



**UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA  
FACULTAD DE MEDICINA  
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA  
HOSPITAL MILITAR “DR. CARLOS ARVELO”**

**ÍNDICE DE RIGIDEZ ARTERIAL AMBULATORIO Y PÉPTIDO  
NATRIURÉTICO CEREBRAL EN PACIENTES HIPERTENSOS ANTES Y  
DESPUÉS DEL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar por el título de Especialista en  
Medicina Interna

Camilo Ernesto Palencia Tejedor

Ruth Azuaje González

Tutor: José Ayala Hernández

Caracas 10 de diciembre 2015

---

José Ayala Hernández  
Tutor

---

Carlos Fernández  
Director del Curso de Medicina Interna

---

Cristina López Sánchez  
Coordinadora Docente del Curso

---

Carlos Oberto Machado  
Asesor Estadístico

---

Mariflor Vera  
Asesor Metodológico

## ÍNDICE DE CONTENIDO

<b>RESUMEN .....</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>3</b>
<b>MÉTODOS.....</b>	<b>14</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>19</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>22</b>
<b>REFERENCIAS.....</b>	<b>25</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>29</b>

## **Índice de Rigidez Arterial Ambulatorio y Péptido Natriurético Cerebral en pacientes hipertensos antes y después del tratamiento antihipertensivo**

**Ruth Azuaje González**, C.I. 13.309.586. Sexo: Femenino, E-mail: [ruthyazuaje@gmail.com](mailto:ruthyazuaje@gmail.com). Telf: 0416-7180329. Dirección: Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo”. Especialización en Medicina Interna;

**Camilo Ernesto Palencia Tejedor**, pasaporte Colombiano AJ-683523 Sexo: Masculino, E-mail: [kmopala@hotmail.com](mailto:kmopala@hotmail.com) Telf: 0426-3299626. Dirección: Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo”. Especialización en Medicina Interna;

Tutor: **José Rolando Ayala Hernández**, C.I. 13.317.947. Sexo: Masculino, E-mail: [Jrayalah77@gmail.com](mailto:Jrayalah77@gmail.com). Telf: 0412-6219893. Dirección: Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo”. Especialista en Medicina Interna.

### **RESUMEN**

**Objetivo:** Analizar los cambios del AASI y BNP en pacientes hipertensos antes y después del tratamiento antihipertensivo, que asisten a consulta Cardio-metabólica del Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo comprendido entre el período de enero y junio del 2015. **Método:** se realizó un ensayo clínico pareado, abierto, aleatorizado, donde los pacientes hipertensos de novo que cumplieron con los criterios de inclusión fueron asignados de forma aleatoria al grupo de trabajo. Se realizó seguimiento por tres meses posterior al inicio del tratamiento antihipertensivo. Se comparó la presión arterial media según el MAPA, AASI y BNP en el primer y tercer mes en el grupo para evaluar éxito en alcanzar el control, así como también, se analizó la frecuencia de complicaciones cardiovasculares y muerte durante el estudio. **Resultados:** se encontró diferencia significativa entre los valores de AASI y BNP antes y después de 3 meses de tratamiento antihipertensivo  $p = < 0,01$  con independencia del tratamiento antihipertensivo utilizado en el grupo de estudio. **Conclusión:** El AASI y BNP mostraron ser modificables con el tratamiento antihipertensivo, y que ésta modificación se relaciona positivamente con los cambios de algunos de los parámetros del MAPA, como la Carga, la Presión de Pulso y la Presión Arterial Sistólica.

**Palabras clave:** Enfermedad cardiovascular, Índice de rigidez arterial ambulatorio, Péptido Natriurético cerebral tipo B, Monitoreo Ambulatorio de Presión Arterial.

## **Ambulatory Arterial Stiffness Index and Brain Natriuretic Peptide in hypertensive patients before and after antihypertensive treatment**

### **SUMMARY**

**Objective:** to analyze the changes of AASI and BNP in hypertensive patients before and after antihypertensive treatment, attending Cardio-metabolic consultation Dr. Carlos Arvelo Military Hospital, the period between January and June 2015. **Method:** will conduct a paired trial, open clinical, randomized, where recent hypertensive patients meet the inclusion criteria will be randomly assigned to the working group. Monitoring will be conducted by three months after initiation of antihypertensive treatment. The mean blood pressures were compared according to ABPM, AASI and BNP from the first to the third month in the group to evaluate success in achieving control, and the frequency of cardiovascular complications and death during the study will also analyze. **Results:** significant difference was found between the values of ASI and BNP before and after 3 months of antihypertensive treatment  $p = <0,01$  regardless of antihypertensive treatment used in the study group. **Conclusion:** The AASI and BNP showed to be modified with antihypertensive treatment, and that this change is positively related to changes in some parameters of the ABP Monitoring, such as Charge, Pulse Pressure and Blood Pressure Systolic.

**Keywords:** cardiovascular disease, ambulatory arterial stiffness index, natriuretic peptide type B, Ambulatory Blood Pressure Monitoring.

## INTRODUCCIÓN

En el mundo actual las enfermedades cardiovasculares son responsables de aproximadamente 17 millones de muertes por año, casi un tercio del total de muertes en el mundo.<sup>(1)</sup> Entre éstas, las complicaciones de la hipertensión causan anualmente 9,4 millones de muertes, y se sabe que la hipertensión es la causa de por lo menos el 45% de las muertes por cardiopatías.<sup>(2)</sup>

En Venezuela la enfermedad cardiovascular representa la primera causa de muerte con el 21,36% según anuario de mortalidad del 2011, y las enfermedades cerebrovasculares con el 7,73%, ocupan el tercer lugar de todas las muertes.<sup>(3)</sup> Debido al alto porcentaje de personas que manifiestan esta patología, se han generado índices y marcadores de detección precoz, que permiten el inicio oportuno de una terapia que busca disminuir la morbimortalidad que de estas enfermedades se deriva. Actualmente se considera que la ocurrencia de eventos cardiovasculares mayores, suele ser el resultado de la exposición a largo plazo a los factores de riesgo, como la hipertensión y otras que a menudo son precedidas por el desarrollo de alteraciones funcionales y estructurales asintomáticas.<sup>(4)</sup>

Por otra parte, el envejecimiento humano se ha asociado con diversos cambios en la anatomía y el funcionamiento del sistema cardiovascular, esto podría explicarse por algunos procesos como la pérdida de fibras elásticas, la calcificación de la túnica media, la disminución de la producción de óxido nítrico y el aumento anormal en los depósitos de colágeno, entre otros, lo que explica que a medida que se endurece la pared arterial, se requiera más energía para mantener el gasto cardíaco y un mayor consumo de oxígeno miocárdico. Cabe destacar que, existe una relación independiente entre la rigidez arterial y la mortalidad.<sup>(5)</sup>

La rigidez de las grandes arterias predice entonces los eventos cardiovasculares adversos. Hasta ahora las mediciones de la rigidez arterial requieren el uso de equipo ultrasonido complejo o tonometría de aplanación a nivel de las arterias periféricas, con los sujetos en posición de decúbito supino o sentado. El enfoque QKD fue el primer intento para estimar la distensibilidad arterial en condiciones ambulatorias y consistía en medir el intervalo de tiempo entre la onda Q en el ECG y la desaparición de los sonidos de Korotkoff en la arteria braquial durante el desinflado del manguito.<sup>(6)</sup>

El índice ambulatorio de rigidez arterial (AASI), por sus siglas en inglés, derivado de la relación dinámica entre la presión arterial sistólica (PAS) y presión arterial diastólica (PAD) durante las 24 horas, siendo igual a uno menos la pendiente de regresión de la presión arterial diastólica sobre la presión arterial sistólica, (Figura 1) es una medida de fácil obtención que tiene buena correlación con la velocidad de onda del pulso (VOP), considerado éste último el método estándar para la medición de la misma. Un valor elevado del AASI se ha asociado significativamente con daño a órganos blanco, tales como aumento de la microalbuminuria, disminución del clearance de creatinina, ictus, anormalidades en el grosor de la íntima media carotídea e hipertrofia ventricular izquierda.<sup>(7)</sup>

