La presión arterial se determinó de forma previa al procedimiento mediante un dispositivo semiautomático, tal como se describe en el punto 4.5.2 y siguiendo las recomendaciones de la ESH(19).

4.5.5 Valoración del daño orgánico subclínico

4.5.5.1 Ecocardiografía

Se realizó la ecocardiografía según el procedimiento estándar utilizando una sonda de baja frecuencia y el ecógrafo Pro-Sound alpha 10 de Aloka®. Se registraron las imágenes en las diferentes ventanas. El eje largo paraesternal se utilizó para la medición de la raíz aórtica y el diámetro sistólico de la aurícula izquierda y para la medición de los grosores diastólicos del tabique interventricular, pared posterior, diámetro diastólico y sistólico del ventrículo izquierdo, volumen al final de la sístole y de la diástole, fracción de acortamiento y fracción de eyección (método Teichhold)(188). Se calculó la masa del ventrículo izquierdo y el grosor relativo de pared posterior según las siguientes formulas:

$$\text{Masa de VI} = 0,8 \times \{1,04 \times (\text{DdVI} + \text{GdSepto} + \text{GdPP})^3 - \text{DdVI}^3\} + 0,6 \text{ g}$$
$$\text{GPR} = 2 \times \text{GdPP} / \text{DdVI}$$

Para calcular el índice de masa ventricular izquierda se corrigió la masa del ventrículo izquierdo por la superficie corporal calculada por la fórmula de Dubois(189). El eje corto paraesternal se utilizó para grabar imágenes a 4 niveles: grandes vasos, válvula mitral, músculos papilares y ápex. La ventana apical se utilizó para la obtención del flujo transmitral, gradiente aórtico, doppler tisular a nivel del anillo septal y lateral de la válvula mitral, flujo de las venas pulmonares y volumen de la aurícula izquierda. Según estos parámetros se

registró si el paciente presentaba o no disfunción diastólica o sistólica, así como el grado de severidad.

Se consideró hipertrofia ventricular izquierda (HVI) un índice de masa ventricular izquierda igual o superior a 125 g/m^2 en hombres y 110 g/m^2 en mujeres(190). El grosor relativo de pared posterior mayor o menor a 0.42 se utilizó para clasificar la HVI como concéntrica o excéntrica.

4.5.5.2 Determinación del grosor íntima-media carotídeo y presencia de placas de ateroma

Las mediciones se realizaron de forma manual mediante ecografía doppler utilizando una sonda lineal de alta frecuencia (12 Mhz) utilizando el ecógrafo Pro-Sound Alpha-10 de Aloka®. La medición se realizó de acuerdo con el consenso de Mannheim(191) a nivel de la pared posterior de la arteria carótida común a 1.5 cm de la bifurcación carotídea. Se toman 3 mediciones: anterolateral, mediolateral y postero-lateral.

Se registró también el grosor de la pared anterior en el caso de que el grosor entre las paredes anteriores y posteriores fuera significativamente diferente. Se estudió también la bifurcación carotídea y el inicio de la carótida interna y externa en busca de placas. Si se detectaron placas se registró el espesor máximo hacia la luz y la base de la misma, así como una descripción del aspecto ecográfico de las mismas.

4.5.5.3 Medición de la excreción urinaria de albuminuria (EUA)

En la mayor parte de los pacientes la determinación de la EUA se realizó por medio del cociente albúmina-creatinina (ACR) en la primera orina de la mañana y solamente en aquellos pacientes con macroalbuminuria se midió la orina de 24 horas por inmunonefelometría. La definición de microalbuminuria corresponde a una EUA entre 30-300 mg/24 horas en orina de 24 horas o un cociente albúmina-creatinina superior a 30 mg/g de creatinina.

4.5.5.4 Medición del filtrado glomerular

El aclaramiento de creatinina se midió mediante la fórmula de Crockoft-Gault y el filtrado glomerular estimado mediante la fórmula Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)(192), que se calculó según la edad, el sexo, el grupo étnico y la creatinina sérica. Cuando la TFGe es < 60 ml/min/1,73 m², se reconocen tres estadios diferentes de ERC: estadio 3 con valores situados en 30-60 ml/min/1,73 m², y los estadios 4 y 5 con valores < 30 y < 15 ml/min/1,73 m² respectivamente.

4.5.6 Parámetros de laboratorio

Se realizó la determinación de los siguientes parámetros (con al menos 10 horas de ayuno del paciente) por medio de autoanalizadores y según los protocolos del laboratorio del Hospital Clínico de Valencia:

- Glucosa plasmática: se utilizó el método de la hexoquinasa para su determinación y el resultado se expresó en mg/dl.
- Hemoglobina glicosilada (HbA1c): se determinó mediante cromatografía líquida de alta resolución. La concentración de HbA1c se expresó como %.
- Ácido úrico: se determinó mediante espectrofotometría y se expresó en mg/dl.
- Creatinina sérica: la detección se basó en el método de *Jaffé* y se expresó en mg/dl.
- Colesterol total: se analizó mediante método enzimático espectrofotométrico y se expresó en mg/dl.
- cHDL: se determinó por método enzimático homogéneo y se expresó en mg/dl.
- cLDL: se calculó mediante la fórmula de Friedewald(193) y se expresó en mg/dl.
$$cLDL = \text{Colesterol total} - (cHDL + \text{Triglicéridos}/5)$$
- Triglicéridos: se analizó mediante método enzimático espectrofotométrico y se expresó en mg/dl.

4.5.7 *Eventos cardiovasculares durante el seguimiento*

Se realizó una revisión completa de los registros electrónicos de salud de todos los sujetos incluidos en el estudio desde la fecha de su primera visita hasta el 30 de mayo de 2018. Tras la revisión se registraron todos los eventos CVs encontrados. Como eventos CVs se incluyeron: ictus, cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica, fibrilación auricular (FA) y muerte CV.

Para todos los eventos CVs se registró la fecha en la que se produjo el evento y en el caso de la FA se registró la fecha en la cual se registró el diagnóstico.

En cada visita de seguimiento del paciente a la UHRCV se le interrogó para valorar la posible incidencia de algún evento CV y se revisó la presencia de signos o síntomas compatibles con alguna complicación CV.

4.6 Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar (DE) y las cualitativas como número absoluto y porcentaje. Las variables con una distribución asimétrica se expresaron como mediana (rango intercuartílico). Las relaciones entre los parámetros de rigidez arterial y el SCORE de daño orgánico subclínico, se establecieron mediante coeficiente de correlación de Pearson o Spearman y por medio de modelos regresión lineal múltiple. Se dividió la población en deciles según la puntuación del SCORE. Debido a que a que es probable que muchos de los sujetos con puntuaciones muy bajas del SCORE, la tuvieran así porque no se les hizo una búsqueda exhaustiva de daño orgánico y que hay varias categorías que confluyen en un rango muy estrecho de puntuaciones muy bajas del SCORE, se decidió excluir para los análisis aquellas categorías con una puntuación de SCORE <1. En la mayor parte de los análisis estadísticos se excluyeron los valores extremos moderados y severos, utilizando el método del rango intercuartílico.

La influencia de los distintos parámetros de rigidez arterial y el desarrollo de eventos cardiovasculares, se realizó por medio de las curvas de supervivencia actuarial de Kaplan-Meier y el cálculo de riesgos proporcionales de Cox. Se utilizó el ttest para muestras independientes para comparar la VOP entre grupos y los cambios evolutivos. También se emplearon curvas ROC para valorar la capacidad de predicción de eventos de las distintas medidas de VOP.

Todos los análisis estadísticos se realizarán con el software Stata IC v14 (Stata Corp, 4905 Lakeway Drive, College Station, Texas, 77845, EE.UU.).

4.7 Consideraciones éticas

Todos los pacientes que se han incluido en este estudio fueron informados del mismo mediante una “Hoja de información al paciente” y firmaron el documento de “Consentimiento Informado”, aceptando la utilización de sus datos clínicos para el este proyecto de tesis doctoral.

Así mismo el proyecto cuenta con la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario de Valencia. El proyecto ha sido realizado de acuerdo a las guías de la buena práctica clínica y reúne las características adecuadas referentes a la información a los pacientes y cumplimiento de los criterios para la investigación médica y biomédica establecidos en la Declaración de Helsinki(194).

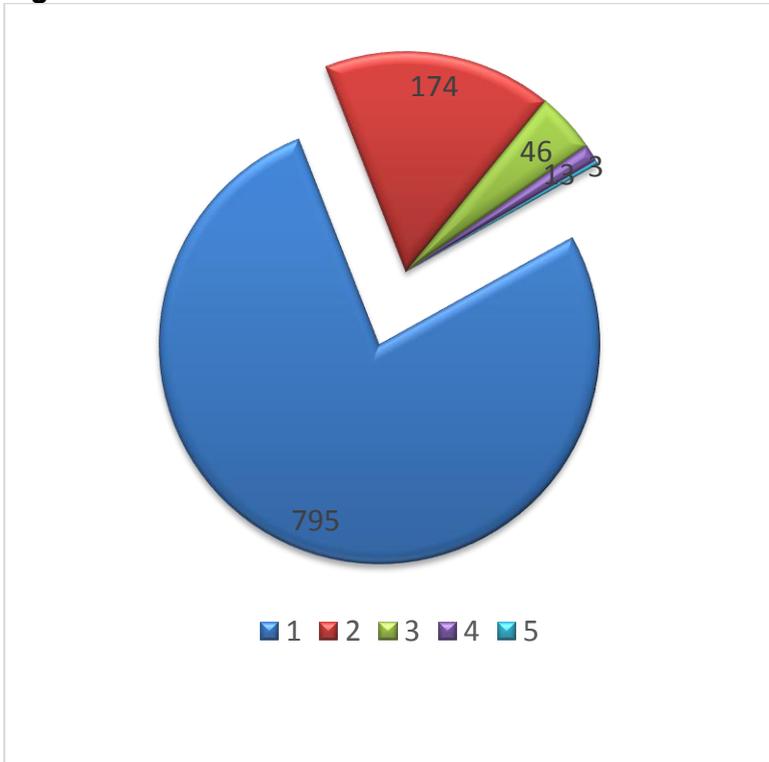
Parte de los datos clínicos y epidemiológicos se recogieron de forma informatizada, respetándose la confidencialidad de datos marcada por la Ley Orgánica 3/2018 de protección de datos personales. Durante el desarrollo del estudio se ha seguido un lenguaje inclusivo con los participantes.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

La muestra final incluye 1031 pacientes a los que se realizó un fenotipado CV parcial o completo, con una edad media de 52.5 años. Todos estos pacientes tienen al menos una determinación de parámetros de rigidez vascular y hay un subgrupo con varias determinaciones repetidas durante el seguimiento (figura 12). En una proporción significativa, se dispone de información clínica de varios años de seguimiento.

Figura 12. Número de determinaciones de la VOPcf.



5.1 Características de los pacientes

Las características de los pacientes incluidos en el estudio con una y con dos determinaciones de la VOPcf se recogen en la tabla 3, con una edad media alrededor de 52 años, un 42.4% eran mujeres y con una media de IMC de 28 kg/m². La prevalencia de HTA fue de un 77.9% y un 65.7% diagnosticados de dislipemia. Aunque las variables de los dos grupos se asemejan bastante, parece que el grupo con medidas repetidas sea de mayor riesgo vascular, con más varones y más factores de riesgo CV (HTA y dislipemia). Por otro lado, se encontró un mayor número de sujetos con placas carotídeas en el grupo de una determinación con un 31.1% por un 11% en el otro grupo.

De la misma manera, en el grupo de una determinación un 53.5% recibía terapia antihipertensiva y un 25.6% tomaban hipolipemiantes por un 66.1% y un 38.5% respectivamente en el grupo de 2 determinaciones.

Los valores de PA clínica y de MAPA de los 2 grupos se asemejan bastante. Las diferencias más significativas las encontramos en la media de la PP braquial y la FC, siendo de 49.5 mmHg y 69.3 lpm, respectivamente en el grupo de una determinación y de 52.4 mmHg y 72 lpm en el grupo de 2 determinaciones.

En los parámetros obtenidos mediante el análisis de la onda del pulso se encontraron valores significativamente más altos en el grupo con dos determinaciones, sobre todo para el valor del Alx corregido por FC con una media de 26.9% frente a un

23.4% en el grupo de una determinación. También se encontraron valores más elevados en las medidas de rigidez por echo tracking en el grupo de determinaciones repetidas.

Tabla 4. Características de los pacientes con una y dos determinaciones de la VOPcf.

VARIABLE	UNA DETERMINACIÓN VOPcf N=857	DOS DETERMINACIONES VOPcf N=174
EDAD (años)	52.13 ± 0.49	52.37 ± 0.81
SEXO FEMENINO (N,%)	365 (42.6)	53 (30.5)**
IMC (kg/m ²)	28.4 ± 4.8	28.2 ± 4.1
PAS braquial (mmHg)	133.6 ± 19.6	135.7 ± 15.6
PAD braquial (mmHg)	84.2 ± 12.4	83.8 ± 11.5
PP braquial (mmHg)	49.5 ± 15.1	52.4 ± 13.7*
FC (lpm)	69.3 ± 12.1	72.0 ± 13.6**
PAS central (mmHg)	123.2 ± 18.6	125.1 ± 15.7
PAD central (mmHg)	85.1 ± 12.7	84.9 ± 11.4
PP central (mmHg)	38.3 ± 13.5	40.2 ± 10.1
PAS 24 horas (mmHg)	129.7 ± 12.6	130.2 ± 12.3
PAD 24 horas (mmHg)	79.8 ± 10.0	80.3 ± 8.6
PAM 24 horas (mmHg)	99.5 ± 9.6	97.9 ± 8.3
FC 24 horas (lpm)	71.3 ± 9.5	72.9 ± 9.7
PAS día (mmHg)	133.4 ± 13.4	134.7 ± 11.8
PAD día (mmHg)	83.5 ± 9.5	84.0 ± 9.0
PAM día(mmHg)	102.7 ± 10.2	101.3 ± 9.7
FC día (lpm)	74.2 ± 10.5	75.6 ± 10.4
PAS noche (mmHg)	121.0 ± 13.6	122.6 ± 13.5
PAD noche (mmHg)	72.3 ± 9.3	72.8 ± 9.3
PAM noche (mmHg)	91.3 ± 10.7	90.4 ± 9.8
FC noche (lpm)	63.9 ± 8.9	66.5 ± 9.3*
VOP cf (m/s)	8.61 ± 2.3	8.58 ± 2.1
Alx (%)	26.5 ± 12.7	28.3 ± 10.7*
Alx corregido por FC (%)	23.4 ± 11.8	26.9 ± 11.1**
Augmentation (mmHg)	10.67 ± 7.2	12.07 ± 6.7**
Coefficiente Beta carotideo [†]	7.78 ± 3.41	9.44 ± 5.3**
Módulo Ep carotideo (kPA) [†]	111.8 ± 55.3	142.3 ± 103.2**
Distensibilidad arterial carotídea (mm ² /kPA) [†]	1.04 ± 3.31	0.80 ± 0.35
Alx carotideo (%) [†]	14.3 ± 13.2	14.5 ± 11.5
VOP local carotídea (m/s) [†]	6.44 ± 2.4	6.97 ± 2.0
DM2 (N,%)	135 (15.7)	31 (17.8)
Dislipemia (N,%)	563 (65.7)	136 (78.2)**
HTA (N,%)	668 (77.9)	163 (93.7)***
Tabaco:		
Exfumadores	249 (31.1)	51 (30.4)
Fumadores activos	197 (24.7)	54 (32.2)
Tratamiento antidiabético	104 (12.1)	21 (12.1)
Tratamiento dislipemia	219 (25.6)	67 (38.5)**
Tratamiento hipertensión	457 (53.5)	115 (66.1)**

HVI (N,%)	138 (16.1)	33 (18.9)
Aterosclerosis carotídea (N,%)	190 (22.2)	28 (16.1)
Antecedentes ECV (N,%)	11 (1.3)	5 (2.9)
Glucosa (mg/dl)	103.8 ± 23.3	105.6 ± 29.6
Ácido úrico (mg/dl)	5.9 ± 2.6	5.7 ± 1.4
Filtrado glomerular estimado CKD-EPI (ml/min)	92.2 ± 19.3	90.8 ± 16.0
Colesterol total (mg/dl)	203.5 ± 39.2	207.6 ± 35.9
Colesterol LDL (mg/dl)	131.3 ± 32.1	130.8 ± 33.7
Colesterol HDL (mg/dl)	52.7 ± 13.0	53.2 ± 12.8
Triglicéridos (mg/dl)	135.4 ± 89.4	133.4 ± 68.5
HBA1C (%)	6.1 ± 2.3	5.8 ± 1.1
EUA (mg/g de creatinina)	27.3 ± 62.9	24.7 ± 52.9
GIM (mm)	0.63 ± 0.16	0.62 ± 0.15
Masa ventricular izquierda (g/m ²)	120.4 ± 31.3	124.7 ± 28.2
Placas carotídeas (N,%)	259 (31.1)	19 (11)***

NOTA: Los valores se expresan como número absoluto y porcentaje o como media y desviación estándar.