En tal sentido resulta atractivo determinar a través del monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA) un método no invasivo y con una buena relación costo-efectividad, la relación del AASI como predictor de riesgo de enfermedad cardiovascular y su asociación con biomarcadores de lesión endotelial como el Péptido Natriurético Cerebral (BNP) el cual se ha descrito en asociación con riesgo cardiovascular y muerte.<sup>(8, 9)</sup>

### **Planteamiento y Delimitación del Problema**

La enfermedad cardiovascular continúa siendo una de las principales causas de morbimortalidad en el mundo.<sup>(10)</sup> Se considera como sustrato el proceso continuo y progresivo de la aterosclerosis, que comienza con la alteración a nivel de la función endotelial protectora que en el transcurso del tiempo genera remodelado microestructural, y formación en último término de placas de ateromas.<sup>(11)</sup> Actualmente es factible retrasar la progresión de las enfermedades cardiovasculares a través del uso de agentes farmacológicos y modificaciones en el estilo de vida, por tal razón para realizar la intervención apropiada y precoz sobre los individuos afectados, es necesario identificar y caracterizar la presencia de enfermedad arterial.<sup>(4)</sup>

La rigidez arterial se reconoce como un factor de riesgo cardiovascular y pronóstico que representa un índice mayor de daño tisular,<sup>(7)</sup> donde el envejecimiento produce alteraciones de la composición y distribución de la elastina y el colágeno arterial, las cuales explican la rigidez o menor distensibilidad del sistema arterial y el incremento en la resistencia vascular periférica.<sup>(12)</sup> Produciéndose entonces un aumento del grosor de la íntima y la media de las grandes arterias, con pérdida de las fibras elásticas, como consecuencia la menor elasticidad de

los vasos sanguíneos aumenta la PAS y reduce la PAD, de esta manera la rigidez arterial puede aumentar en forma pasiva cada vez que se eleva la presión arterial, pues a mayor distensión se reclutan más capas profundas de colágeno, que son más rígidas, pero también puede hacerlo por los cambios estructurales inducidos por la edad, los que favorecen un fenómeno activo de mayor rigidez.<sup>(13)</sup>

En los últimos años, varios dispositivos se han desarrollado para la evaluación y medida de la rigidez arterial, en la cual se toman varios parámetros tales como la distensibilidad de la sección transversal arterial, velocidad de onda de pulso (VOP), el análisis de los contornos de la onda de pulso (principalmente índice de aumento y reflexión ondas), las mediciones de módulo elástico, relaciones tensión-deformación arterial, entre otros.<sup>(4)</sup>

El índice QKD (que corresponde al tiempo entre el inicio del complejo QRS [Q] del ECG y de los sonidos de Korotkoff [K] que se escucha sobre la arteria braquial durante la medición de la presión arterial) se basa en el mismo principio que la VOP y fue la primera aproximación para estimar la rigidez arterial mediante las mediciones de presión arterial ambulatoria de 24 horas.<sup>(14)</sup> Estudios recientes proponen una nueva forma de calcular el índice de rigidez arterial que se define como  $1 -$  la pendiente de la regresión de la PAD sobre la PAS derivado del MAPA y su relación con el valor predictivo sobre de la mortalidad cardiovascular.<sup>(15)</sup>

En vista del incremento gradual del riesgo cardiovascular y la necesidad de caracterizar e identificar de forma temprana índices que permitan generar medidas de intervención para disminuir la mortalidad cardiovascular, se plantea de esta manera que al mejorar la rigidez arterial en los pacientes hipertensos debería mejorar los niveles de los biomarcadores de lesión endotelial y con esto disminuir la tasa de complicaciones cardiovasculares y muerte.

Para corroborar esta afirmación se propone un ensayo clínico pareado, abierto, aleatorizado para comparar los cambios del AASI y BNP en pacientes hipertensos antes y después del tratamiento antihipertensivo, que asisten a consulta Cardio-metabólica del Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo”.

## **Justificación e Importancia**

Considerando que el AASI es un método sencillo no invasivo y económico de demostrar una medida fiable de enfermedad cardiovascular en pacientes hipertensos, se considera que su tratamiento como factor de riesgo podría representar un beneficio incalculable para mejorar el control cardiovascular de dichos pacientes, disminuyendo de esta manera la frecuencia de hospitalizaciones, complicaciones, así como la disminución de gastos en el sistema de salud y de las secuelas en los pacientes con enfermedad cardiovascular.

En vista de la escasez de estudios previos en dicha área con el uso del AASI en Venezuela, se busca demostrar con la presente investigación que la mejoría de los valores del AASI a través de intervención farmacológica se asocia a una disminución de biomarcadores de lesión endotelial, que para este estudio hemos considerado el BNP debido a su utilidad como predictor de enfermedad cardiovascular y muerte.<sup>(8, 9)</sup> Datos que permitan tener una medida fácil de un factor de riesgo cardiovascular que de detectarse precozmente y tratarse adecuadamente podría disminuir las consecuencias nefastas, tanto para los pacientes como para el sistema de salud en general.

## **Antecedentes**

En el pasado la rigidez arterial, el aumento de la PAS y la presión de pulso (PP) se han considerado parte del envejecimiento normal, y no se propuso tratamiento para estas alteraciones. Hoy en día la fisiopatología, las bases estructurales y determinantes de la rigidez arterial se han estudiado ampliamente<sup>(16)</sup> y se sabe que la rigidez arterial es una situación común, que puede ser predictor independiente de la mortalidad total y cardiovascular, la morbimortalidad coronaria y accidente cerebrovascular fatal en pacientes con hipertensión esencial, diabetes mellitus, o inicio de la insuficiencia renal y en la población general.<sup>(17)</sup> Por tanto, es importante identificar a los sujetos que se encuentran en mayor riesgo de desarrollar la rigidez arterial con el envejecimiento y determinar los factores ambientales y genéticos que pueden acelerar el endurecimiento arterial.<sup>(14)</sup>

Li et al, (2006) en un estudio descriptivo, transversal con 514 pacientes, proponen el AASI como una medida que refleja la rigidez arterial, definida como uno menos la pendiente de la regresión de PAD sobre la PAS, que se puede determinar a partir de registros de presión arterial

ambulatoria de 24 horas. Establecen que éste se correlaciona estrechamente con la VOP  $r = 0,51$  ( $P = 0,0001$ ), con el índice de rigidez central  $r = 0,48$  ( $P = 0,0001$ ) y periférico  $r = 0,50$  ( $P = 0,0001$ ), concluyendo que el nuevo índice de la rigidez arterial, se puede medir fácilmente en condiciones ambulatorias por medio de dispositivos regulares para el seguimiento ambulatorio de la presión arterial, y este fue un mejor predictor de los accidentes cerebrovasculares fatales, mientras que la PP fue un mejor predictor de eventos cardíacos.<sup>(18)</sup>

Los estudio de Dolan et al en 2005 y 2011 demostraron en un seguimiento de 5,3 años a 11291 pacientes hipertensos, que el AASI y PP se correlacionó con la mortalidad cardiovascular. El AASI fue un mejor predictor de los accidentes cerebrovasculares fatales OR (1,21 versus 1,04;  $P=0,02$  versus 0,66), mientras que la PP fue un mejor predictor de eventos cardíacos OR (1,03 vs 1,21;  $P=0,63$  vs 0,002). Tanto AASI y PP fueron capaces de predecir la mortalidad cardiovascular en pacientes hipertensos, mientras que AASI parece ser un mejor predictor que el PP en sujetos normotensos.<sup>(19)</sup>

Kikuya et al, (2007) investigó en 1542 sujetos de edad mediana y avanzada, reclutados de una población japonesa, durante un seguimiento de 13,3 años, que el AASI como una medida de la relación dinámica entre PAD y PAS durante todo el día, predijo la mortalidad cardiovascular y por accidente cerebrovascular, más allá que el MAPA de 24 horas. ( $\leq 0,39$  OR 1,40 ( $P=0,04$ ),  $0,39 - 0,45$  OR 0,82 ( $P=0,25$ ),  $0,45 - 0,51$  OR 0,64 ( $P=0,01$ ), y  $\geq 0,51$  OR 1,35 ( $P=0,03$ )). El AASI entonces siguió siendo en este estudio un predictor significativo de la mortalidad cardiovascular y accidente cerebrovascular incluso en modelos completamente ajustados, que también incorporan PP 24 horas.<sup>(20)</sup>

Leoncini et al (2006), en un estudio retrospectivo de 188 pacientes, proporciona la primera evaluación sistemática de la relación entre AASI y daño a órgano blanco (TOD) por sus siglas en inglés, en un grupo de pacientes no tratados con hipertensión primaria, la relación entre los diferentes componentes de las 24 horas de la PA, TOD y AASI encontrando la presencia de micro albuminuria (AASI  $< 0,5$  vs  $> 0,5$   $P=0,0019$ ), e incremento de la íntima media (AASI  $< 0,5$  vs  $> 0,5$   $P=0,0159$ ). Es interesante este estudio porque proporciona la primera evidencia de que el AASI se asocia con signos de TOD subclínica en pacientes con hipertensión primaria y que mantiene su función independientemente de los factores de riesgo cardiovascular clásicos.

(7)

Aznaouridis et al, (2012) exploraron el valor predictivo del AASI para futuros eventos cardiovasculares, enfermedad cerebrovascular (ECV) y mortalidad por cualquier causa. Se incluyó en el Meta-análisis 7 estudios longitudinales que evaluaron a 20 505 sujetos, durante un seguimiento medio de 7,8 años, y se concluyó que el AASI es un marcador biológico derivado de la presión arterial ambulatoria que predice eventos cardiovasculares RR 1,51 (IC 95%, 1,18-1,93;  $P = 0,001$ ; 5 estudios), cerebrales RR 2,01 (IC del 95%, 1., - 2,52;  $P < 0,001$ ; 4 y mortalidad por cualquier causa 1,25 (95% CI, 1,10 a 1,41;  $P = 0,001$ ; 4 estudios), con gran utilidad para fines de estratificación del riesgo. <sup>(21)</sup>

Jouni et al, (2010) en un estudio descriptivo, prospectivo con 700 pacientes, en un seguimiento de 2 años, estudiaron los valores en suero del pro-BNP en pacientes con enfermedad arterial. Demostrando que los niveles de pro-BNP en suero fueron significativamente mayores en los pacientes con calcificaciones arteriales mediales y en pacientes con arterias poco compresibles, que en los controles sin historia de enfermedad arterial. Casi el 60% de los pacientes con arterias poco compresibles en el estudio, tenían niveles séricos de pro-BNP superiores a los niveles recomendados por el fabricante para descartar insuficiencia cardíaca. <sup>(8)</sup>

Wang et al, (2006) evaluaron la utilidad de 10 biomarcadores como predictores de enfermedad cardiovascular y muerte, en un seguimiento de 3 209 personas durante 10 años. Encontraron que los biomarcadores con mayor probabilidad para predecir la muerte fueron los niveles sanguíneos de BNP (OR 1,40 por cada aumento de 1 DS), proteína C-reactiva [PCR] (OR 1,39), homocisteína (OR 1,20), Renina (OR 1,17), y albuminuria y niveles de creatinina (OR 1,22). <sup>(9)</sup>

Shroff et al, (2009) en un estudio descriptivo, con un seguimiento de 11 años, estudió la relación entre el índice de rigidez de la arteria carótida medido por doppler y los biomarcadores cardiovasculares BNP y PCR de alta sensibilidad, en 55 sujetos, encontrando una fuerte correlación entre el índice de rigidez carotídea y la edad ( $r=0,56$   $P=0,0001$ ), BNP ( $r=0,45$   $P=0,004$ ) y hs-CRP ( $r=0,26$   $P=0,06$ ), respectivamente, hallazgos sugieren que existe una relación entre las presiones intracardíacas (medidas por BNP), inflamación vascular (medido por hs-CRP) y la rigidez vascular, concluyendo entonces que estos biomarcadores cardiovasculares están por lo tanto asociadas a los parámetros funcionales del árbol vascular, y son útiles en la predicción del riesgo cardiovascular precoz. <sup>(22)</sup>

## Marco Teórico

La rigidez arterial se define como la reducción en la distensibilidad del árbol arterial y depende de básicamente de tres factores; la distensibilidad, el espesor de la pared y el diámetro de la luz, difiriendo notablemente entre sí por su estructura y función.<sup>(4)</sup> En la aorta el elemento predominante es la elastina y su función principal es la compliance y la conducción de la sangre desde el corazón a los tejidos, en las arterias medianas el músculo liso predomina sobre las demás estructuras y su función es básicamente conductora, respecto a las arteriolas, la estructura dominante es también el músculo, pero su función esencial es la resistencia que se opone a la oleada sanguínea, y en los capilares un predominio estructural del endotelio, es donde se ejercen las funciones de intercambio de oxígeno y nutrientes.<sup>(12)</sup>

La edad, los cambios ambientales, así como la asociación a factores de riesgo cardiovascular (FRCV) tradicionales y algunos factores genéticos como determinadas variantes polimórficas de la fibrilina-1, de los receptores tipo I de la angiotensina II y del receptor de la endotelina<sup>(14)</sup>, serán responsables de cambios estructurales y funcionales de la pared arterial<sup>(15)</sup>. Los mecanismos de degeneración y rotura de fibras elásticas con su reemplazamiento por colágeno, la hipertrofia de la íntima, la necrosis del músculo liso medial y fenómenos de fibrosis e inflamación, darán lugar a un proceso de adaptación mural a través del cual determinadas propiedades físicas como la distensibilidad, la compliance y la capacitancia sufrirán un proceso regresivo que generará una disminución de la elasticidad arterial y por lo tanto, un aumento de su rigidez, influenciando el curso de la enfermedad cardiovascular.<sup>(23)</sup>

La Teoría Windkessel, trata a la circulación como un depósito central elástico (las grandes arterias), en la que el corazón bombea y donde la sangre circula por los tejidos a través de arterias periféricas relativamente no elásticas. La elasticidad de las arterias grandes proximales es el resultado de la mayor proporción de elastina en relación al colágeno en sus paredes, que disminuye progresivamente hacia la periferia. El aumento de la rigidez arterial que se produce con la edad es en gran parte el resultado de la degeneración progresiva de la fibra elástica.<sup>(23)</sup>

El estándar de oro para su medición es VOP carotideo femoral; se trata de un método para la determinación de la rigidez arterial simple, no invasivo y reproducible, que en estudios epidemiológicos ha demostrado su valor predictivo en relación a la aparición de episodios

cardiovasculares. <sup>(13)</sup> Así, la relación entre rigidez aórtica y episodios cardiovasculares es continua y se ha establecido un umbral de 12 m/s como una estimación conservadora de alteraciones significativas de la función aórtica, en concreto en hipertensos en edades medias de la vida.

El AASI se ha propuesto recientemente como un índice de rigidez arterial calculado como uno, menos la pendiente de la regresión lineal entre las mediciones ambulatorias durante 24 horas de PAD y PAS. <sup>(18)</sup>

La fisiopatología del AASI se explica porque se asume que un aumento dinámico de la presión provoca un aumento proporcionalmente mayor de la PAS que de la PAD. Por este motivo, la regresión entre los valores de PAD y PAS durante el día tiende a una recta de pendiente menor que uno. <sup>(18)</sup> La curva presión-diámetro (p-d) arterial es no lineal y tiene forma exponencial por lo tanto un aumento en la PAD produce un mayor incremento de la PAS. De esta manera la regresión entre PAD y PAS confirmaría una pendiente menor. Cuanto mayor sea la rigidez arterial, más pronunciada es la no-linealidad p-d, más aumenta la PAS en proporción a la PAD y menor será la pendiente de la regresión PAD-PAS y mayor el AASI.