¶ Los valores hacen referencia al valor más alto entre las dos arterias carótidas comunes derecha e izquierda o a la media de 6 determinaciones, 3 por cada carótida, antero-lateral, medio-lateral y postero-lateral,

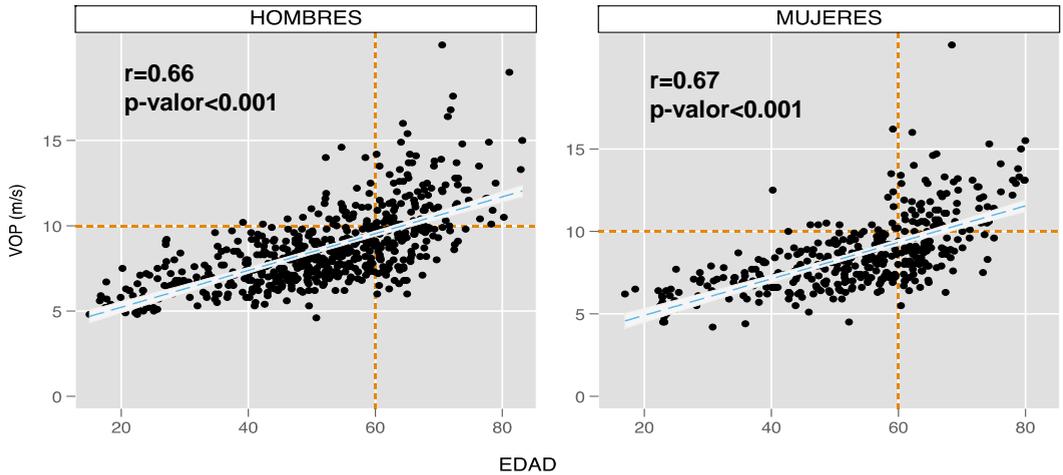
* Diferencia estadísticamente significativa (p-valor<0.05); ** Diferencia muy significativa (p-valor<0.01); *** Diferencia altamente significativa (p-valor <0.001).

IMC índice masa corporal; PAS presión arterial sistólica; PAD presión arterial diastólica; PP presión pulso; FC frecuencia cardíaca; PAM presión arterial media; VOP velocidad onda pulso; Alx índice de aumento; DM2 diabetes mellitus tipo 2, HTA hipertensión arterial; HVI hipertrofia ventrículo izquierdo; ECV enfermedad cardiovascular; HBA1C hemoglobina glicosilada; EUA excreción urinaria de albúmina; GIM grosor íntima-media

La relación entre la edad y la VOPcf se muestra en la figura 13. La edad presenta una correlación significativa positiva con la VOPcf, tanto en varones (r=0.66, p-valor<0.001) como en mujeres (r=0.67, p-valor<0.001). De acuerdo con la gráfica, parece que es a partir de los 60 años en varones y ligeramente después en mujeres, cuando se cruza el umbral de daño orgánico subclínico (10m/s) y, por tanto, aumenta la probabilidad de presencia de daño orgánico vascular mediado

por HTA a otros niveles y también un mayor riesgo CV para la población de estudio.

Figura 13. Graficas de dispersión y rectas de regresión entre la VOP y la edad por sexo.



Se realizó el cálculo de las medidas de distribución de la VOPcf en nuestra población de estudio. Como se observa en el histograma de la figura 14 la variable principal del estudio no sigue una distribución normal y presenta una curva de asimetría ligeramente positiva.

Por el contrario, cuando se midió la *Curtosis* (Figura 15) si se observó una distribución normal de la VOPcf en la población de estudio.

Figura 14. Histograma de la VOPcf con la curva de normalidad.

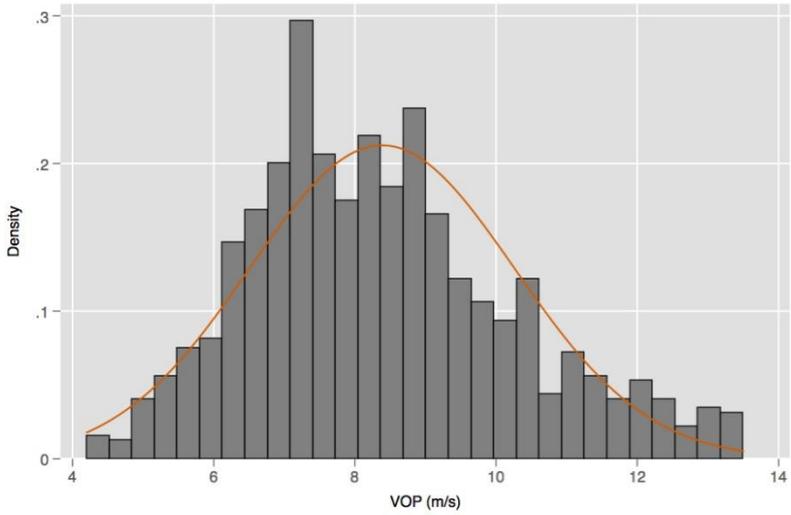
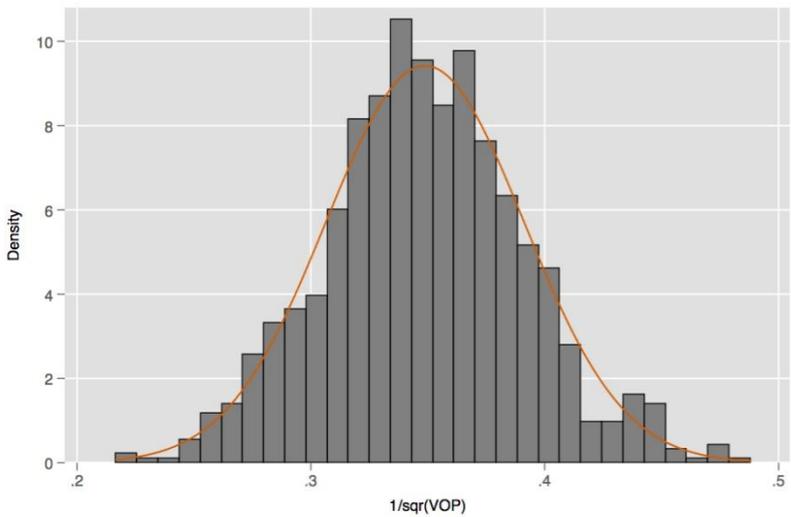


Figura 15. Histograma para la variable VOPcf transformada con la curva de normalidad.



5.2 Asociación entre los parámetros de rigidez arterial y PA

Las medidas de PA clínicas muestran una correlación positiva significativa con los parámetros de rigidez arterial (tabla 4), excepto para la distensibilidad arterial carotídea que no muestra asociación con las medidas de PA y resto de parámetros de rigidez. La asociación más significativa la encontramos entre la PAS y el Módulo Ep carotídeo, seguido del augmentation y de la VOPcf.

Tabla 5. Coeficientes de correlación de Pearson entre parámetros de rigidez arterial y PA clínica y central.

	PAS	PAD	PP	PASc	PADc	Augmentation	Alx
PAS	X						
PAD	0.6114*	x					
PP	0.7696*	-0.0053	X				
PASc	0.9569*	0.7018*	0.6554*	X			
PADc	0.6365*	0.9865*	0.0244	0.7011*	X		
Augmentation	0.4968*	0.1222*	0.5268*	0.6491*	0.1314*	X	
Alx	0.1148*	0.1252*	0.0425	0.3570*	0.1360*	0.7767*	X
Alx75	0.1635*	0.2410*	0.0075	0.3682*	0.2487*	0.6986*	0.8810*
Coefficiente Beta	0.2757*	0.0348	0.3372*	0.2733*	0.0399	0.2893*	0.1236
Módulo Ep	0.5004*	0.2606*	0.4494*	0.4956*	0.2662*	0.3725*	0.1441
Distensibilidad arterial	-0.1087	-0.1059	-0.0554	-0.1016	-0.1063	-0.0099	0.0307
Alx carotídeo	0.1984*	0.2587*	0.0377	0.3840*	0.2548*	0.6291*	0.7143*
VOP carotídea	0.2576*	0.1611*	0.2094*	0.2615*	0.1623*	0.2019*	0.1069
VOPcf	0.4277*	0.1864*	0.3841*	0.4507*	0.2005*	0.3831*	0.2242*

*correlación significativa con p-valor<0.01 y ajustes de Bonferroni.

PAS presión arterial sistólica; PADpresión arterial diastólica; PP presión pulso; PASc presión arterial sistólica central; PADc presión arterial diastólica central; Alx índice de aumento; VOP velocidad onda pulso

En cuanto a las presiones arteriales central, la correlación con los parámetros de rigidez arterial es más fuerte que para las presiones arteriales braquiales. La correlación más fuerte la encontramos entre la PAS central y el augmentation, seguida del módulo Ep carotídeo y de la VOP cf.

Llama la atención que de forma general el valor de la correlación entre la PA diastólicas tanto centrales como periféricas con los parámetros de rigidez, incluyendo la VOPcf, es alrededor de la mitad que el valor de correlación para las PA sistólicas tanto centrales como periféricas.

En cuanto a las correlaciones de las distintas medidas de rigidez entre ellas (tabla 5), la mayoría fueron significativas. El valor más alto de correlación lo encontramos entre el Alx determinado por tonometría por aplanamiento y el AIX catotídeo determinado por eco-tracking, de más de un 0.71. Por contra la correlación entre la VOPcf y la VOP local carotídea fue solo de un 0.28.

Tabla 6. Coeficientes de correlación de Pearson entre parámetros de rigidez arterial carotídeos, VOPcf y Alx 75.

	Alx 75	Coef. Beta	Módulo Ep	Distensibilidad arterial	Alx carotídeo	VOP carotídea	VOPcf
Alx 75	x						
Coeficiente Beta	0.2095*	X					
Módulo Ep	0.2394*	0.9529*	X				
Distensibilidad arterial	0.0076	-0.1435	-0.1380	X			
Alx carotídeo	0.6512*	0.1372	0.1729*	-0.0634	X		
VOP carotídea	0.1795*	0.5426*	0.5527*	0.0296	0.1203	X	
VOPcf	0.3160*	0.3827*	0.4524*	-0.0817	0.3004*	0.2835*	x

*correlación significativa con p-valor<0.01 y ajustes de Bonferroni.

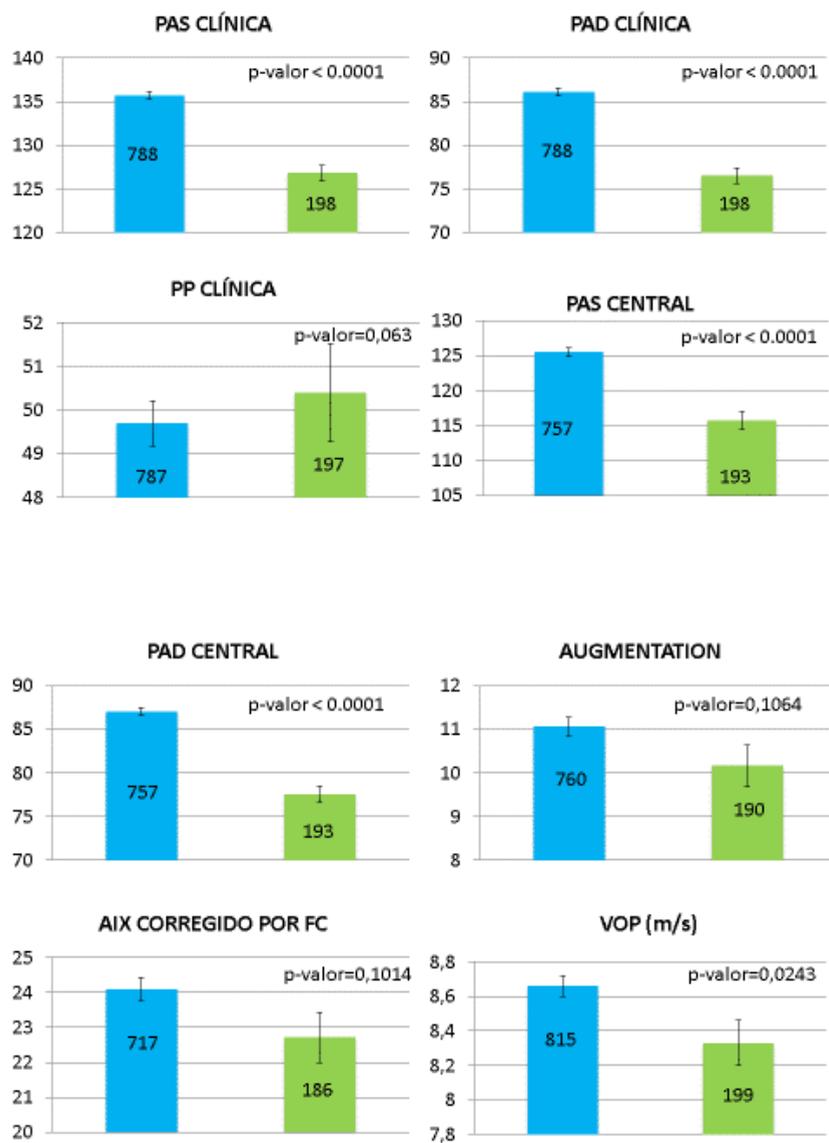
Alx índice de aumento; VOP velocidad onda pulso

5.3 Comparación de las variables de estudio entre hipertensos y no hipertensos

Como era de esperar las medias de las medidas de la PAS y PAD, tanto a nivel central como periférico, se mostraron significativamente superiores para el grupo de sujetos hipertensos que para el grupo de normotensos (p -valor <0.0001), no así el valor de la PP que fue mayor para el grupo de normotensos aunque sin significación estadística (Figura 18). La medida de la VOPcf fue superior para el grupo de hipertensos (p -valor=0.0243), los valores del Augmentation y del Alx 75 también fueron superiores para los pacientes con HTA pero no estadísticamente significativos.