Se han identificado un grupo de sustancias peptídicas de estructura similar con acciones biológicas ya establecidas llamadas Péptidos Natriuréticos, de los cuales se han identificado 4 tipos: el Péptido Natriurético Auricular (ANP) y Cerebral (BNP) son de origen cardíaco, el Péptido tipo C (CNP) es de origen endotelial y el Péptido tipo D aislado en serpientes. De estos el BNP es uno de los más estudiados, se compone de 32 aminoácidos estructuralmente similar al ANP. Su estructura molecular es circular, constituida por 17 aminoácidos similar a todos los péptidos natriuréticos tiene una vida media de (22 min), lo que puede ser explicado por su menor afinidad por los receptores y a la endopeptidasa neutra. Es sintetizado como una prohormona, pro-BNP (108 aminoácidos), el cual es descompuesto por una enzima llamada Furina, en las moléculas activa BNP e inactiva (NT-proBNP), por lo tanto el pro-BNP, el BNP y NT-proBNP están presentes en el miocardio y el plasma. (Figura 2). La vida media del NT-proBNP es de 70 min. Por lo que se han usado tradicionalmente como marcador de descompensación de insuficiencia cardíaca y más recientemente como predictor de enfermedad cardiovascular y muerte. <sup>(8, 9, 24)</sup> (Figura 3)

## **Objetivo General**

Analizar los cambios del AASI y BNP en pacientes hipertensos antes y después del tratamiento antihipertensivo.

## **Objetivo específico**

1. Analizar el AASI y BNP como parámetros de seguimiento y control de hipertensión arterial en el grupo de estudio.
2. Evaluar los cambios entre el AASI y los niveles sanguíneos de BNP de los pacientes al finalizar el estudio.
3. Establecer el diagnóstico de hipertensión arterial y valor de AASI mediante el MAPA para cada paciente del estudio.
4. Evaluar las características demográficas, y de los pacientes que ingresan al grupo de investigación.
5. Establecer las diferencias entre la frecuencia de aparición de complicaciones y mortalidad en el grupo de estudio.
6. Correlacionar el AASI y BNP en los pacientes al finalizar el estudio.

## **Hipótesis**

Ya es conocida, la morbimortalidad elevada que acompaña a las enfermedades cardiovasculares y los esfuerzos que se han dedicado a la búsqueda de marcadores precoces de riesgo para la atención oportuna de estas patologías, a fin de ayudar a evitar los altos costos de atención así como la propia incapacidad de los pacientes que la padecen, en este sentido el AASI permite conocer de forma fácil, económica y no invasiva, el estado de rigidez arterial de los pacientes que padecen estas enfermedades; por otra parte es conocido que los niveles séricos de BNP se elevan no sólo en descompensación de cardiopatías sino como consecuencia del daño endotelial, el estrés miocárdico y en el aumento de rigidez arterial, que en estudios recientes se viene

utilizando como marcador de riesgo y seguimiento de las enfermedades cardiovasculares. En este sentido se afirma que al analizar la relación existente entre el AASI y los niveles de BNP en pacientes hipertensos que se intervienen farmacológicamente, que es el objetivo principal de este trabajo, se puede evidenciar una disminución progresiva de la rigidez arterial medido por AASI y como consecuencia, disminución del estrés miocárdico expresado en disminución de los niveles séricos de BNP que se expresaría en disminución de la morbimortalidad por causa cardiovascular y ayudaría a tomar decisiones sobre modificaciones y dosificación de tratamiento, así como marcador de control y seguimiento cardiovascular.

### **Aspectos Éticos**

Teniendo en cuenta que la enfermedad cardiovascular está relacionada con una alta morbimortalidad en el mundo, y la necesidad de caracterización de los riesgos de la misma, con miras a la detección precoz y la posibilidad de intervención farmacológicas y cambios en el estilo de vida, que permitan disminuir a futuro las estadísticas de la enfermedad, es necesario realizar en la práctica clínica, métodos sencillos de los cuales se pueda derivar información en la estratificación de riesgos.

En tal sentido, se realizó un estudio tipo ensayo clínico pareado, abierto, aleatorizado, el cual está apegado a la Declaración de Helsinki 2010 y a las guías de buenas prácticas médicas venezolana. Dirigido a la población comprendida entre 18 y 80 años, diagnosticados hipertensos de novo, en quienes se inició tratamiento antihipertensivo hasta llegar al control de la presión arterial. Todos los pacientes fueron previamente informados del procedimiento, como parte de los criterios éticos establecidos en la institución para todo estudio de investigación. Esta información se espera sea aceptada en términos de estado consiente, voluntario, con posterior autorización a través de la firma del consentimiento informado (Anexo 1) por los pacientes o personas responsables, según se considere. Se sometió a MAPA de 24 horas, así como también, medida de niveles de BNP sanguíneos obtenidos a través de la punción de una vena periférica con previa técnica aséptica donde se obtuvieron 4 ml de sangre para su procesamiento, y en los casos necesarios indicando medidas farmacológicas adecuadas y oportunas de acuerdo a la información obtenida de estos registros, generando posteriormente el AASI y su relación con el riesgo de enfermedad cardiovascular, considerando el grupo como autocontrol. Se aplicó un

protocolo de evaluación de riesgos para la detección y corrección de la hipotensión, la cual es la complicación más frecuente y esperada en el tratamiento antihipertensivo en los pacientes hipertensos que se tratan ambulatoriamente. (Anexo 3)

Los pacientes tenían la opción de retirarse del estudio en cualquier momento sin explicación, si la intervención pusiere en riesgo el tratamiento y/o la salud del paciente, la participación del mismo en el estudio se dio por terminada. Una vez terminado el período de intervención se explicó a cada paciente y familiares las opciones de tratamiento disponibles para el control de presión arterial y quedó a disposición de ellos el tratamiento a continuar.

## MÉTODOS

### Tipo de Estudio

Se realizó un ensayo clínico pareado, abierto, aleatorizado.

### Población y Muestra

La muestra se calculó con la siguiente fórmula  $n = \left[ \frac{(z_{\alpha} - z_{\beta})\sigma}{\mu_1 - \mu_0} \right]^2$  donde la variabilidad del AASI en 17% fue tomada del estudio de Kikuya M, (2007) y la diferencia significativa se establecerá como el 11.5% con un porcentaje de pérdidas del 5% y estuvo comprendida por 52 pacientes hipertensos mayores de 18 años que ingresaron a la consulta Cardio-Metabólica del Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo comprendido entre el período de enero a junio del 2015 en la ciudad de Caracas- Venezuela; se tomó una muestra probabilística mediante el azar simple usando como sustrato aquellos pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión para el estudio y firmaron el consentimiento informado (ver Anexo 1), calculando el poder estadístico con un alfa  $< 0,05$ , con un intervalo de confianza del 95% y un error beta de 0,1 para un poder de 0,9. <sup>(20)</sup>

### Criterios de Inclusión:

1. Pacientes hipertensos de novo que acuden a la consulta Cardio- metabólica del Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo.
2. Edad entre 18 y 80 años.

### Criterios de exclusión

1. Tratamiento antihipertensivo previo.
2. Diagnóstico de cardiopatía descompensada
3. Embarazo.
4. Enfermedad psiquiátrica.
5. Pacientes que tengan limitaciones físicas para su seguimiento, o en los que no se pueda administrar la medicación de forma regular.