En cuanto a los valores obtenidos mediante echo tracking (Figura 19), el Alx carotídeo fue el único que mostró una superioridad significativa (p -valor=0.025) para el grupo de hipertensos, la VOP local carotídea también fue superior para este grupo (p -valor=0.0620).

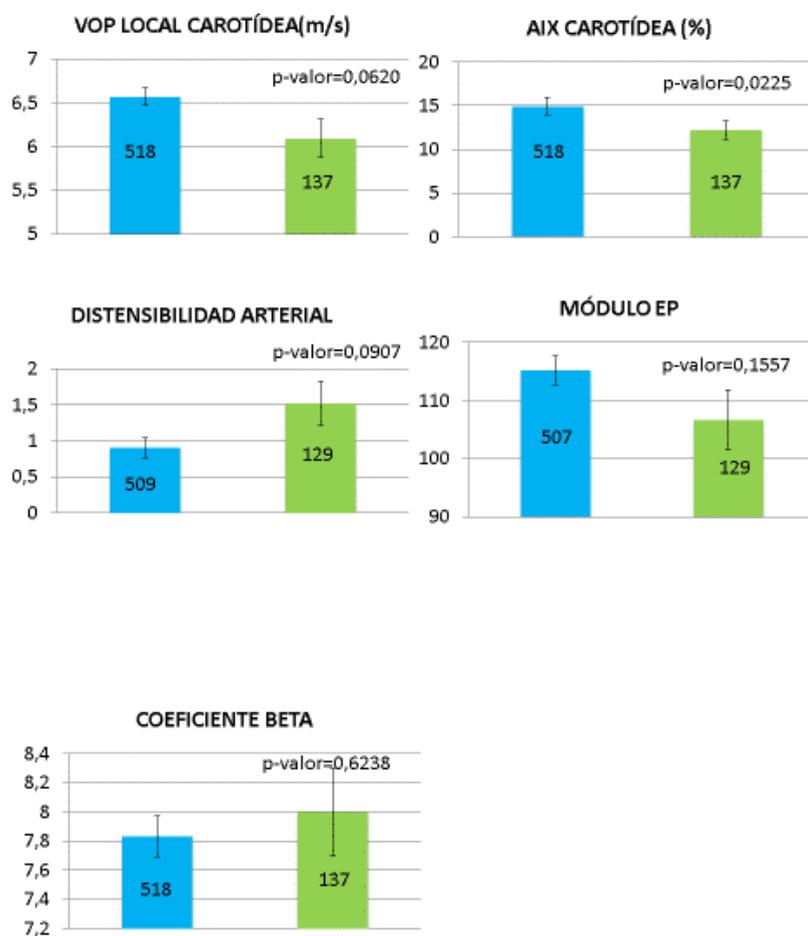
Figura 18. Gráficas de comparación de las variables de estudio entre hipertensos y normotensos(l)



*HIPERTENSOS *NORMOTENSOS

*Todos los análisis de comparación de medias ajustados por edad, sexo y BMI.
Se muestra la media ± DE

Figura 19. Gráficas de comparación de las variables de estudio entre hipertensos y normotensos (II)



*HIPERTENSOS *NORMOTENSOS

*Todos los análisis de comparación de medias ajustados por edad, sexo y BMI.
Se muestra la media ± DE

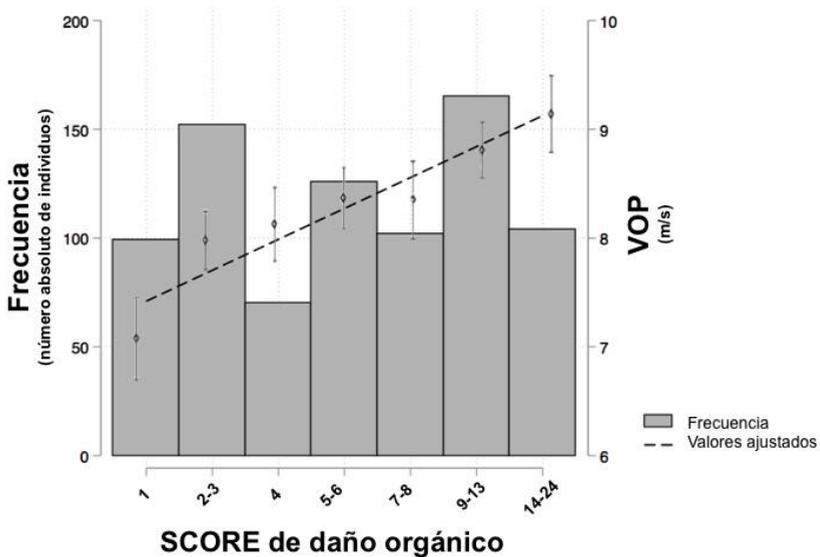
5.4 Relación entre VOPcf y daño orgánico subclínico

Para la elaboración del SCORE de daño orgánico subclínico mediado por HTA se tuvo en cuenta la presencia de HVI (≥ 125 g/m² en hombres y 110 g/m² en mujeres)(190), grosor IMT ≥ 0.9 mm, EUA (≥ 30 mg/24 horas o cociente albumina-creatinina ≥ 30 mg/g de creatinina)(195) y presencia de placas de ateroma medidas en alguno de los territorios carotídeos derecho o izquierdo. Además de la presencia del daño orgánico subclínico, considerado de forma dicotómica (presencia o ausencia), también se tuvo en cuenta la magnitud de ese daño. Para ello, se dividió en quintiles las medidas de HVI, EUA y extensión de la placa hacia la luz de la arteria.

Como ya se comentó en la metodología, se elaboró un SCORE de daño orgánico subclínico que va desde 0 puntos hasta un máximo de 24 puntos y posteriormente se dividió la población en 10 categorías de SCORE.

De acuerdo con la figura 16, se puede observar como el valor de la VOPcf aumenta según las categorías del SCORE de daño orgánico, de tal manera que a mayor puntuación del SCORE mayor valor de VOPcf. En la gráfica se muestra además el histograma para las categorías del SCORE de riesgo y la recta de regresión estimada.

Figura 16. Gráfica con la recta de regresión lineal estimada entre la VOP y el SCORE.



Respecto a las correlaciones entre el SCORE y las variables de la rigidez arterial (Tabla 6) se observó una asociación positiva muy significativa entre el SCORE y la VOPcf, pero no así para el Alx y Alx corregido por la FC. También se encontró una correlación significativa entre los parámetros de rigidez arterial obtenidos mediante echo tracking en carótida y el SCORE, siendo la mejor correlación de nuevo para el módulo Ep, seguido del parámetro beta, no detectándose correlación significativa con la distensibilidad arterial.

En cuanto a las correlaciones del SCORE con las medidas de PA, es importante resaltar que solo hubo correlación con la PAS central pero no con la PAS periférica. También llama la atención que la correlación fue mayor para la PAD que para la PAS a nivel central y también fue significativa para la PAD periférica.

En el caso de incluir solamente aquellos sujetos (N=48) sin valores perdidos para todas las variables del SCORE (tabla 6), se observó que las asociaciones se modificaban y curiosamente se obtuvo una asociación significativa negativa con el Alx y Alx 75 y positiva con la PP periférica.

Tabla 7. Coeficientes de correlación de Pearson entre el SCORE de daño orgánico y las variables del estudio.

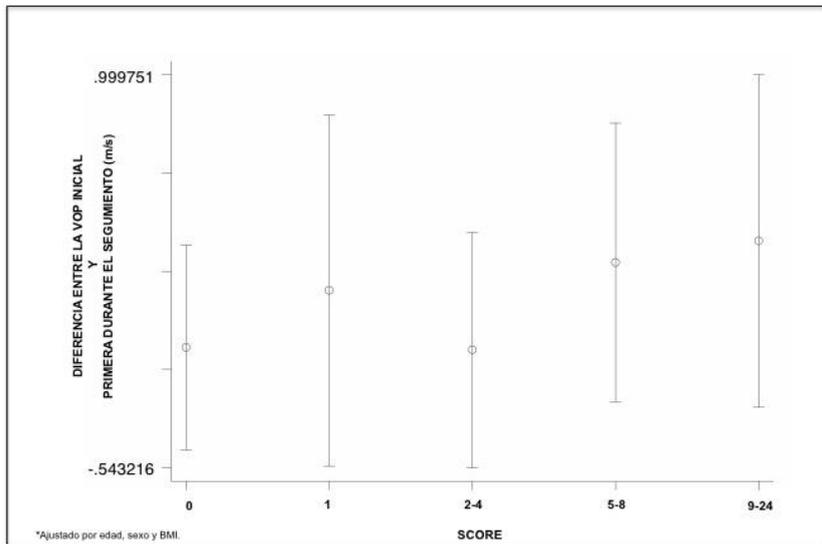
	SCORE	SCORE¹
PAS	0.0791	0.2476
PAD	0.2053*	-0.1138
PP	-0.0564	0.4490*
PASc	0.1308*	0.0563
PADc	0.2141*	-0.1095
Augmentation	-0.0364	-0.2768
Alx	-0.0119	-0.5162*
Alx 75	-0.0032	-0.5412*
Coeficiente Beta	0.2476*	0.3558
Módulo Ep	0.2970*	0.3727
Distensibilidad arterial	-0.0422	0.1952
Alx carotídeo	0.1892*	-0.2808
VOP carotídea	0.1654*	0.3070
VOPcf	0.1944*	0.1816

*correlación significativa con p-valor<0.01 y ajustes de Bonferroni.

¹sujetos sin valores perdidos para todas las variables incluidas en el SCORE
 PAS presión arterial sistólica; PADpresión arterial diastólica; PP presión pulso; PASc presión arterial sistólica central; PADc presión arterial diastólica central; Alx índice de aumento; VOP velocidad onda pulso

No se observaron correlaciones significativas del SCORE con la diferencia entre la primera y la segunda determinación de la VOP (p-valor=0.6062). Aunque no hay diferencias significativas, si parece haber una cierta tendencia a mayor diferencia de VOP entre la inicial y la primera del seguimiento conforme aumenta la puntuación del SCORE (Figura 17).

Figura 17. Gráfica de la diferencia entre la VOP inicial y de seguimiento con el SCORE.

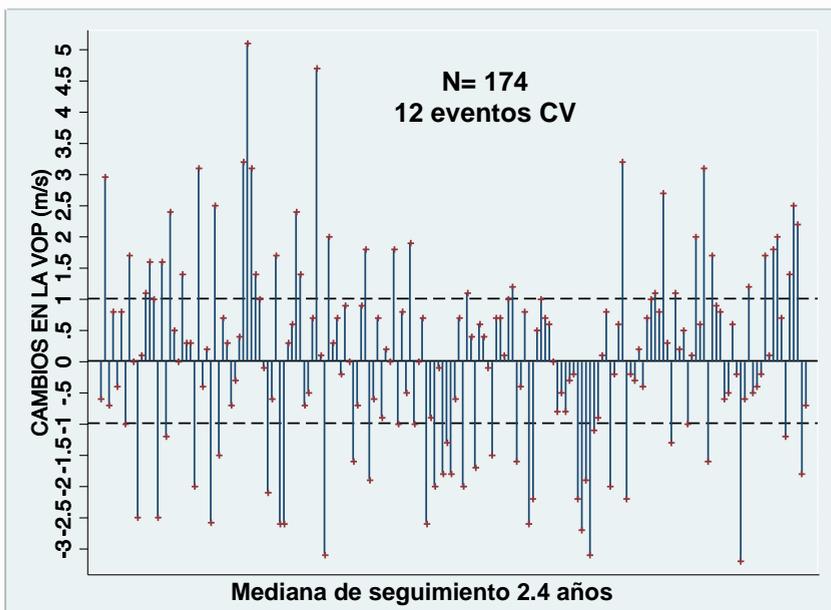


5.5 Cambios en la VOPcf y desarrollo de eventos CVs

Como se puede observar en la figura 20, en los 174 sujetos con dos medidas (inicial y primera durante el seguimiento) la evolución de la VOPcf es muy variable. Una gran cantidad de sujetos experimentan variaciones no significativas considerando como tales un cambio de VOPcf menor a un 1 m/s.

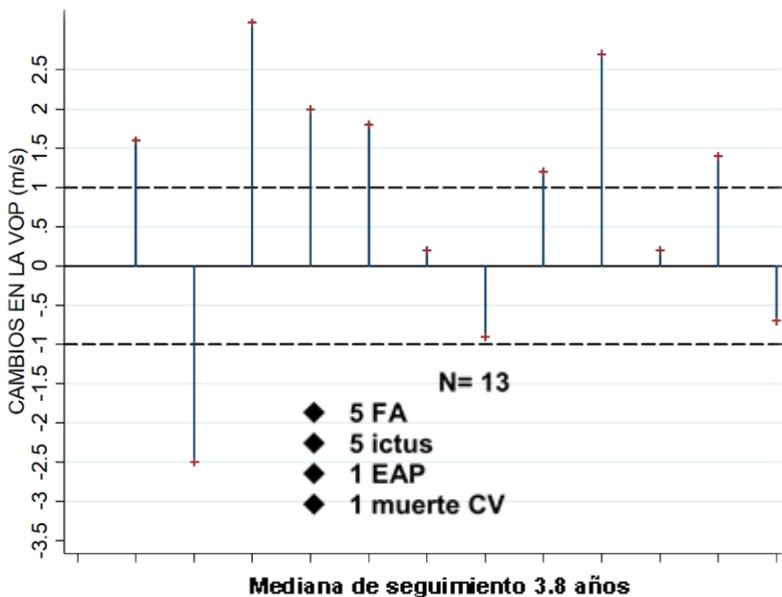
Aunque de forma global parece que hay más sujetos en los que aumenta la VOPcf de forma significativa, también hay muchos sujetos en los que desciende.

Figura 20. Cambios en la VOP durante el seguimiento.