## **Procedimientos**

### **Fase 1 – Selección de la muestra**

Los pacientes hipertensos de novo, que acudieron a la consulta Cardio-Metabólica del Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo” en el Departamento de Medicina Interna fueron sometidos a muestreo probabilístico a través del azar simple con una tabla de números aleatorios, donde se seleccionó una muestra estadística para lograr significancia estadística de  $\alpha < 0,05$  intervalo de confianza del 95% y un error beta de 0,1 para un poder de 0,9.

### **Fase 2 – Realización de pruebas basales.**

Una vez seleccionada la muestra se procedió a:

1. Evaluación de antecedentes, parámetros demográficos y antropomórficos de los pacientes que ingresaron al estudio.
2. Se estableció diagnóstico y tratamiento para hipertensión arterial mediante la toma de presión arterial con el paciente sentado y quieto durante, al menos 5 minutos, con los pies en el suelo, y el brazo a la altura del corazón, con un brazaletes que sobrepasaba al menos el 80 % del brazo, con PA Mayor de 140/90 mmHg, en dos o más tomas durante dos o más visitas en consulta, como sugiere el Séptimo Comité de Hipertensión Arterial.<sup>(25)</sup> utilizándose posteriormente el MAPA. Equipo Welch Allyn ABPM 6100. Utilizando el software facilitado por el fabricante, se colocó en el brazo no dominante del paciente durante 24 horas con registro de presión arterial cada 20 minutos durante el día (6:00 am – 22:00 pm) y cada 30 minutos durante la noche (22:00 pm - 6:00 am).
3. Se calculó el AASI mediante las mediciones de PAS y PAD del MAPA, mediante la fórmula 1- coeficiente de determinación de la PAS y PAD.
4. Se realizó prueba basal de BNP tomado a través de una muestra de sangre de 4 cc aproximadamente obtenida por punción de vena periférica con previa asepsia y antisepsia, transportado en tubo tapa lila con EDTA, los pacientes con al menos cuatro horas de ayuno para evitar una posible lipemia, dicha muestra fue transportada en frío (2 - 8 °C); hasta su procesamiento dentro de la primera hora por el equipo automatizado Architect I1000 de Abbott Diagnostic, que emplea la técnica de Quimioluminiscencia.

5. Se educó a los pacientes sobre la importancia del uso del tratamiento antihipertensivo como forma de control de la enfermedad y la importancia de su seguimiento en el tiempo.

### **Fase 3 – Seguimiento de la muestra**

1. Mediante un seguimiento de tres meses tras la intervención, los pacientes fueron evaluados como autocontrol tiempo en el cual se realizaron las mismas pruebas iniciales.

### **Fase 4 – Intervención**

1. Se inició tratamiento antihipertensivo a todos los pacientes que ingresaron al estudio para lograr control, un promedio de presión arterial según MAPA menor de 135/85 mmHg como se ha establecido en la Norma Venezolana de MAPA. <sup>(26)</sup>
2. **Protocolo de Hipotensión:**

Mediante la evaluación de riesgos para reducir las amenazas, evitando impacto negativo sobre la salud se diseñó un protocolo de educación a familiares y un protocolo de hipotensión como medida de seguridad (Anexo 3).

  - a) Hipotensión definida como presión arterial sistólica menor de 90 mmHg; se registró el evento, se omitió dosis siguiente de antihipertensivo y luego se reinició con la mitad de la dosis recomendada en el horario correspondiente a la dosis siguiente a la dosis omitida.
  - b) Después de la corrección de un episodio de hipotensión, todo paciente continuó en el grupo de estudio con una reducción del 50% de la dosis diaria de medicamento y fue considerado para el análisis estadístico.
  - c) Se indicó a los pacientes del grupo de estudio el auto monitoreo de presión arterial ambulatoria (AMPA) para establecer y aplicar la corrección requerida si así fuera necesario, para mantener la presión arterial menor de 140/90 mmHg y mayor de 90/60 mmHg.

### **Punto de culminación primario**

1. Se fijó como meta lograr el control de presión arterial con el promedio menor de 135/85 mmHg medido por MAPA de 24 horas, como se ha establecido en la Norma Venezolana de MAPA, <sup>(26)</sup> y posteriormente se evaluó:
  - a. La comparación de presiones arteriales medias según el MAPA desde el primer al tercer mes en el grupo y evaluó el porcentaje de pacientes que alcanzaron la meta de control.
  - b. Los cambios del AASI y BNP en el grupo antes y después de la intervención farmacológica para evaluar el porcentaje de pacientes que alcanzaron una reducción significativa.
  - c. Comparación de la presión arterial según el MAPA, AASI y BNP en el grupo, para evaluar éxito en el control.

### **Puntos de culminación secundarios**

1. Frecuencias de hipotensión arterial durante el tratamiento ocurrida en el grupo de estudio.
2. Ajuste de la dosis de medicamentos antihipertensivos
3. Complicaciones cardiovasculares que ameriten ingreso a hospitalización.
4. Muerte.

### **Fase 5 – Registro de datos**

El registro de datos se realizó por los autores, en un formato diseñado para tal fin (Anexo 2).

### **Análisis estadístico**

Para el análisis de los resultados se utilizaron pruebas no paramétricas e inferenciales con un intervalo de confianza del 95%, un alfa de 0,05 un error beta de 0,1 para un poder de 0,9 se tabuló la data utilizando Microsoft<sup>®</sup> Excel<sup>™</sup> 2013 y posteriormente se analizó con el software estadístico SPSS<sup>®</sup>.

El punto primario del estudio se midió por medio de la prueba *t* pareada, que comparó los valores de presión arterial a los 3 meses de inicio del tratamiento, el AASI, los niveles de BNP vs sus valores iniciales comparando la diferencia de la media de éstos. Se utilizó también la correlación de Pearson (*r*) con valores de correlación (nula 0, positiva muy baja 0,01 a 0,19 positiva baja 0,2 a 0,39 moderada 0,4 a 0,69 positiva alta 0,7 a 0,89 positiva muy alta 0,9 a 0,99 positiva grande y perfecta 1), para analizar la relación existente entre los promedios finales de la presión arterial, el AASI y BNP. La frecuencia de los pacientes que presentaron complicaciones cardiovasculares, muerte y reajuste de tratamiento durante el seguimiento del estudio, se evaluó con la prueba Chi cuadrado, así también, se comparó los pacientes controlados vs no controlados con esta misma prueba; en caso de encontrar más del 20% de las frecuencias esperadas menores de 5 o una *n* menor de 30, se utilizó la prueba exacta de Fisher.

## RESULTADOS

Con un total de 453 pacientes que asistieron a la consulta Cardio-Metabólica del departamento de Medicina Interna del Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo” en el período comprendido enero a junio del 2015 en la ciudad de Caracas- Venezuela, se excluyeron 165 pacientes por tratarse de enfermedad diferente a Hipertensión Arterial, 136 pacientes ya tenían diagnóstico previo de Hipertensión Arterial, de los 152 pacientes restantes 10 no cumplieron con los criterios de inclusión, quedando 90 pacientes a quienes se les realizó un muestreo probabilístico a través del azar simple con una tabla de números aleatorios, seleccionándose una muestra para lograr significancia estadística de  $\alpha < 0,05$  intervalo de confianza del 95% y un error beta de 0,1 para un poder de 0,9 el cálculo fue de 52 pacientes, de los cuales se excluyó una paciente por quedar embarazada durante el seguimiento, seis pacientes no acudieron a control, y cuatro tuvieron registros incompletos, quedando finalmente una muestra de 41 pacientes incluidos en el estudio. (Figura 3). Se realizó la descripción de las características clínicas y antropométricas de los pacientes incluidos en el estudio. (Tabla 1)