Para el caso de los individuos con eventos cardiovasculares durante el seguimiento, como puede verse en la figura 21 la mayoría experimentan un aumento significativo de la VOPcf superior a 1 m/s. Un único sujeto padeció una disminución significativa de 2.5 m/s en la VOPcf y pese a todo experimentó una fibrilación auricular como evento adverso cardiovascular tras 6.4 años de seguimiento. Se trata de un hombre de 65 años, exfumador, hipertenso y dislipémico, sin tratamiento al inicio para ambos factores de riesgo y que posteriormente fue tratado con irbesartan 300 mg y diltiazem retard 240 mg. Al inicio no presentaba HVI, ni microalbuminuria mientras que no se hizo estudio carotideo. La VOP inicial era de 10.8 m/s.

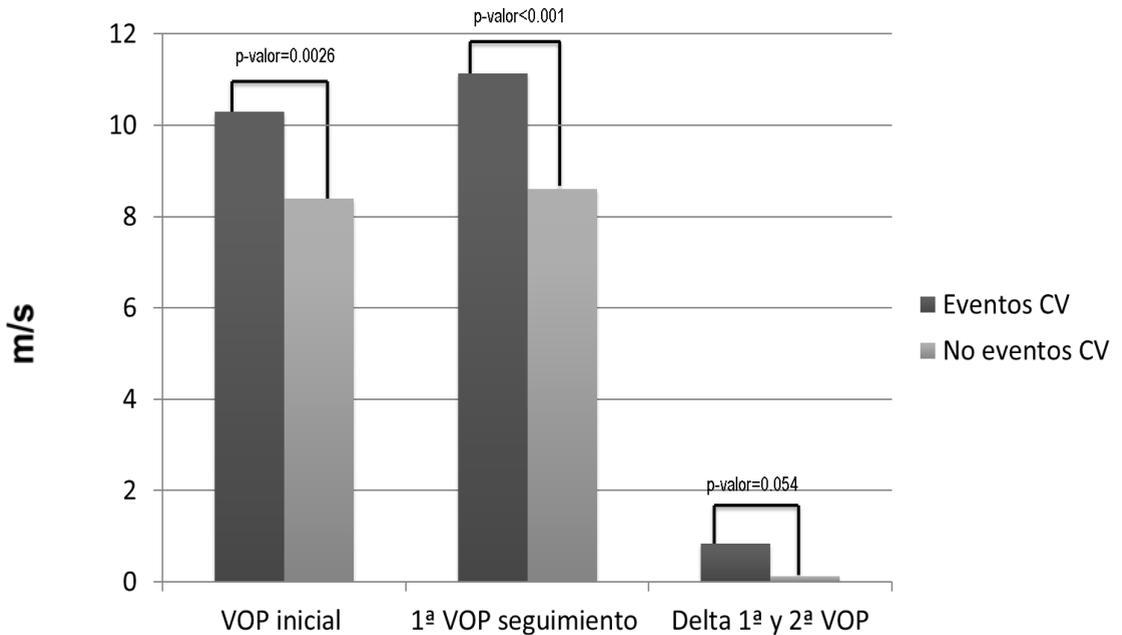
Figura 21. Cambios en la VOP para los pacientes con eventos CVs.



*FA fibrilación auricular; EAP enfermedad aretrial periférica.

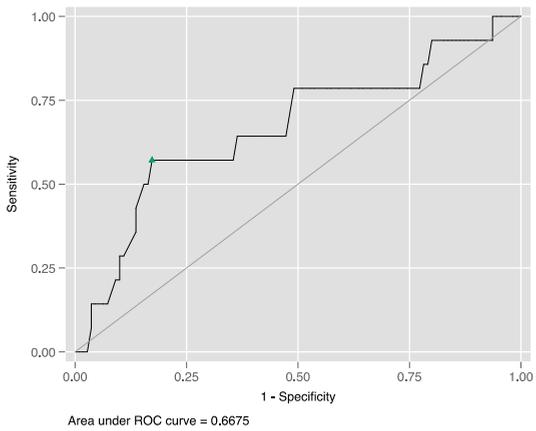
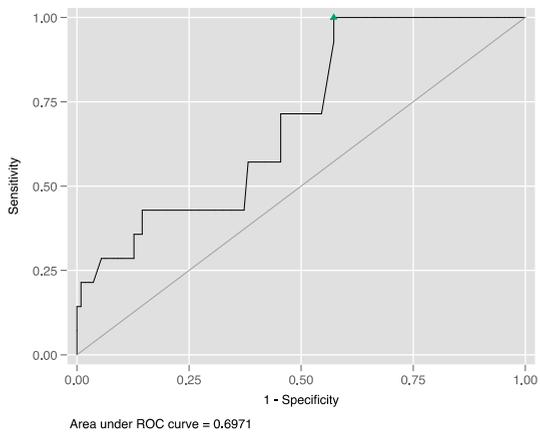
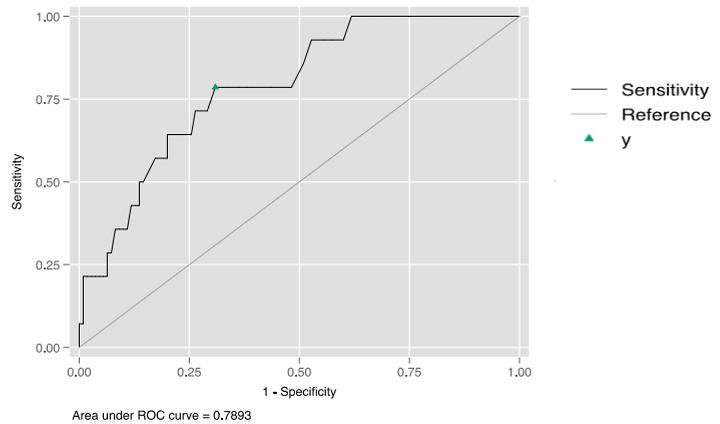
Como era de esperar la VOP tanto inicial como durante el seguimiento fue significativamente mayor en los pacientes con eventos vasculares o muerte (10.05 vs 8.55 y 11.14 vs 8.60 m/s para las VOP inicial y primera durante el seguimiento). También el delta de incremento entre la VOP basal y la VOP de seguimiento fue mayor en los pacientes con eventos, observándose en el límite de la significación (0.84 vs 0.13, p-valor 0.054 para los pacientes con o sin eventos).

Figura 22. Diferencia en la VOP inicial, VOP de seguimiento y valor delta entre sujetos con y sin eventos CVs.



* Análisis ajustado por edad, sexo, IMC, PAS, tratamiento antihipertensivo y por tiempo transcurrido entre las dos determinaciones.

Figura 23. Áreas ROC para 1ª VOP, 2ª VOP y valor delta.



Aunque la capacidad de discriminación de eventos fue mejor para la segunda determinación de VOP que para la primera o para el valor delta (Figura 23), estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (ROC área 0.79 vs 0.69 y 0.66, respectivamente). El valor con mejor discriminación para eventos vasculares fue para la segunda medida de la VOPcf con un punto de corte de 9.10 m/s (Tabla 8).

Tabla 8. Índice de Youden y valor de corte óptimo para las medidas de VOPcf.

Method:	YOUDEN INDEX		
	2 ^a VOP	1 ^a VOP	DIFF
Empirical optimal cutpoint:	9.10	7.80	1.10
Youden index (J):	0.477	0.427	0.399
SE(J):	0.1182	0.0472	0.1371
Sensitivity at cutpoint:	0.79	1.00	0.57
Specificity at cutpoint:	0.69	0.43	0.83
Area under ROC curve at cutpoint:	0.74	0.71	0.70

6 DISCUSIÓN

6 DISCUSIÓN

6.1 Discusión de la metodología

Evaluación de la rigidez arterial

La VOPcf es el índice de rigidez arterial más empleado y ha demostrado tener valor predictivo para eventos CVs independiente de los factores de riesgo clásicos en muchos estudios longitudinales, de seguimiento, en diferentes zonas geográficas y distintas poblaciones(20,43,125,196–199). Para la determinación de la VOPcf y los parámetros derivados del análisis de la onda del pulso en nuestro estudio se utilizó el dispositivo SphygmoCor® (ArtCor, Sydney, Australia). Este sistema emplea la tonometría por aplanamiento y se trata de uno de los equipos más empleados en grandes ensayos clínicos y en estudios poblacionales(200).

Existe un consenso de expertos para la determinación de la VOPcf en la práctica clínica diaria(201) y para este trabajo se siguieron todas las recomendaciones recogidas en el mismo, así como las recomendaciones del fabricante del dispositivo. Se debe tener en cuenta que pese a tratarse de una determinación técnicamente poco dificultosa, esta medición no se encuentra exenta de dificultades y posibles sesgos. Un aspecto importante es realizar una medición, lo más exacta posible, de la distancia entre los puntos de medida de la tonometría para evitar determinaciones inexactas. También tiene una gran importancia realizar una correcta toma de la PA

clínica, ya que esta medida se empleará para calibrar el dispositivo. Para evitar sesgos en la determinación de la PA se siguieron las recomendaciones de la ESH(195).

La VOPcf y los parámetros derivados de la evaluación de la rigidez carotídea nos proporcionan información probablemente complementaría sobre el impacto del envejecimiento en la rigidez de las grandes arterias en sujetos normales. En el caso de sujetos con factores de riesgo CV como la PA elevada o la DM tipo 2, la rigidez aórtica es mayor(25). Por tanto, la rigidez aórtica y la rigidez carotídea no pueden emplearse como predictores intercambiables en sujetos sanos o en pacientes de alto riesgo CV(202). Para el presente trabajo se consideró interesante la determinación de los parámetros de rigidez carotídea en nuestra población y estudiar su asociación con el resto de medidas de rigidez arterial y el daño orgánico subclínico. La determinación de los parámetros de rigidez carotídea se realizó mediante técnica de echo tracking empleando un ecógrafo Pro-Sound alpha 10 de Aloka®. Se trata de un sistema validado y empleado en multitud de estudios, además los valores de la VOP local carotídea obtenidos mediante esta técnica han mostrado una buena correlación con los valores de la VOPcf(203–205). Esta técnica no está exenta de dificultades ya que es necesario cierto entrenamiento. El paciente debe permanecer muy quieto para poder realizar una adecuada determinación y así obtener una buena morfología de la onda.

Evaluación del daño orgánico subclínico

Actualmente se aconseja en la evaluación inicial de los pacientes hipertensos la búsqueda sistemática de la presencia de daño orgánico subclínico, ya que permite una mejor estratificación del riesgo CV de cada paciente, más allá de la suma de los factores de riesgo tradicionales(206). Las guías de la ESH(195) atribuyen un riesgo CV elevado a la sola presencia del daño orgánico subclínico en cualquiera de sus manifestaciones. El hecho de que cualquiera de los cuatro marcadores de daño orgánico (microalbuminuria, aumento de la VOP, HVI y presencia de placas carotideas) pueda predecir la mortalidad CV independientemente de la estratificación de riesgo por medio de escalas de riesgo, es un argumento relevante a favor de su determinación en la práctica clínica diaria(4,5).

Algunos autores(207,208) sugieren que la evaluación de este daño asintomático puede ayudar a reclasificar el riesgo CV estratificado por las escalas de riesgo. Está por aclarar que pacientes pueden beneficiarse de estas evaluaciones, pero probablemente sean los pacientes con un riesgo intermedio o intermedio-bajo. Un trabajo de Manuel A Gómez-Marcos et al(209) sugiere que las determinaciones del daño orgánico subclínico son útiles para reclasificar los pacientes hipertensos de bajo riesgo o moderado a un estado de alto riesgo.

En el presente estudio han sido evaluados los cuatro marcadores de daño orgánico (microalbuminuria, aumento de la VOP, HVI y presencia de placas carotideas) además del

grosor íntima-media carotídeo. Algunos estudios(15,207) muestran que esta evaluación puede, por si sola o junto con la medida de placas carotídeas, pronosticar eventos CVs y reclasificar el riesgo CV.

Todas estas evaluaciones tienen ciertas limitaciones y dificultades. En el caso de los ultrasonidos una de las mayores limitaciones es la calidad de la imagen, que dependerá en gran medida de la capacidad del ecografista para proporcionar una exploración exhaustiva utilizando ángulos apropiados y similares. Este tipo mediciones son exigentes ya que, pequeños cambios (que pueden ocurrir con cambios menores en el ángulo de imagen) pueden tener un impacto en el valor medido y, por lo tanto, en la interpretación de la prueba. Por otro lado, no hay efectos secundarios importantes en la prueba, no hay radiación involucrada, se pueden realizar exploraciones en dispositivos portátiles y el tiempo de adquisición es generalmente rápido. Las determinaciones de la EUA se basaron en una sola muestra para cada visita y se empleó mayoritariamente el cociente albumina-creatinina determinado en la orina de primera hora de la mañana. Estudios previos sugirieron que los niveles de albúmina urinaria puede exhibir una considerable variabilidad intraindividual(210,211). Se considera más recomendable para la clínica diaria el uso de muestras puntuales para el cálculo del cociente albúmina-creatinina, ya que se trata de una prueba fácil de realizar y los resultados se correlacionan bien con los de las muestras de 24 horas(11).

6.2 Discusión de los resultados

Los principales resultados de la siguiente tesis doctoral son los siguientes:

- 1) La rigidez arterial es más elevada en hipertensos que en normotensos siendo la PA y la edad los factores más determinantes de su elevación.
- 2) Existe relación significativa entre distintas variables de rigidez entre sí.
- 3) Existe relación entre la rigidez arterial y la presencia de daño orgánico a otros niveles.
- 4) La rigidez arterial y el aumento de la misma es más elevada en sujetos con eventos cardiovasculares.
- 5) Es probable que el riesgo aumente con valores más bajos de VOPcf que el umbral establecido para considerar daño orgánico subclínico vascular aórtico.

A continuación se comentarán estos resultados en detalle. Nuestra población de estudio se caracteriza por una elevada prevalencia de HTA y dislipemia. El grupo de sujetos con medidas repetidas de la rigidez arterial presentaba mayor riesgo vascular, con más varones, más factores de riesgo CV y valores significativamente más elevados para los parámetros de rigidez arterial obtenidos mediante el análisis de la onda del pulso y mediante echo tracking. Estas diferencias se pueden explicar ya que en la práctica clínica habitual a aquellos pacientes de con más factores de riesgo CV se les hace un mayor número de seguimientos y determinaciones.

Asociación entre los parámetros de rigidez arterial y PA

Al igual que en multitud de estudios(83,84,94,212), nuestros resultados demuestran una asociación significativa entre los parámetros de rigidez arterial y las medidas de PA siendo más fuerte para las presiones arteriales centrales que para las braquiales. Las correlaciones más significativas las encontramos entre la PAS y el augmentation, el módulo E_p carotídeo y la VOP c-f. Hay que destacar que, de manera general, el valor de las asociaciones entre los parámetros de rigidez y la PAD son aproximadamente la mitad que para la PAS, tanto a nivel central como periférico. La mayoría de las correlaciones entre las distintas medidas de rigidez han sido significativas. La asociación más significativa se ha encontrado entre los valores de Alx determinados por tonometría y echo tracking.