Encontrando una edad promedio de 46,6 (DE  $\pm$  12,1) , con distribución por género masculino de 20 (48,8%) y femenino de 21 (51,2%), ninguno de los pacientes con enfermedad cardiovascular conocida ni otro antecedente personal, antecedente tabáquico fue el 14,6% de los pacientes, con un promedio de 13,1 paquete/año, el AASI promedio fue de 0,46 (DE  $\pm$  0,2), con predominio del Patrón Non Dipper con el 75,6 %, con PAS y PAD promedio de 147, 4 mmHg (DE  $\pm$  12) y 80,3 mmHg (DE  $\pm$  11) respectivamente , con variabilidad media de 14,8 DE (DE  $\pm$  3,5), Carga media de 44 % (DE  $\pm$  29,6), Presión de Pulso media de 54,6 mmHg (DE  $\pm$  8,9), BNP, promedio de 20,9 pg/ml (DE  $\pm$  14,6), peso promedio de 82,9 k (DE  $\pm$  18), talla promedio de los pacientes fue 1,6 m (DE  $\pm$  0,1) con índice de masa corporal (IMC) promedio de 29,7 kg/m<sup>2</sup> (DE  $\pm$  6,1)

Al comparar los parámetros de evaluación antes y después del tratamiento antihipertensivo (Tabla 2.) en el grupo de estudio se encontró una reducción significativa del AASI (IC 95% 0,1:0,17) diferencia media de (0,13)  $p < 0,001$  el BNP (IC 95% 15,0:21,1) diferencia media de (9,4.13)  $p = < 0,001$ ; PAS (IC 95% 15,0:21,1) diferencia media de (18,1)  $p = < 0,001$  PAD (IC 95% 10,1:2,7) diferencia media de (5,7)  $p = 0,011$ , Carga (IC 95% 14,1:28,0) diferencia media de (21,1)  $p = < 0,001$ , PP (IC 95% 6,8:10,2) diferencia media de (8,5)  $p = < 0,001$ ; no

se encontró diferencia significativa en la variabilidad antes y después del tratamiento antihipertensivo (IC 95% -3,3:6,2) diferencia media de (1,5)  $p= 0,529$ .

Cuando se comparó los parámetros del MAPA y el AASI (Tabla 3) se encontró correlación significativa con el BNP  $r= 0,40$  ( $p < 0,01$ ), con la edad  $r= 0,51$  ( $p < 0,01$ ), con la PAS  $r= 0,40$  ( $p < 0,01$ ), con la Carga  $r= 0,35$  ( $p= 0,02$ ) y con la PP  $r= 0,54$  ( $p < 0,01$ ), no hubo correlación significativa con la PAD  $r= -0,05$  ( $p = 0,76$ ), ni con la Variabilidad  $r= 0,13$  ( $p= 0,41$ ), al observar la correlación que hubo entre el BNP y los parámetros del MAPA, se encontró correlación significativa con la Edad  $r= 0,36$  ( $p= 0,02$ ), con la Variabilidad  $r= 0,34$  ( $p = 0,03$ ), con la PP  $r= 0,45$  ( $p < 0,01$ ), no se encontró correlación significativa con PAS  $r= 0,20$  ( $p= 0,20$ ), con la PAD  $r= -0,25$  ( $p = 0,15$ ) y con la Carga  $r= 0,34$  ( $p= 0,03$ ).

Al correlacionar la disminución de los parámetros del MAPA, AASI y BNP (Tabla 4) se encontró que hubo correlación significativa con la disminución del AASI/BNP  $r= 0,44$  ( $p < 0,01$ ), Carga/PAS  $r= 0,67$  ( $p < 0,01$ ), la PP/PAS  $r= 0,49$  ( $p < 0,01$ ).

El tratamiento antihipertensivo (Tabla 5) más frecuentemente utilizado en el grupo de estudio fue la combinación de Antagonista de los Receptores de Angiotensina 2 (ARA2) y Calcio Antagonistas (CA) con el 34,1% seguido de ARA2 con el 24,4%, en 3<sup>er</sup> lugar, Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) con el 19,5%, en 4<sup>o</sup> lugar la combinación de ARA2 + Beta Bloqueantes (BB) + Diurético Tiazídico tipo Hidroclorotiazida (HCT) con el 12,2 %, en 5<sup>o</sup> lugar la combinación de HCT con ARA2 con el 4,9% y con menos frecuencia de uso entre el grupo de pacientes con el 2,4% para BB + ARA2 y BB + ARA2 + HCT respectivamente.

Al considerar los eventos adversos medicamentosos y complicaciones cardiovasculares (Tabla 6) más frecuentes del grupo de estudio se encontró que al 29,2% de los pacientes se le reajustó tratamiento antihipertensivo hasta llegar a metas, la hipotensión se presentó en 9,7% de los pacientes, la hipersensibilidad en todos los casos presentes en el estudio se relacionó con el uso de IECA, con el 7,3%, infarto agudo del miocardio con el 2,4% y encefalopatía hipertensiva con el 2,4%.

Al comparar la reducción del AASI con el tratamiento antihipertensivo (Tabla 7) indicado a los pacientes del grupo se encontró que no había diferencia significativa cuando se comparó entre

los grupos farmacológicos utilizados ARA 2 vs IECA  $p= 0,138$  ARA2+CA vs ARA2+BB+HCT  $p= 0,709$ , BB+ARA vs ARA2+HCT  $p= 0,083$  ARA2+HCT vs ARA2+CA  $p= 0,051$ .

## DISCUSIÓN

El estudio de la rigidez arterial ambulatoria como parámetro de riesgo cardiovascular es relativamente nuevo, desde los estudio de Li et al (2006)<sup>(18)</sup> donde evaluó mediante este método a 514 pacientes de China, Irlanda y Bélgica encontrando una correlación importante entre el método de oro de medida de rigidez arterial que es la VOP y el AASI, se han venido produciendo una serie de trabajos donde se ha buscado relacionar este índice ambulatorio con marcadores de lesión de órgano diana, como en el estudio de Leoncini et al (2006)<sup>(7)</sup> quien evaluó a 188 pacientes, encontrando que entre más elevado estaba el AASI había correlación significativa con la presencia de micro albuminuria (AASI < 0,5 vs > 0,5  $P=00019$ ), e incremento de la íntima media (AASI < 0,5 vs > 0,5  $P=0,0159$ ). En los estudios de Dolan et al (2006)<sup>(19)</sup> en un seguimiento de 11 291 pacientes por 5,3 años, encontró que el AASI fue un mejor predictor de los accidentes cerebrovasculares fatales que la PP (OR 1,21 versus 1,04;  $p=0,02$  versus 0,66) concluyendo además que tanto el AASI y PP fueron capaces de predecir la mortalidad cardiovascular en pacientes hipertensos, mientras que AASI parece ser un mejor predictor que el PP en sujetos normotensos. Resultados similares obtenidos por Kikuya et al (2007)<sup>(20)</sup> donde evaluó a 1542 pacientes con un seguimiento de 13,3 años encontrando que el AASI predijo la mortalidad cardiovascular y por ECV, más allá que la PP concluyendo que en cuanto aumenta el valor del AASI mayor es el riesgo (AASI  $\leq 0,39$  OR 1,40 ( $p=0,04$ ), con AASI 0,39–0,45 OR 0,82 ( $p=0,25$ ), con AASI 0,45–0,51 OR 0,64 ( $p=0,01$ ), y AASI  $\geq 0,51$  OR 1,35 ( $p=0,03$ ). Otro estudio importante que analizó este aspecto fue el realizado por Aznaouridis et al<sup>(21)</sup> (2012) tipo meta análisis donde se estudiaron siete trabajos y se analizó la capacidad del AASI como predictor de eventos cardiovasculares, cerebrales y mortalidad de 20 505 pacientes en un seguimiento de 7,8 años y encontró que es un marcador biológico derivado de la presión arterial ambulatoria que predice complicaciones cardiovasculares RR 1,51 (IC 95%, 1,18-1,93;  $p = 0,001$ ; 5 estudios), cerebrales RR 2,01 (IC del 95%, 1,60- 2,52;  $P<0,001$ ; 4 estudios) y mortalidad por cualquier causa RR 1,25 (95% CI, 1,10 a 1,41;  $P = 0,001$ ; 4 estudios). Hallazgos que sugieren que este índice puede ser útil para los propósitos de estratificación del riesgo.

Los estudios previos realizados han concordando a lo largo de los años en que existe relación entre el AASI como marcador riesgo cardiovascular y lesión de órgano blanco, pero son de carácter observacional, en tal sentido no existen estudios previos que analicen el comportamiento del AASI posterior al tratamiento antihipertensivo en pacientes hipertensos de

novo, este estudio ofrece el aspecto novedoso de mostrar los cambios al AASI y BNP en el grupo de paciente después de tratamiento antihipertensivo, característica no analizada previamente desde el inicio del estudio de este índice ambulatorio.

Se encontró diferencia significativa entre los valores medidos en la población de estudio antes y después del tratamiento, tanto para el AASI ( $p < 0,001$ ), como para el BNP ( $p < 0,001$ ). Debido a la correlación lineal proporcional de los niveles de AASI y BNP encontrados en el grupo de estudio  $r = 0,40$  ( $p < 0,01$ ) se infiere de esta manera que la reducción del AASI contribuye en la reducción del BNP considerado este último como marcador biológico de riesgo cardiovascular; evidenciado en el trabajo de Wang et al <sup>(27)</sup> quien en un estudio prospectivo evaluó el riesgo de muerte por cualquier causa y la aparición de episodios cardiovasculares en 3346 sujetos sin insuficiencia cardiaca, en un seguimiento de 5 años y encontró que los niveles séricos de BNP se asociaron a un incremento del 27% en el riesgo de muerte, del 28% en el riesgo de presentar episodios cardiovasculares y del 77% en la aparición de insuficiencia cardiaca ( $p=0,001$ ), de esta manera puede el AASI ser un marcador de riesgo modificable y por tanto contribuir a disminuir el riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos como los muestra el EuroSCORE donde se evidencio que el riesgo cardiovascular con  $AASI > 0,55$  era mayor del 16,9%. <sup>(13)</sup>

Al analizar el tratamiento utilizado en los pacientes del estudio no se encontró diferencia en la reducción del AASI entre un grupo farmacológico u otro utilizados, ARA vs IECA  $p = 0,138$  ARA2+CA vs ARA2+BB+HCT  $p = 0,709$  BB+ARA vs ARA2+HCT  $p = 0,083$  ARA2+HCT vs ARA2+CA  $p = 0,051$ . Los eventos adversos asociados al tratamiento indicado a los pacientes fueron contemplados como leves, solo alcanzando el 17%, sin tener criterios de evento adverso grave o con criterio de excluir a los pacientes del estudio.

En el trabajo de Shroff et al (2009) <sup>(22)</sup> que analizó la rigidez arterial carotídea con método doppler y su relación con el BNP en 55 pacientes en un seguimiento de 11 años, mostró que el BNP es un marcador independiente de mortalidad y de complicaciones cardiovasculares y que se asocia significativamente con el aumento de la rigidez arterial  $r = 0.45$ , ( $p = 0.004$ ). Nuestros resultados concuerdan con este estudio, pues la correlación que se obtuvo en este trabajo entre el BNP y el AASI fue de  $r = 0,40$  ( $p < 0,01$ ), y en el trabajo realizado por Chen et al <sup>(28)</sup> donde analizó la rigidez arterial a través del índice tobillo brazo de 66 individuos con trasplante de

riñón, encontró que los niveles de NT-pro-BNP fueron mayores en el grupo de la rigidez arterial aumentada, que en el grupo de rigidez arterial baja ( $p < 0,001$ ), resultados que se ajustan a los resultados obtenidos en nuestro estudio donde se encontró que a mayor rigidez arterial los niveles de BNP fueron significativamente mayores. Resultados similares se obtuvieron en el estudio de Goto et al <sup>(29)</sup> donde se midió rigidez arterial a través del Índice de Aumento en Aorta de 75 pacientes sometidos a cateterismo cardíaco y encontró correlación significativamente con los niveles de BNP ( $r = 0,33$ ;  $p = 0,005$ ).

### **Conclusión**

El índice de rigidez arterial ambulatorio y el BNP mostraron ser modificables con el tratamiento antihipertensivo, y que ésta modificación se relaciona positivamente con los cambios de algunos de los parámetros del MAPA, como la Carga, la Presión de Pulso y la Presión Arterial Sistólica. Sería interesante realizar seguimiento en el tiempo al grupo de pacientes para evidenciar la presencia de eventos cardiovasculares mayores.

## REFERENCIAS

1. World Health Organization. Causes of death 2008: data sources and methods Department of Health Statistics and Informatics World Health Organization. Geneva: OMS; 2011. 1–28.
2. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair RH, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380 (9859): 2224-60.
3. Ministerio del poder popular para la salud. Anuario de mortalidad. Venezuela: MPPS; 2014. 10-11.
4. Estadella C, Vázquez S, Oliveras A. Rigidez arterial y riesgo cardiovascular. *Hipertens riesgo vasc*. 2010;27(5):203–210.
5. Milan A, Tosello F, Veglio F, Vairo A, Leone D, Chiarlo M, et al. Arterial Stiffness: From Physiology to Clinical Implications. *High Blood Press Cardiovas Prev*. 2011; 18(1):1-12.
6. Benetos A, Lacolley P. From 24-Hour Blood Pressure Measurements to Arterial Stiffness. *Hypertension*. 2006; 47:327-328.
7. Leoncini G, Ratto E, Viazzi F, Vaccaro V, Parodi A, Falqui V, et al. Increased Ambulatory Arterial Stiffness Index Is Associated With Target Organ Damage in Primary Hypertension. *Hypertension*. 2006; 48: 397-403.
8. Jouni H, Rodeheffer R, Kullo I. Increased Serum N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels in Patients With Medial Arterial Calcification and Poorly Compressible Leg Arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31:197-202.
9. Wang JT, Gona P, Larson GM, Tofler HG, Levy D, Newton-Cheh C, et al. Multiple Biomarkers for the Prediction of First Major Cardiovascular Events and Death. *N Engl J Med*. 2006; 355: 2631-2639.

10. Organización Mundial de la Salud. Información general sobre la hipertensión en el mundo. Día Mundial de la Salud. Ginebra: OMS; 2013. 7–11.
11. Mangas RA, Santi CM, Chacón BA, Toro CR. Arteriosclerosis. Patogenia de la arteriosclerosis. Mecanismos celulares y moleculares implicados en la aterogénesis. *Medicine*. 2005; 9 (38): 2495-2505.
12. Benetos A, Adamopoulos C, Bureau J, Temmar M, Labat C, et al. Determinants of Accelerated Progression of Arterial Stiffness in Normotensive Subjects and in Treated Hypertensive Subjects Over a 6-Year Period. *Circulation*. 2002; 105: 1202-1207.
13. Bendersky M, Baroni M, Cruz M, Dellamora A, Balestrini C, Serra C, et al. Rigidez arterial ambulatoria. Un nuevo método para mejorar la estratificación del riesgo cardiovascular. *Rev Fed Arg Cardiol*. 2011; 40 (2): 158-163.
14. Gosse P, Lasserre R, Minifie C, Lemetayer P, Clementy J. Arterial stiffness evaluated by measurement of the QKD interval is an independent predictor of cardiovascular events. *Am J Hypertens*. 2005;18: 470 – 476.
15. Valero M, CraiemD, Caputo J.M, Guzman G, Graf1 S, Armentano R. Simulación de la influencia de la elasticidad parietal sobre el índice ambulatorio de rigidez arterial AASI. *Revista Ingeniería Biomédica*. 2009; 3(6): 18-25.
16. Ziemann JS, Melenovsky V, Kass AD. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25: 932–943.
17. Safar M, Levy B, Struijker H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation*. 2003; 107: 2864 – 2869.
18. Li Y, Wang J, Dolan E, Gao H, Nawrot T, Stanton A, et al. Ambulatory Arterial Stiffness Index Derived From 24-hour Ambulatory. *Hypertension* 2006; 47:359-364.
19. Dolan E, Thijs L, Li Y, Atkins N, McCormack P, McClory S, et al. Ambulatory arterial stiffness index as a predictor of cardiovascular mortality in the Dublin Outcome Study. *Hipertensión*. 2006; 47:365- 370.