Tal y como muestran otros trabajos(213), los resultados de nuestro estudio respaldan el uso del Alx y los parámetros de rigidez arterial obtenidos por echo tracking como medidas complementarias a la VOPcf. Si bien como utilizar todas estas medidas en combinación en la práctica clínica habitual está aún por determinar.

Comparación de las variables de estudio entre hipertensos y no hipertensos

Cuando se compararon las medidas de rigidez arterial de pacientes hipertensos y normotensos se observó que la VOPcf

y el Alx carotídeo fueron significativamente superiores para el grupo con HTA, las medidas del Augmentation, Alx 75 y VOP local carotídea también se mostraron superiores para ese grupo, pero sin significación estadística. Muchos autores(83,85,214) han mostrado que la rigidez arterial y la HTA interactúan entre sí de una manera bidireccional. Como era de esperar las medidas de PAS y PAD, a nivel central y periférico, se mostraron superiores para los hipertensos. Curiosamente la PP clínica fue superior para el grupo de normotensos, lo que se puede explicar en base a que nuestra población de hipertensos no era demasiado mayor.

Relación entre VOPcf y daño orgánico subclínico

Nuestros resultados demuestran una asociación entre la VOPcf y la presencia de daño orgánico subclínico a otros niveles, evaluado por medio de un SCORE de riesgo integrando no solamente la presencia o ausencia de daño orgánico sino también la magnitud. Se observó que la VOPcf aumentaba según las categorías del SCORE, es decir, a mayor puntuación del SCORE mayor valor de VOPcf. Encontramos correlaciones significativas entre el SCORE y la VOPcf y también con los parámetros de rigidez obtenidos mediante echo tracking.

Diversos estudios(215–218) demuestran que existe una asociación mayor entre las presiones arteriales centrales y la presencia de daño orgánico y el desarrollo de eventos CVs que para las presiones arteriales braquiales. Nuestros datos también muestran mejor correlación entre el SCORE de daño

orgánico y las presiones arteriales centrales. Un hecho interesante es que la asociación fue mayor para la PAD central que para la PAS central y también se encontró asociación con la PAD a nivel periférico. A diferencia de la PAS en la que se observa un fenómeno de amplificación a lo largo del sistema arterial desde la aorta hasta la arteria braquial, la PAD presenta muy poca variación entre la que se registra a nivel central aórtico y la que se registra a nivel braquial, si bien tiende a ser ligeramente superior a nivel central. Nuestra población tampoco es demasiado mayor, con una edad media de 52.5 años, lo que podría justificar que en esta población la PAD pueda tener tanta relación con la presencia de daño orgánico como la PAS. Recientemente se ha demostrado que tanto la PAS como la PAD son predictores de eventos CV(219). Cuando sólo se incluyeron los sujetos sin valores perdidos para todas las categorías del SCORE (N=48; 75% varones; edad media 55 años) se modificaron esas correlaciones y se obtuvo una correlación significativa negativa con el A1x y el A1x 75 y positiva con la PP periférica. Esta correlación negativa significativa podría estar relacionada con el tratamiento de ese grupo de sujetos ya que la mayor parte llevaban bloqueadores del sistema renina angiotensina y muchos calcioantagonistas, los cuales han mostrado una mayor reducción del A1x(201–203). También el mayor porcentaje de hombres y la edad de este grupo podrían estar relacionados(223–227) con esta asociación negativa. Es posible que no se encontrará asociación significativa con el coeficiente beta, el módulo Ep o la VOPcf por el reducido tamaño muestral, pero hay que

reseñar que el valor de la r es similar y en el mismo sentido positivo que las correlaciones observadas con el SCORE con todos los sujetos.

No se observaron correlaciones significativas del SCORE con la diferencia entre la primera y la segunda determinación de la VOP, pero sí parece haber una cierta tendencia a mayor diferencia entre las 2 medidas de la VOP conforme aumenta la puntuación del SCORE, al igual que se observó con los sujetos que desarrollaron eventos CVs. Es probable que el tamaño muestral haya influido en el poder estadístico del estudio para detectar diferencias significativas.

Cambios en la VOPcf y desarrollo de eventos CVs.

Actualmente se dispone de una gran evidencia de la relación entre la rigidez aórtica y los eventos CVs. Se ha establecido la VOPcf como la prueba “Gold-standard” para la determinación de la rigidez de las grandes arterias(201). Muchos estudios(20,21,198,228) respaldan el valor pronóstico de la VOPcf en el desarrollo de eventos CVs y mortalidad pero se dispone de poca información acerca de la utilidad predictiva de los cambios en la VOPcf.

En el presente trabajo se estudiaron los cambios de la VOPcf en los individuos con eventos CVs durante el seguimiento, encontrando que la mayoría presentaba un aumento significativo superior a 1m/s en la VOPcf. Este resultado avalaría la utilización de los cambios en la VOPcf como posible objetivo intermedio sobre el que intervenir durante el

tratamiento antihipertensivo. Un único sujeto, que experimentó una fibrilación auricular, padeció una disminución significativa en la VOPcf. El sujeto en cuestión era un hombre de 65 años, exfumador, dislipémico e hipertenso, probablemente de años de evolución, y sin terapia para estos factores de riesgo en la primera determinación. Es probable que el inicio del tratamiento y el tiempo transcurrido hasta la siguiente determinación, bastante más largo que la mediana, influyeran en el descenso de la VOPcf.

Las medidas de la VOP tanto inicial como durante el seguimiento fueron significativamente mayores en los pacientes con eventos CVs o muerte. Del mismo modo, el delta del incremento entre la VOP basal y la VOP de seguimiento fue mayor en los pacientes con eventos. Un estudio de Blacher J et al(39), en una cohorte de pacientes de alto riesgo CV con enfermedad renal terminal, mostró que los incrementos de la VOP aórtica eran un fuerte predictor independiente de mortalidad por todas las causas y principalmente CV. En un estudio(229) muy reciente en población mayor con ERC estadio 3 se observó un aumento significativo de la VOP después de 5 años y se identificó a la PA como el determinante modificable más importante en los cambios de la VOP.

Otro estudio de Korjian S et al(230), con una muestra de 66 pacientes en hemodiálisis y una prevalencia de HTA del 71%, se determinó la VOPcf inicial y 2 años después, se encontró una asociación significativa entre el delta de la VOPcf y el desarrollo de eventos CVs a los 12 meses. La 2ª medida de la VOPcf se mostró superior a la medida inicial pero no se

encontró una asociación significativa de las medidas simples con el desarrollo de eventos CVs. Este estudio nos indica la relevancia clínica de los cambios en la VOPcf en el aumento de la rigidez arterial y desarrollo de eventos CVs.

En nuestro estudio, la evolución de la VOPcf observada, en los sujetos con más de una medida, fue muy variable. Aunque, de manera global, parece que hay más sujetos en los que aumenta la VOP c-f de forma significativa, también hay muchos sujetos en los que desciende. Como ha quedado claramente demostrado, la edad es probablemente el factor no modificable más importante tanto para la interpretación de los valores basales como probablemente para su evolución en el tiempo. El aumento de la rigidez arterial es un proceso progresivo a lo largo de la vida, muy probablemente, acelerado por el daño acumulado causado a la pared aórtica, pero también por el aumento de la prevalencia de factores de riesgo(231). Otros factores como el sexo también parecen tener influencia siendo el incremento de la VOPcf ligeramente menor en mujeres que en hombres. Este hecho también se ha visto en otros trabajos como el de AlGhatrif et al(94). Resulta interesante destacar que, para nuestra población de estudio, parece que es a partir de los 60 años (un poco más adelante para las mujeres) cuando se cruza el umbral de los 10m/s y, por tanto, aumenta la probabilidad de presencia de daño orgánico vascular mediado por HTA y un mayor riesgo CV para esta población.

El hecho de que nuestro estudio y otros estudios, demuestren variabilidad significativa de la VOPcf, también parece avalar la posible utilización de los cambios en la misma como posible

objetivo intermedio sobre el que intervenir.

Aunque las guías de práctica clínica(195) establecen como punto de corte 10 m/s como valor para considerar daño orgánico subclínico, en nuestro estudio el valor que demostró mayor sensibilidad y especificidad para la detección de eventos cardiovasculares fue de 9.1 m/s y para la segunda determinación de la VOP. Ya se ha comentado algún estudio en hemodiálisis donde la segunda medida fue mejor predictor de eventos CVs(230). Al igual que ocurre con la mayor parte de variables continuas como pueden ser la PA, estudios epidemiológicos(232,233) ya demuestran que existe riesgo con valores bastante más bajos que los utilizados por consenso para definir enfermedad o daño orgánico.

Fortalezas

Para este trabajo de investigación se dispuso de una extensa muestra con un gran número de determinaciones de la rigidez arterial y evaluaciones del daño orgánico subclínico.

Respecto a los aspectos técnicos, se debe reseñar la amplia experiencia del doctorando y del resto de componentes de la unidad en la determinación de los parámetros de rigidez arterial y daño orgánico subclínico.

Se desestimaron todas aquellas mediciones de la VOP y análisis de la onda del pulso que no alcanzaron un índice de calidad mínimo. Además, para evitar en lo posible sesgos a la hora de la medición de la PA clínica se estableció, de manera muy bien definida, como realizar la medición, tal y como se

describe en la metodología.

La muestra también está muy bien caracterizada a nivel clínico y la mayor parte siguen seguimiento en nuestra Unidad de Riesgo Cardiovascular, constituyendo una cohorte de seguimiento valiosa para futuros estudios en el futuro.

Limitaciones

El presente estudio ha sido realizado en una cohorte de pacientes procedentes de la UHRCV, por tanto, el riesgo CV medio de nuestra población podría diferir del de la población general. Además, es probable que al tratarse de una unidad especializada en el tratamiento de la HTA y el riesgo CV se pueda modificar el curso de la enfermedad en cuanto a la aparición de eventos CVs. Hay que tener en cuenta que se trata de una población con un seguimiento más exhaustivo y unos objetivos terapéuticos bien definidos.

Hubiera sido deseable disponer de un mayor número de sujetos y más tiempo de seguimiento, especialmente de los pacientes con medidas repetidas. El número de eventos CVs registrado es pequeño y sería necesario una ampliación de la muestra y seguimiento de la misma.

Tanto para el cálculo de la VOP como para el análisis de la onda del pulso, es necesario calibrar el dispositivo Sphygmocor con una medida de la PA clínica a nivel braquial. Esta medición podría generar sesgos en el cálculo de los parámetros de rigidez arterial. Se debe tener en cuenta que a la hora de realizar las mediciones de la VOP y análisis de la onda del

pulso se pueden encontrar dificultades técnicas que pueden generar mediciones inexactas.

Debemos tener en consideración que, en la muestra, a la hora de la evaluación del daño orgánico subclínico, no a todos los sujetos se les determinaron todas las variables incluidas en el SCORE. Limitaciones todas ellas inherentes al carácter retrospectivo del estudio. Es probable que a los sujetos con puntuaciones muy bajas del SCORE no se les realizara una búsqueda exhaustiva de daño orgánico, debiendo por tanto ser excluidos de los análisis para encontrar relación entre la VOPcf y el daño orgánico a otros niveles.

7 CONCLUSIONES

7 CONCLUSIONES

1. En pacientes con HTA esencial la edad es un factor determinante de la rigidez arterial en hombres y mujeres con un aumento significativo a partir de los 60 años, siendo la pendiente de aumento ligeramente menor en mujeres.
2. Existe una relación significativa entre los distintos parámetros de rigidez arterial y algunos de ellos es probable que puedan aportar información complementaria a la VOPcf, considerada como el patrón oro.
3. La VOPcf es un buen marcador de la presencia de daño orgánico subclínico a otros niveles no solo de forma cualitativa sino cuantitativa.
4. A lo largo del seguimiento se observaron cambios en la VOPcf, tanto incrementos como descensos.
5. Los pacientes con eventos cardiovasculares presentaron un aumento de la VOPcf durante el seguimiento ≥ 1 m/s.
6. El riesgo de presentar eventos cardiovasculares se incrementa incluso con valores de VOPcf inferiores en 10 m/s, el valor utilizado como umbral para considerar daño orgánico vascular aórtico.
7. La evaluación de los cambios en la VOPcf durante el tratamiento antihipertensivo puede ser un objetivo intermedio a considerar en los pacientes en tratamiento.

8 BIBLIOGRAFÍA

8 BIBLIOGRAFÍA

1. informe-cebr-coste-de-ecv-2014-2020.pdf Disponible en: <https://www.actasanitaria.com/wp-content/uploads/2014/08/informe-cebr-coste-de-ecv-2014-2020.pdf>
2. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 4 de septiembre de 2013;310(9):959-68.
3. Banegas Banegas JR. Epidemiología de la hipertensión arterial en España. Situación actual y perspectivas. *Hipertensión y Riesgo Vascular*. enero de 2005;22(9):353-62.
4. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Petersen C, et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *European Heart Journal*. 1 de abril de 2010;31(7):883-91.
5. Volpe M, Battistoni A, Tocci G, Rosei EA, Catapano AL, Coppo R, et al. Cardiovascular risk assessment beyond Systemic Coronary Risk Estimation: a role for organ damage markers. *Journal of Hypertension*. junio de 2012;30(6):1056-64.
6. Tsioufis C, Kokkinos P, MacManus C, Thomopoulos C,

- Faselis C, Doumas M, et al. Left ventricular hypertrophy as a determinant of renal outcome in patients with high cardiovascular risk: *Journal of Hypertension*. noviembre de 2010;28(11):2299-308.
7. Verdecchia P, Porcellati C, Reboldi G, Gattobigio R, Borgioni C, Pearson TA, et al. Left ventricular hypertrophy as an independent predictor of acute cerebrovascular events in essential hypertension. *Circulation*. 23 de octubre de 2001;104(17):2039-44.
 8. Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Zanchetti A, et al. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J Hypertens*. julio de 2002;20(7):1307-14.
 9. Levey AS, Eckardt K-U, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International*. junio de 2005;67(6):2089-100.
 10. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing Kidney Function — Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate. *N Engl J Med*. 8 de junio de 2006;354(23):2473-83.
 11. Ärnlöv J, Evans JC, Meigs JB, Wang TJ, Fox CS, Levy D,

- et al. Low-Grade Albuminuria and Incidence of Cardiovascular Disease Events in Nonhypertensive and Nondiabetic Individuals: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 16 de agosto de 2005;112(7):969-75.
12. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, et al. Albuminuria and Kidney Function Independently Predict Cardiovascular and Renal Outcomes in Diabetes. *JASN*. agosto de 2009;20(8):1813-21.
 13. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 12 de junio de 2010;375(9731):2073-81.
 14. Redon J. Urinary Albumin Excretion: Lowering the Threshold of Risk in Hypertension. *Hypertension*. julio de 2005;46(1):19-20.
 15. Naqvi TZ, Lee M-S. Carotid Intima-Media Thickness and Plaque in Cardiovascular Risk Assessment. *JACC: Cardiovascular Imaging*. octubre de 2014;7(10):1025-38.
 16. Peters SAE, den Ruijter HM, Bots ML, Moons KGM. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical

atherosclerosis: a systematic review. *Heart*. 1 de febrero de 2012;98(3):177-84.

17. McEniery CM, Yasmin null, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR, et al. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol*. 1 de noviembre de 2005;46(9):1753-60.
18. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. marzo de 2012;30(3):445-8.
19. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 1 de septiembre de 2018;39(33):3021-104.
20. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, et al. Aortic Pulse Wave Velocity Improves Cardiovascular Event Prediction. *Journal of the American College of Cardiology*. febrero de 2014;63(7):636-46.
21. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness. *Journal of the American College of Cardiology*. marzo de 2010;55(13):1318-27.

22. Sarafidis PA, Loutradis C, Karpetas A, Tzannis G, Piperidou A, Koutroumpas G, et al. Ambulatory Pulse Wave Velocity Is a Stronger Predictor of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality Than Office and Ambulatory Blood Pressure in Hemodialysis Patients. *Hypertension*. julio de 2017;70(1):148-57.
23. Gosse P, Safar M. Arterial Stiffness and Plasma Creatinine in Untreated Hypertensive Patients. *American Journal of Hypertension*. septiembre de 2005;18(9):1140-5.
24. Reneman R, editor. McDonald's Blood Flow in Arteries 6th Edition: Theoretical, Experimental and Clinical Principles: Theoretical, Experimental and Clinical Principles [Internet]. CRC Press; 2011 [citado 24 de julio de 2019]. Disponible en: <https://www.taylorfrancis.com/books/9781444128789>
25. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal*. 25 de septiembre de 2006;27(21):2588-605.
26. Nichols WW, McDonald DA. Wave-velocity in the proximal aorta. *Med Biol Eng*. mayo de 1972;10(3):327-35.
27. Giannattasio C, Failla M, Lucchina S, Zazzeron C, Scotti

- V, Capra A, et al. Arterial stiffening influence of sympathetic nerve activity: evidence from hand transplantation in humans. *Hypertension*. abril de 2005;45(4):608-11.
28. Boutouyrie P, Lacolley P, Girerd X, Beck L, Safar M, Laurent S. Sympathetic activation decreases medium-sized arterial compliance in humans. *Am J Physiol*. octubre de 1994;267(4 Pt 2):H1368-1376.
29. Giannattasio C, Failla M, Stella ML, Mangoni AA, Turrini D, Carugo S, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition and radial artery compliance in patients with congestive heart failure. *Hypertension*. septiembre de 1995;26(3):491-6.
30. Kenner T. *Arterial Function in Health and Disease* M. F. O'Rourke Churchill Livingstone, London (1982) 288 pages, 197 figures, \$38.50 (approx.) ISBN: 0-443021-791. *Clinical Cardiology*. junio de 1983;6(6):300-300.
31. Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness. *Hypertension*. junio de 2005;45(6):1050-5.
32. Learoyd BM, Taylor MG. Alterations with age in the viscoelastic properties of human arterial walls. *Circ Res*. marzo de 1966;18(3):278-92.
33. Boutouyrie P, Laurent S, Benetos A, Girerd XJ, Hoeks

AP, Safar ME. Opposing effects of ageing on distal and proximal large arteries in hypertensives. *J Hypertens Suppl.* agosto de 1992;10(6):S87-91.

34. Benetos A, Laurent S, Hoeks AP, Boutouyrie PH, Safar ME. Arterial alterations with aging and high blood pressure. A noninvasive study of carotid and femoral arteries. *Arterioscler Thromb.* enero de 1993;13(1):90-7.
35. Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ, Safar ME, Giannattasio C, Cockcroft J, et al. Clinical applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. *American Journal of Hypertension.* 1 de mayo de 2002;15(5):445-52.
36. Laurent S, Caviezel B, Beck L, Girerd X, Billaud E, Boutouyrie P, et al. Carotid artery distensibility and distending pressure in hypertensive humans. *Hypertension.* junio de 1994;23(6_pt_2):878-83.
37. Laurent S, Hayoz D, Trazzi S, Boutouyrie P, Waeber B, Omboni S, et al. Isobaric compliance of the radial artery is increased in patients with essential hypertension: *Journal of Hypertension.* enero de 1993;11(1):89-98.
38. Willum Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, et al. Prognostic Value of Aortic Pulse Wave Velocity as Index of Arterial Stiffness in the General Population. *Circulation.* 7 de febrero de 2006;113(5):664-70.

39. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*. 11 de mayo de 1999;99(18):2434-9.
40. Pannier B, Guérin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Stiffness of Capacitive and Conduit Arteries: Prognostic Significance for End-Stage Renal Disease Patients. *Hypertension*. abril de 2005;45(4):592-6.
41. Chiu YC, Arand PW, Shroff SG, Feldman T, Carroll JD. Determination of pulse wave velocities with computerized algorithms. *Am Heart J*. mayo de 1991;121(5):1460-70.
42. van der Heijden-Spek JJ, Staessen JA, Fagard RH, Hoeks AP, Boudier HA, van Bortel LM. Effect of age on brachial artery wall properties differs from the aorta and is gender dependent: a population study. *Hypertension*. febrero de 2000;35(2):637-42.
43. Mitchell GF, Hwang S-J, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, et al. Arterial Stiffness and Cardiovascular Events: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2 de febrero de 2010;121(4):505-11.
44. Papaioannou TG, Protogerou AD, Nasothimiou EG, Tzamouranis D, Skliros N, Achimastos A, et al. Assessment of differences between repeated pulse wave velocity measurements in terms of «bias» in the extrapolated cardiovascular risk and the classification of

aortic stiffness: is a single PWV measurement enough? J Hum Hypertens. octubre de 2012;26(10):594-602.

45. Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ, Safar ME, Giannattasio C, Cockcroft J, et al. Clinical applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. Am J Hypertens. mayo de 2002;15(5):445-52.
46. Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ, Safar ME, Giannattasio C, Cockcroft J, et al. Clinical applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. Am J Hypertens. mayo de 2002;15(5):445-52.
47. The Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. European Heart Journal. 1 de octubre de 2010;31(19):2338-50.
48. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. Hypertension. septiembre de 1995;26(3):485-90.
49. Millasseau SC, Guigui FG, Kelly RP, Prasad K, Cockcroft JR, Ritter JM, et al. Noninvasive assessment of the

digital volume pulse. Comparison with the peripheral pressure pulse. *Hypertension*. diciembre de 2000;36(6):952-6.

50. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation*. 15 de octubre de 2002;106(16):2085-90.
51. Bussy C, Boutouyrie P, Lacolley P, Challande P, Laurent S. Intrinsic stiffness of the carotid arterial wall material in essential hypertensives. *Hypertension*. mayo de 2000;35(5):1049-54.
52. Hayoz D, Rutschmann B, Perret F, Niederberger M, Tardy Y, Mooser V, et al. Conduit artery compliance and distensibility are not necessarily reduced in hypertension. *Hypertension*. julio de 1992;20(1):1-6.
53. Laurent S. Arterial Wall Hypertrophy and Stiffness in Essential Hypertensive Patients. *Hypertension*. agosto de 1995;26(2):355-62.
54. Boutouyrie P, Bussy C, Hayoz D, Hengstler J, Dartois N, Laloux B, et al. Local pulse pressure and regression of arterial wall hypertrophy during long-term antihypertensive treatment. *Circulation*. 6 de junio de 2000;101(22):2601-6.

55. Meinders JM, Kornet L, Brands PJ, Hoeks APG. Assessment of Local Pulse Wave Velocity in Arteries Using 2D Distension Waveforms. *Ultrasonic Imaging*. octubre de 2001;23(4):199-215.
56. Paini A, Boutouyrie P, Calvet D, Tropeano A-I, Laloux B, Laurent S. Carotid and Aortic Stiffness: Determinants of Discrepancies. *Hypertension*. marzo de 2006;47(3):371-6.
57. McVeigh GE, Bratteli CW, Morgan DJ, Alinder CM, Glasser SP, Finkelstein SM, et al. Age-related abnormalities in arterial compliance identified by pressure pulse contour analysis: aging and arterial compliance. *Hypertension*. junio de 1999;33(6):1392-8.
58. McVeigh GE. Editorial Commentary: Pulse Waveform Analysis and Arterial Wall Properties. *Hypertension*. mayo de 2003;41(5):1010-1.
59. Finkelstein SM, Collins VR, Cohn JN. Arterial vascular compliance response to vasodilators by Fourier and pulse contour analysis. *Hypertension*. octubre de 1988;12(4):380-7.
60. Cohn JN, Finkelstein S, McVeigh G, Morgan D, LeMay L, Robinson J, et al. Noninvasive pulse wave analysis for the early detection of vascular disease. *Hypertension*. septiembre de 1995;26(3):503-8.

61. Dart AM, Gatzka CD, Kingwell BA, Willson K, Cameron JD, Liang Y-L, et al. Brachial Blood Pressure But Not Carotid Arterial Waveforms Predict Cardiovascular Events in Elderly Female Hypertensives. *Hypertension*. abril de 2006;47(4):785-90.
62. Chen CH, Nevo E, Fetics B, Pak PH, Yin FC, Maughan WL, et al. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation*. 1 de abril de 1997;95(7):1827-36.
63. Davies JI, Struthers AD. Pulse wave analysis and pulse wave velocity: a critical review of their strengths and weaknesses. *J Hypertens*. marzo de 2003;21(3):463-72.
64. Pannier BM, Avolio AP, Hoeks A, Mancia G, Takazawa K. Methods and devices for measuring arterial compliance in humans. *Am J Hypertens*. agosto de 2002;15(8):743-53.
65. Mackenzie IS, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Assessment of arterial stiffness in clinical practice. *QJM*. febrero de 2002;95(2):67-74.
66. Shirwany NA, Zou M. Arterial stiffness: a brief review. *Acta Pharmacol Sin*. octubre de 2010;31(10):1267-76.
67. Chen CH, Ting CT, Nussbacher A, Nevo E, Kass DA, Pak P, et al. Validation of carotid artery tonometry as a

means of estimating augmentation index of ascending aortic pressure. *Hypertension*. febrero de 1996;27(2):168-75.

68. Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension*. octubre de 2001;38(4):932-7.
69. Adji A, O'Rourke MF. Determination of central aortic systolic and pulse pressure from the radial artery pressure waveform. *Blood Press Monit*. junio de 2004;9(3):115-21.
70. Fetters B, Nevo E, Chen CH, Kass DA. Parametric model derivation of transfer function for noninvasive estimation of aortic pressure by radial tonometry. *IEEE Trans Biomed Eng*. junio de 1999;46(6):698-706.
71. Karamanoglu M, Gallagher DE, Avolio AP, O'Rourke MF. Pressure wave propagation in a multibranched model of the human upper limb. *Am J Physiol*. octubre de 1995;269(4 Pt 2):H1363-1369.
72. London GM, Blacher J, Pannier B, Guérin AP, Marchais SJ, Safar ME. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension*. septiembre de 2001;38(3):434-8.
73. Safar ME, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ,

Guyonvarc'h P-M, et al. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension*. 1 de marzo de 2002;39(3):735-8.

74. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, Kvas E, Lassnig E, Lamm G, et al. Increased arterial wave reflections predict severe cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *European Heart Journal*. 1 de diciembre de 2005;26(24):2657-63.
75. The CAFE Investigators, CAFE Steering Committee and Writing Committee, Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, et al. Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes: Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. *Circulation*. 7 de marzo de 2006;113(9):1213-25.
76. Laurent S. Defining vascular aging and cardiovascular risk. *J Hypertens*. junio de 2012;30 Suppl:S3-8.
77. Lee H-Y, Oh B-H. Aging and Arterial Stiffness. *Circulation Journal*. 2010;74(11):2257-62.
78. Tanaka H, DeSouza CA, Seals DR. Absence of age-related increase in central arterial stiffness in physically active women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. enero de 1998;18(1):127-32.
79. Giannattasio C, Failla M, Grappiolo A, Stella ML, Del Bo

- A, Colombo M, et al. Fluctuations of Radial Artery Distensibility Throughout the Menstrual Cycle. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. agosto de 1999;19(8):1925-9.
80. Liu J, Wang H, Zhao H, Liu H, Li L, Zhou Y. Arterial stiffness is increased in healthy subjects with a positive family history of hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension*. 17 de noviembre de 2015;37(8):622-6.
81. Riley WA, Freedman DS, Higgs NA, Barnes RW, Zinkgraf SA, Berenson GS. Decreased arterial elasticity associated with cardiovascular disease risk factors in the young. Bogalusa Heart Study. *Arteriosclerosis*. agosto de 1986;6(4):378-86.
82. O'Rourke MF, Mancia G. Arterial stiffness. *J Hypertens*. enero de 1999;17(1):1-4.
83. Liao D, Arnett DK, Tyroler HA, Riley WA, Chambless LE, Szklo M, et al. Arterial stiffness and the development of hypertension. The ARIC study. *Hypertension*. agosto de 1999;34(2):201-6.
84. Kaess BM, Rong J, Larson MG, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, et al. Aortic Stiffness, Blood Pressure Progression, and Incident Hypertension. *JAMA*. 5 de septiembre de 2012;308(9):875.
85. Dornellis J, Panaretou M. Aortic Stiffness Is an

Independent Predictor of Progression to Hypertension in Nonhypertensive Subjects. *Hypertension*. marzo de 2005;45(3):426-31.

86. Mitchell GF. Arterial Stiffness and Hypertension: Chicken or Egg? *Hypertension*. agosto de 2014;64(2):210-4.
87. Le VP, Knutsen RH, Mecham RP, Wagenseil JE. Decreased aortic diameter and compliance precedes blood pressure increases in postnatal development of elastin-insufficient mice. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. julio de 2011;301(1):H221-9.
88. Salaymeh KJ, Banerjee A. Evaluation of arterial stiffness in children with Williams syndrome: Does it play a role in evolving hypertension? *American Heart Journal*. septiembre de 2001;142(3):549-55.
89. Essalihi R, Dao HH, Yamaguchi N, Moreau P. A new model of isolated systolic hypertension induced by chronic warfarin and vitamin K1 treatment. *Am J Hypertens*. febrero de 2003;16(2):103-10.
90. Niederhoffer N, Lartaud-Ijdjouadiene I, Giummelly P, Duvivier C, Peslin R, Atkinson J. Calcification of medial elastic fibers and aortic elasticity. *Hypertension*. abril de 1997;29(4):999-1006.
91. Takami T, Saito Y. Effects of smoking cessation on

central blood pressure and arterial stiffness. *Vasc Health Risk Manag.* 2011;7:633-8.

92. Noike H, Nakamura K, Sugiyama Y, Iizuka T, Shimizu K, Takahashi M, et al. Changes in cardio-ankle vascular index in smoking cessation. *J Atheroscler Thromb.* mayo de 2010;17(5):517-25.
93. Safar ME, Balkau B, Lange C, Protogerou AD, Czernichow S, Blacher J, et al. Hypertension and Vascular Dynamics in Men and Women With Metabolic Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology.* enero de 2013;61(1):12-9.
94. AlGhatrif M, Strait JB, Morrell CH, Canepa M, Wright J, Elango P, et al. Longitudinal trajectories of arterial stiffness and the role of blood pressure: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension.* noviembre de 2013;62(5):934-41.
95. Wildman RP, Farhat GN, Patel AS, Mackey RH, Brockwell S, Thompson T, et al. Weight change is associated with change in arterial stiffness among healthy young adults. *Hypertension.* febrero de 2005;45(2):187-92.
96. Leopold JA. Cellular and Molecular Mechanisms of Arterial Stiffness Associated With Obesity. *Hypertension.* diciembre de 2013;62(6):1003-4.

97. Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, Varille V, Guy-Grand B, Sidi D, et al. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet*. 27 de octubre de 2001;358(9291):1400-4.
98. Zhao X, Wang H, Bo L, Zhao H, Li L, Zhou Y. Serum lipid level and lifestyles are associated with carotid femoral pulse wave velocity among adults: 4.4-year prospectively longitudinal follow-up of a clinical trial. *Clinical and Experimental Hypertension*. 4 de julio de 2018;40(5):487-94.
99. Wang F, Ye P, Luo L, Xiao W, Qi L, Bian S, et al. Association of serum lipids with arterial stiffness in a population-based study in Beijing. *Eur J Clin Invest*. septiembre de 2011;41(9):929-36.
100. Wilkinson IB, Prasad K, Hall IR, Thomas A, MacCallum H, Webb DJ, et al. Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology*. marzo de 2002;39(6):1005-11.
101. Muhammad IF, Borné Y, Östling G, Kennbäck C, Gottsäter M, Persson M, et al. Arterial Stiffness and Incidence of Diabetes: A Population-Based Cohort Study. *Diabetes Care*. diciembre de 2017;40(12):1739-45.
102. Prenner SB, Chirinos JA. Arterial stiffness in diabetes

- mellitus. *Atherosclerosis*. febrero de 2015;238(2):370-9.
103. Stehouwer CDA, Henry RMA, Ferreira I. Arterial stiffness in diabetes and the metabolic syndrome: a pathway to cardiovascular disease. *Diabetologia*. 1 de febrero de 2008;51(4):527.
 104. Intapad S, Tull FL, Brown AD, Dasinger JH, Ojeda NB, Fahling JM, et al. Renal denervation abolishes the age-dependent increase in blood pressure in female intrauterine growth-restricted rats at 12 months of age. *Hypertension*. abril de 2013;61(4):828-34.
 105. Ferreira I, Beijers HJ, Schouten F, Smulders YM, Twisk JW, Stehouwer CD. Clustering of Metabolic Syndrome Traits Is Associated With Maladaptive Carotid Remodeling and Stiffening: A 6-Year Longitudinal Study. *Hypertension*. agosto de 2012;60(2):542-9.
 106. Sowers JR. DIABETES AND VASCULAR DISEASE. *Hypertension*. mayo de 2013;61(5):943-7.
 107. Ferreira I, van de Laar RJ, Prins MH, Twisk JW, Stehouwer CD. Carotid stiffness in young adults: a life-course analysis of its early determinants: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *Hypertension*. enero de 2012;59(1):54-61.
 108. Topouchian J, Labat C, Gautier S, Bäck M, Achimastos A, Blacher J, et al. Effects of metabolic syndrome on

arterial function in different age groups: the Advanced Approach to Arterial Stiffness study. *Journal of Hypertension*. abril de 2018;36(4):824-33.

109. Lopes-Vicente WRP, Rodrigues S, Cepeda FX, Jordão CP, Costa-Hong V, Dutra-Marques ACB, et al. Arterial stiffness and its association with clustering of metabolic syndrome risk factors. *Diabetol Metab Syndr*. diciembre de 2017;9(1):87.
110. Scuteri A, Najjar SS, Muller DC, Andres R, Hougaku H, Metter EJ, et al. Metabolic syndrome amplifies the age-associated increases in vascular thickness and stiffness. *Journal of the American College of Cardiology*. abril de 2004;43(8):1388-95.
111. Safar ME, Thomas F, Blacher J, Nzietchueng R, Bureau J-M, Pannier B, et al. Metabolic Syndrome and Age-Related Progression of Aortic Stiffness. *Journal of the American College of Cardiology*. enero de 2006;47(1):72-5.
112. Sun Z. Aging, Arterial Stiffness, and Hypertension. *Hypertension*. febrero de 2015;65(2):252-6.
113. Vyssoulis G, Karpanou E, Kyvelou S-M, Adamopoulos D, Gialernios T, Gymnopoulou E, et al. Associations between plasma homocysteine levels, aortic stiffness and wave reflection in patients with arterial hypertension, isolated office hypertension and normotensive controls.

Journal of Human Hypertension. marzo de 2010;24(3):183-9.

114. Gomez-Marcos MA, Recio-Rodríguez JI, Patino-Alonso MC, Agudo-Conde C, Gomez-Sanchez L, Rodriguez-Sanchez E, et al. Relationships between high-sensitive C-reactive protein and markers of arterial stiffness in hypertensive patients. Differences by sex. BMC Cardiovasc Disord. diciembre de 2012;12(1):37.
115. Mattace-Raso FUS, van der Cammen TJM, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MADH, et al. Arterial Stiffness and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke: The Rotterdam Study. Circulation. 7 de febrero de 2006;113(5):657-63.
116. Tejada C, Strong JP, Montenegro MR, Restrepo C, Solberg LA. Distribution of coronary and aortic atherosclerosis by geographic location, race, and sex. Lab Invest. mayo de 1968;18(5):509-26.
117. Cheng K-S, Baker CR, Hamilton G, Hoeks APG, Seifalian AM. Arterial Elastic Properties and Cardiovascular Risk/Event. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. noviembre de 2002;24(5):383-97.
118. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano A-I, Gautier I, Laloux B, et al. Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of Fatal Stroke in Essential Hypertension.

Stroke. mayo de 2003;34(5):1203-6.

119. Salonen R, Salonen JT. Determinants of carotid intima-media thickness: a population-based ultrasonography study in eastern Finnish men. *J Intern Med.* marzo de 1991;229(3):225-31.
120. Boutouyrie P, Bussy C, Lacolley P, Girerd X, Laloux B, Laurent S. Association between local pulse pressure, mean blood pressure, and large-artery remodeling. *Circulation.* 28 de septiembre de 1999;100(13):1387-93.
121. Cheng GC, Loree HM, Kamm RD, Fishbein MC, Lee RT. Distribution of circumferential stress in ruptured and stable atherosclerotic lesions. A structural analysis with histopathological correlation. *Circulation.* abril de 1993;87(4):1179-87.
122. Liao D, Cooper L, Cai J, Toole J, Bryan N, Burke G, et al. The prevalence and severity of white matter lesions, their relationship with age, ethnicity, gender, and cardiovascular disease risk factors: the ARIC Study. *Neuroepidemiology.* 1997;16(3):149-62.
123. Masawa N, Yoshida Y, Yamada T, Joshita T, Sato S, Mihara B. Morphometry of structural preservation of tunica media in aged and hypertensive human intracerebral arteries. *Stroke.* enero de 1994;25(1):122-7.
124. Heistad DD, Armstrong ML, Baumbach GL, Faraci FM.

Sick Vessel Syndrome: Recovery of Atherosclerotic and Hypertensive Vessels. *Hypertension*. septiembre de 1995;26(3):509-13.

125. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension*. enero de 2002;39(1):10-5.
126. Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, Mitchell GF, Taylor JO, Hennekens CH. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA*. 17 de febrero de 1999;281(7):634-9.
127. Giannattasio C, Achilli F, Failla M, Capra A, Vincenzi A, Valagussa F, et al. Radial, carotid and aortic distensibility in congestive heart failure: effects of high-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor or low-dose association with angiotensin type 1 receptor blockade. *Journal of the American College of Cardiology*. abril de 2002;39(8):1275-82.
128. Briet M, Bozec E, Laurent S, Fassot C, London GM, Jacquot C, et al. Arterial stiffness and enlargement in mild-to-moderate chronic kidney disease. *Kidney International*. enero de 2006;69(2):350-7.
129. Townsend RR, Anderson AH, Chirinos JA, Feldman HI, Grunwald JE, Nessel L, et al. Association of Pulse Wave

Velocity With Chronic Kidney Disease Progression and Mortality: Findings From the CRIC Study (Chronic Renal Insufficiency Cohort). *Hypertension*. junio de 2018;71(6):1101-7.

130. Yannoutsos A, Bahous SA, Safar ME, Blacher J. Clinical relevance of aortic stiffness in end-stage renal disease and diabetes: implication for hypertension management. *Journal of Hypertension*. junio de 2018;36(6):1237-46.
131. Ferreira JP, Girerd N, Pannier B, Rossignol P, London GM. High Pulse-Wave Velocity Defines a Very High Cardiovascular Risk Cohort of Dialysis Patients under Age 60. *Am J Nephrol*. 2017;45(1):72-81.
132. Kim CS, Kim HY, Kang YU, Choi JS, Bae EH, Ma SK, et al. Association of Pulse Wave Velocity and Pulse Pressure With Decline in Kidney Function. *The Journal of Clinical Hypertension*. mayo de 2014;16(5):372-7.
133. Booth AD, Wallace S, McEniery CM, Yasmin, Brown J, Jayne DRW, et al. Inflammation and arterial stiffness in systemic vasculitis: A model of vascular inflammation. *Arthritis & Rheumatism*. febrero de 2004;50(2):581-8.
134. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA, Jansen-McWilliams L, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 1 de marzo de

1997;145(5):408-15.

135. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 11 de marzo de 2003;107(9):1303-7.
136. Tziomalos K, Tziomalos K, Sivanadarajah N, Mikhailidis DP, Boumpas DT, Seifalian AM. Increased risk of vascular events in systemic lupus erythematosus: is arterial stiffness a predictor of vascular risk? *Clin Exp Rheumatol*. diciembre de 2008;26(6):1134-45.
137. Tziomalos K, Athyros VG, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Endothelial function, arterial stiffness and lipid lowering drugs. *Expert Opin Ther Targets*. septiembre de 2007;11(9):1143-60.
138. Lurbe E, Torro MI, Carvajal E, Alvarez V, Redón J. Birth Weight Impacts on Wave Reflections in Children and Adolescents. *Hypertension*. marzo de 2003;41(3):646-50.
139. Hawkins M, Gabriel KP, Cooper J, Storti KL, Sutton-Tyrrell K, Kriska A. The impact of change in physical activity on change in arterial stiffness in overweight or obese sedentary young adults. *Vascular Medicine*. agosto de 2014;19(4):257-63.
140. Janić M, Lunder M, Šabovič M. Arterial Stiffness and Cardiovascular Therapy. *BioMed Research International*.

2014;2014:1-11.

141. Mahmud A, Feely J. Review: Arterial stiffness and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. septiembre de 2004;5(3):102-8.
142. Shahin Y, Khan JA, Chetter I. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on arterial stiffness and wave reflections: A meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *Atherosclerosis*. marzo de 2012;221(1):18-33.
143. Koumaras C, Tzimou M, Stavrinou E, Griva T, Gossios TD, Katsiki N, et al. Role of Antihypertensive Drugs in Arterial 'De-Stiffening' and Central Pulsatile Hemodynamics: *American Journal Cardiovascular Drugs*. junio de 2012;12(3):143-56.
144. Mahmud A, Feely J. Reduction in arterial stiffness with angiotensin II antagonist is comparable with and additive to ACE inhibition. *American Journal of Hypertension*. 1 de abril de 2002;15(4):321-5.
145. Frimodt-Møller M, Kamper A-L, Strandgaard S, Kreiner S, Nielsen AH. Beneficial Effects on Arterial Stiffness and Pulse-Wave Reflection of Combined Enalapril and Candesartan in Chronic Kidney Disease - A Randomized Trial. Clarke R, editor. *PLoS ONE*. 31 de julio de 2012;7(7):e41757.

146. Dudenbostel T, Glasser SP. Effects of Antihypertensive Drugs on Arterial Stiffness: Cardiology in Review. 2012;20(5):259-63.
147. Mahmud A, Feely J. β -Blockers Reduce Aortic Stiffness in Hypertension but Nebivolol, Not Atenolol, Reduces Wave Reflection. Am J Hypertens. 1 de junio de 2008;21(6):663-7.
148. Mahmud A, Feely J. β -Blockers Reduce Aortic Stiffness in Hypertension but Nebivolol, Not Atenolol, Reduces Wave Reflection. Am J Hypertens. 1 de junio de 2008;21(6):663-7.
149. Agabiti-Rosei E, Porteri E, Rizzoni D. Arterial stiffness, hypertension, and rational use of nebivolol. Vasc Health Risk Manag. 2009;5:353-60.
150. Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. Am J Hypertens. febrero de 2004;17(2):118-23.
151. Asmar RG, London GM, O'Rourke ME, Safar ME, REASON Project Coordinators and Investigators. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol. Hypertension. octubre de 2001;38(4):922-6.

152. Schiffrin EL. Remodeling of resistance arteries in essential hypertension and effects of antihypertensive treatment*. American Journal of Hypertension. 1 de diciembre de 2004;17(12):1192-200.
153. Williams B. Evaluating interventions to reduce central aortic pressure, arterial stiffness and morbidity–mortality: Journal of Hypertension. junio de 2012;30:S13-8.
154. Karalliedde J, Smith A, DeAngelis L, Miranda V, Kandra A, Botha J, et al. Valsartan Improves Arterial Stiffness in Type 2 Diabetes Independently of Blood Pressure Lowering. Hypertension. junio de 2008;51(6):1617-23.
155. Fyhrquist F, Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, et al. Pulse pressure and effects of losartan or atenolol in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. Hypertension. abril de 2005;45(4):580-5.
156. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group. JAMA. 19 de abril de 2000;283(15):1967-75.
157. Mitchell GF, Pfeffer MA, Finn PV, Pfeffer JM. Equipotent Antihypertensive Agents Variously Affect Pulsatile Hemodynamics and Regression of Cardiac Hypertrophy

in Spontaneously Hypertensive Rats. *Circulation*. diciembre de 1996;94(11):2923-9.

158. D'elia L, Fata EL, Iannuzzi A, Rubba PO. Effect of statin therapy on pulse wave velocity: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical and Experimental Hypertension*. 3 de octubre de 2018;40(7):601-8.
159. Upala S, Wirunsawanya K, Jaruvongvanich V, Sanguankeo A. Effects of statin therapy on arterial stiffness: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial. *International Journal of Cardiology*. enero de 2017;227:338-41.
160. Lunder M, Janić M, Japelj M, Juretič A, Janež A, Šabovič M. Empagliflozin on top of metformin treatment improves arterial function in patients with type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. diciembre de 2018;17(1):153.
161. Solini A, Giannini L, Seghieri M, Vitolo E, Taddei S, Ghiadoni L, et al. Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients: a pilot study. *Cardiovasc Diabetol*. diciembre de 2017;16(1):138.
162. Lambadiari V, Pavlidis G, Kousathana F, Varoudi M, Vlastos D, Maratou E, et al. Effects of 6-month treatment with the glucagon like peptide-1 analogue liraglutide on arterial stiffness, left ventricular myocardial deformation and oxidative stress in subjects with newly diagnosed

- type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. diciembre de 2018;17(1):8.
163. Agarwal N, Rice SPL, Bolusani H, Luzio SD, Dunseath G, Ludgate M, et al. Metformin Reduces Arterial Stiffness and Improves Endothelial Function in Young Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. febrero de 2010;95(2):722-30.
 164. Yu J, Jin N, Wang G, Zhang F, Mao J, Wang X. Peroxisome proliferator-activated receptor γ agonist improves arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *Metabolism*. 1 de octubre de 2007;56(10):1396-401.
 165. Oyekan A. PPARs and their Effects on the Cardiovascular System. *Clinical and Experimental Hypertension*. agosto de 2011;33(5):287-93.
 166. Stokes GS, Barin ES, Gilfillan KL. Effects of Isosorbide Mononitrate and AII Inhibition on Pulse Wave Reflection in Hypertension. *Hypertension*. febrero de 2003;41(2):297-301.
 167. Cardoso CRL, Salles GC, Salles GF. Prognostic Impact of Aortic Stiffness in Patients With Resistant Hypertension: A Prospective Cohort Study. *Hypertension*. marzo de 2019;73(3):728-35.

168. Nürnberger J, Dammer S, Opazo Saez A, Philipp T, Schäfers RF. Diastolic blood pressure is an important determinant of augmentation index and pulse wave velocity in young, healthy males. *Journal of Human Hypertension*. marzo de 2003;17(3):153-8.
169. Franklin SS. Arterial Stiffness and Hypertension: A Two-Way Street? *Hypertension*. marzo de 2005;45(3):349-51.
170. McEniery CM, McDonnell BJ, So A, Aitken S, Bolton CE, Munnery M, et al. Aortic Calcification Is Associated With Aortic Stiffness and Isolated Systolic Hypertension in Healthy Individuals. *Hypertension*. marzo de 2009;53(3):524-31.
171. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation, and Treatment: A Scientific Statement From the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*. junio de 2008;51(6):1403-19.
172. Franklin SS, Jacobs MJ, Wong ND, L'Italien GJ, Lapuerta P. Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives: analysis based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. *Hypertension*. marzo de 2001;37(3):869-74.
173. Ghali JK, Liao Y, Simmons B, Castaner A, Cao G,

- Cooper RS. The prognostic role of left ventricular hypertrophy in patients with or without coronary artery disease. *Ann Intern Med.* 15 de noviembre de 1992;117(10):831-6.
174. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Clinical appraisal of arterial stiffness: the Argonauts in front of the Golden Fleece. *Heart.* 1 de noviembre de 2006;92(11):1544-50.
175. Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* mayo de 2005;25(5):932-43.
176. O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *Am J Hypertens.* mayo de 2002;15(5):426-44.
177. Toprak A, Reddy J, Chen W, Srinivasan S, Berenson G. Relation of pulse pressure and arterial stiffness to concentric left ventricular hypertrophy in young men (from the Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol.* 1 de abril de 2009;103(7):978-84.
178. Bello H, Norton GR, Ballim I, Libhaber CD, Sareli P, Woodiwiss AJ. Contributions of aortic pulse wave velocity and backward wave pressure to variations in left ventricular mass are independent of each other. *Journal*

of the American Society of Hypertension. mayo de 2017;11(5):265-274.e2.

179. Ikonomidis I, Lekakis J, Papadopoulos C, Triantafyllidi H, Paraskevaidis I, Georgoula G, et al. Incremental value of pulse wave velocity in the determination of coronary microcirculatory dysfunction in never-treated patients with essential hypertension. *Am J Hypertens.* julio de 2008;21(7):806-13.
180. Watanabe H, Ohtsuka S, Kakihana M, Sugishita Y. Coronary circulation in dogs with an experimental decrease in aortic compliance. *J Am Coll Cardiol.* mayo de 1993;21(6):1497-506.
181. Vallée A, Cinaud A, Blachier V, Lelong H, Safar ME, Blacher J. Coronary heart disease diagnosis by artificial neural networks including aortic pulse wave velocity index and clinical parameters: *Journal of Hypertension.* agosto de 2019;37(8):1682-8.
182. Vallée A, Zhang Y, Protogerou A, Safar ME, Blacher J. Added value of aortic pulse wave velocity index for the detection of coronary heart disease by elective coronary angiography. *Blood Pressure.* 11 de julio de 2019;1-10.
183. Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnichi A, Safar ME. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* diciembre de 2001;21(12):2046-50.

184. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet*. 11 de marzo de 2000;355(9207):865-72.
185. Safar ME. Epidemiological Findings Imply That Goals for Drug Treatment of Hypertension Need to Be Revised. *Circulation*. 6 de marzo de 2001;103(9):1188-90.
186. Niiranen TJ, Kalesan B, Hamburg NM, Benjamin EJ, Mitchell GF, Vasan RS. Relative Contributions of Arterial Stiffness and Hypertension to Cardiovascular Disease: The Framingham Heart Study. *JAHA* [Internet]. 26 de octubre de 2016 [citado 13 de octubre de 2019];5(11). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.116.004271>
187. Pichler G, Martinez F, Vicente A, Solaz E, Calaforra O, Redon J. Carotid–femoral pulse wave velocity assessment by two different methods: implications for risk assessment. *Journal of Hypertension*. septiembre de 2015;33(9):1868-75.
188. Chengode S. Left ventricular global systolic function assessment by echocardiography. *Ann Card Anaesth*. 2016;19(5):26.
189. Wang Y, Moss J, Thisted R. Predictors of body surface

area. *J Clin Anesth.* febrero de 1992;4(1):4-10.

190. Mansia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 ESH-ESC 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). *Blood Press.* 2007;16(3):135-232.
191. Touboul P-J, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34(4):290-6.
192. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y (Lucy), Castro AF, Feldman HI, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med.* 5 de mayo de 2009;150(9):604.
193. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* junio de 1972;18(6):499-502.

194. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. 27 de noviembre de 2013;310(20):2191.
195. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 1 de septiembre de 2018;39(33):3021-104.
196. Boutouyrie P, Fliser D, Goldsmith D, Covic A, Wiecek A, Ortiz A, et al. Assessment of arterial stiffness for clinical and epidemiological studies: methodological considerations for validation and entry into the European Renal and Cardiovascular Medicine registry. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1 de febrero de 2014;29(2):232-9.
197. Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnichi A, Safar ME. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. diciembre de 2001;21(12):2046-50.
198. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano A-I, Gautier I, Laloux B, et al. Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of Fatal Stroke in Essential Hypertension. *Stroke*. mayo de 2003;34(5):1203-6.
199. Lu Y, Zhu M, Bai B, Chi C, Yu S, Teliewubai J, et al. Comparison of Carotid-Femoral and Brachial-Ankle Pulse-Wave Velocity in Association With Target Organ

Damage in the Community-Dwelling Elderly Chinese: The Northern Shanghai Study. *JAHA* [Internet]. 2 de febrero de 2017 [citado 17 de octubre de 2019];6(2). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.116.004168>

200. The CAFE Investigators, CAFE Steering Committee and Writing Committee, Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, et al. Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes: Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. *Circulation*. 7 de marzo de 2006;113(9):1213-25.
201. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. marzo de 2012;30(3):445-8.
202. Paini A, Boutouyrie P, Calvet D, Tropeano A-I, Laloux B, Laurent S. Carotid and Aortic Stiffness: Determinants of Discrepancies. *Hypertension*. marzo de 2006;47(3):371-6.
203. Vriz O, Driussi C, La Carrubba S, Di Bello V, Zito C, Carerj S, et al. Comparison of sequentially measured Aloka echo-tracking one-point pulse wave velocity with SphygmoCor carotid-femoral pulse wave velocity. *SAGE*

Open Medicine. enero de 2013;1:205031211350756.

204. Mihalcea DJ, Florescu M, Suran BMC, Enescu OA, Mincu RI, Magda S, et al. Comparison of pulse wave velocity assessed by three different techniques: Arteriograph, Complior, and Echo-tracking. *Heart Vessels*. abril de 2016;31(4):568-77.
205. Collette M, Palombo C, Morizzo C, Sbragi S, Kozakova M, Leftheriotis G. Carotid–Femoral Pulse Wave Velocity Assessed by Ultrasound: A Study with Echotracking Technology. *Ultrasound in Medicine & Biology*. junio de 2017;43(6):1187-94.
206. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Petersen C, et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *European Heart Journal*. 1 de abril de 2010;31(7):883-91.
207. Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, O'Donnell CJ, Wolf PA, D'Agostino RB. Carotid-Wall Intima–Media Thickness and Cardiovascular Events. *N Engl J Med*. 21 de julio de 2011;365(3):213-21.
208. Hoffmann U, Massaro JM, D'Agostino RB, Kathiresan S, Fox CS, O'Donnell CJ. Cardiovascular Event Prediction and Risk Reclassification by Coronary, Aortic, and Valvular Calcification in the Framingham Heart Study. *JAHA [Internet]*. 23 de febrero de 2016 [citado 13 de octubre de 2019];5(2). Disponible en:

209. Gómez-Marcos MA, González-Elena LJ, Recio-Rodríguez JI, Rodríguez-Sánchez E, Magallón-Botaya R, Muñoz-Moreno MF, et al. Cardiovascular risk assessment in hypertensive patients with tests recommended by the European Guidelines on Hypertension. *Eur J Prev Cardiol.* junio de 2012;19(3):515-22.
210. Jensen JS. Intra-individual variation of overnight urinary albumin excretion in clinically healthy middle-aged individuals. *Clinica Chimica Acta.* diciembre de 1995;243(1):95-9.
211. Cohen DL, Close CF, Viberti GC. The Variability of Overnight Urinary Albumin Excretion in Insulin-Dependent Diabetic and Normal Subjects. *Diabetic Medicine.* 10 de septiembre de 1987;4(5):437-40.
212. Wen W, Luo R, Tang X, Tang L, Huang HX, Wen X, et al. Age-related progression of arterial stiffness and its elevated positive association with blood pressure in healthy people. *Atherosclerosis.* enero de 2015;238(1):147-52.
213. Yasmin. Similarities and differences between augmentation index and pulse wave velocity in the assessment of arterial stiffness. *QJM.* 1 de octubre de

1999;92(10):595-600.

214. Franklin SS. Arterial Stiffness and Hypertension: A Two-Way Street? *Hypertension*. marzo de 2005;45(3):349-51.
215. Roman MJ, Okin PM, Kizer JR, Lee ET, Howard BV, Devereux RB. Relations of central and brachial blood pressure to left ventricular hypertrophy and geometry: the Strong Heart Study. *Journal of Hypertension*. febrero de 2010;28(2):384-8.
216. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Lee ET, Galloway JM, Ali T, et al. Central Pressure More Strongly Relates to Vascular Disease and Outcome Than Does Brachial Pressure: The Strong Heart Study. *Hypertension*. julio de 2007;50(1):197-203.
217. Palatini P, Casiglia, Gasowski J, Gluszek J, Jankowski, Narkiewicz, et al. Arterial stiffness, central hemodynamics, and cardiovascular risk in hypertension. *VHRM*. diciembre de 2011;725.
218. Pini R, Cavallini MC, Palmieri V, Marchionni N, Di Bari M, Devereux RB, et al. Central But Not Brachial Blood Pressure Predicts Cardiovascular Events in an Unselected Geriatric Population. *Journal of the American College of Cardiology*. junio de 2008;51(25):2432-9.
219. Flint AC, Conell C, Ren X, Banki NM, Chan SL, Rao VA, et al. Effect of Systolic and Diastolic Blood Pressure on

Cardiovascular Outcomes. *N Engl J Med*. 18 de julio de 2019;381(3):243-51.

220. London GM, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, Cuche JL. Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance, and wave reflection in end-stage renal disease. Comparative effects of ACE inhibition and calcium channel blockade. *Circulation*. diciembre de 1994;90(6):2786-96.
221. Dhakam Z, Mceniery C, Yasmin, Cockcroft J, Brown M, Wilkinson I. Atenolol and Eprosartan: Differential Effects on Central Blood Pressure and Aortic Pulse Wave Velocity. *American Journal of Hypertension*. febrero de 2006;19(2):214-9.
222. Jiang X-J, O'Rourke MF, Zhang Y-Q, He X-Y, Liu L-S. Superior effect of an angiotensin-converting enzyme inhibitor over a diuretic for reducing aortic systolic pressure: *Journal of Hypertension*. mayo de 2007;25(5):1095-9.
223. Shimizu M, Kario K. Review: Role of the augmentation index in hypertension. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. febrero de 2008;2(1):25-35.
224. McEniery CM, Yasmin null, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR, et al. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll*

Cardiol. 1 de noviembre de 2005;46(9):1753-60.

225. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, et al. Changes in Arterial Stiffness and Wave Reflection With Advancing Age in Healthy Men and Women: The Framingham Heart Study. *Hypertension*. junio de 2004;43(6):1239-45.
226. Fantin F, Mattocks A, Bulpitt CJ, Banya W, Rajkumar C. Is augmentation index a good measure of vascular stiffness in the elderly? *Age and Ageing*. 17 de noviembre de 2006;36(1):43-8.
227. Wojciechowska W, Staessen JA, Nawrot T, Cwynar M, Seidlerová J, Stolarz K, et al. Reference Values in White Europeans for the Arterial Pulse Wave Recorded by Means of the SphygmoCor Device. *Hypertens Res*. 2006;29(7):475-83.
228. Yannoutsos A, Ahouah M, Dreyfuss Tubiana C, Topouchian J, Safar ME, Blacher J. Aortic stiffness improves the prediction of both diagnosis and severity of coronary artery disease. *Hypertens Res*. febrero de 2018;41(2):118-25.
229. McIntyre NJ, Shardlow A, Fluck RJ, McIntyre CW, Taal MW. Determinants of change in arterial stiffness over 5 years in early chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 18 de septiembre de 2019;gfz170.

230. Korjian S, Daaboul Y, El-Ghoul B, Samad S, Salameh P, Dahdah G, et al. Change in Pulse Wave Velocity and Short-Term Development of Cardiovascular Events in the Hemodialysis Population. *J Clin Hypertens*. septiembre de 2016;18(9):857-63.
231. Nilsson PM, Olsen MH, Laurent S. *Early Vascular Aging (EVA): New Directions in Cardiovascular Protection*. Academic Press; 2015. 376 p.
232. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA*. 10 de enero de 2017;317(2):165.
233. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *The Lancet*. diciembre de 2002;360(9349):1903-13.