20. Kikuya M, Staessen J, Ohkubo T, Thijs L, Metoki H, et al. Ambulatory Arterial Stiffness Index and 24-Hour Ambulatory Pulse Pressure as Predictors of Mortality in Ohasama, Japan. *Stroke*. 2007; 38: 1-7.
21. Aznaouridis K, Vlachopoulos C, Protogerou A, Stefanadis C. Ambulatory Systolic–Diastolic Pressure Regression Index as a Predictor of Clinical Events A Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *Stroke*. 2012; 43: 733-739.
22. Shroff R, Cen Y, Duprez A, Bart A, et al. Relationship Between Carotid artery stiffness index, BNP and high-sensit
23. Oliver J, Webb D, Noninvasive Assessment of Arterial Stiffness and Risk of Atherosclerotic Events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23: 554-566.
24. Almenar L, Martínez L, Péptidos Natriuréticos en Insuficiencia Cardíaca. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2006; 6(F):15-26.
25. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure and National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289:2560-72.
26. López J, Octavio J, Hernández R, Vega A, Zapata J, Gómez J, et al. Norma Venezolana para el Monitoreo Ambulatorio de Presión Arterial. *Revista Latinoamericana de Hipertensión*. 2007; 2(1): 1-9.
27. Wang J, Larson G, Levy D, Benjamin J, Leip P, Omland T et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med*. 2004; 350(7):655-663.
28. Chen Y, Lee M, Lee Ch, Ho G, Yin W, Chang Y. N-terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide is Associated with Arterial Stiffness Measured Using the Cardio-Ankle Vascular Index in Renal Transplant Recipients *J Atheroscler Thromb*. 2013; 20:646-653.

29. Goto T, Ohte N, Fukuta H, Wakami K, Tani T, Kimura G. Relationship Between Effective Arterial Elastance, Total Vascular Resistance, and Augmentation Index at the Ascending Aorta and Left Ventricular Diastolic Function in Older Women. *Circ J.* 2013; 77: 123–129.
  
30. Ferrer J. Relación Entre Síndrome Metabólico Y El Índice Ambulatorio De Rigidez Arterial En Adolescentes [Tesis de Maestría]. Maracaibo. Universidad del Zulia. Facultad de Medicina; 2014.
  
31. Weber M, Hamm C. Role of B-type Natriuretic Peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical Routine. *Heart.* 2006; 92(6): 843-849.

## **Anexo 1. Consentimiento Informado.**

**República Bolivariana de Venezuela  
Ministerio Popular para la Salud  
Universidad Central de Venezuela  
Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo  
Servicio de Medicina Interna**

### **Consentimiento informado para ingresar en el estudio.**

AASI y BNP en pacientes Hipertensos antes y después del tratamiento antihipertensivo, es un ensayo clínico pareado, abierto, aleatorizado, que pretende comparar los cambios del AASI y BNP en pacientes hipertensos de novo, que recibirán tratamiento antihipertensivo hasta llegar a control tensional, que asisten a consulta Cardio-metabólica, que permita en el futuro utilizar estos parámetros fácilmente medibles para el seguimiento de riesgo cardiovascular de pacientes hipertensos.

La participación consiste en entrar al grupo de estudio, para documentar los efectos sobre los niveles de BNP y AASI con la administración del tratamiento antihipertensivo por 3 meses, donde serán escogidos de forma al azar al cumplir con los criterios de inclusión y exclusión del estudio.

Una vez incluido en el estudio se determinó el diagnóstico de HTA según lo establecido en el séptimo comité, confirmado mediante el MAPA, procedimiento en el cual se ajustará un brazalete al brazo no diestro y se medirán la presión arterial cada 20 minutos en el día y cada 30 minutos en la noche por 24 horas, con una presión de insuflación de hasta 200 mmHg, situación similar a dejar caer el cuerpo sobre el brazo, se medirán también los niveles séricos de BNP a través de una muestra de sangre de 4 cc aproximadamente equivalente a una cucharada, obtenida por punción de vena periférica con previa sepsia y antisepsia así como también el inicio de tratamiento antihipertensivo vía oral, y luego se repetirán estas mismas pruebas luego de 3 meses de tratamiento.

Al aceptar participar en el estudio NO se obtendrá beneficios adicionales al control de la presión arterial. Al intervenir con tratamiento antihipertensivo estrictamente vigilado como lo recomienda Norma Venezolana de MAPA, no se espera aumento del riesgo de efectos adversos principalmente de hipotensión.

Debido al uso de antihipertensivos en el grupo, el efecto adverso que se puede presentar con más frecuencia es la hipotensión (descenso de la presión arterial) resultando en síntomas como debilidad, mareo, somnolencia, palidez y sudoración fría. Otras reacciones adversas que pueden ocurrir son: reacción alérgica (prurito, edema y aparición de placas pruriginosas en el cuerpo tras la administración del medicamento) dichos efectos son menos frecuentes.

Si al momento de ser evaluado tiene criterios para ser atendido en la emergencia y/o hospitalizado la no participación en el estudio no alterará la atención que será suministrada por la institución ni el servicio de Medicina Interna.

El paciente es libre de retirarse del estudio en cualquier momento sin explicación previa, así como también, el investigador puede retirar del grupo a cualquier paciente si presenta reacción alérgica, hipotensión persistente con el tratamiento o no alcanza el control de presión arterial, estará en la obligación de suministrar el tratamiento convencional más adecuado al paciente durante su seguimiento, velando por la integridad del paciente.

Una vez cumplida la meta del estudio es decisión del paciente si continúa el tratamiento antihipertensivo recomendado.

Todos los datos recopilados serán utilizados para la atención médica del paciente y el análisis estadísticos del mismo, la confidencialidad de los datos será responsabilidad de los investigadores.

He leído este documento y me ha sido explicado

---

Firma del paciente

---

Firma del testigo

---

Firma del Investigador

Anexo 2. Formato de recolección de datos.

República Bolivariana de Venezuela  
Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo"  
Departamento de Medicina Interna

**Índice de Rigidez Arterial Ambulatorio y Péptido Natriuréticos Cerebral en pacientes hipertensos antes y después del tratamiento antihipertensivo**

Fecha de la encuesta

DÍA	MES	AÑO

Historia clínica

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

Cédula de Identidad

V									
E									

**IDENTIFICACIÓN**

Apellido(s) \_\_\_\_\_ Nombre(s) \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

Tel: (hab) \_\_\_\_\_ (Tel. padres) \_\_\_\_\_

Celular: \_\_\_\_\_ Otro telf: \_\_\_\_\_

**VARIABLES DEMOGRÁFICAS**

1. Género (GÉNERO)

1.1 Masculino

1.2 Femenino

	1
	2

2. Edad al momento de la encuesta (EDAD)

( años cumplidos)

--	--

5. Nivel educativo (NIVELEDU)

(años de escolaridad)

--	--

6. Ocupación actual (OCUPAC)

6.1 Ama de casa

6.2 desempleado

6.3 Agricultor

6.4 Comerciante

6.5 Otro (Especifique) \_\_\_\_\_

	1
	2
	3
	4
	5

### HÁBITOS PSICOBIOLOGICOS

7. ¿Cuál de los siguientes hábitos tabáquicos tiene usted? (HABTABAC)

- 7.0 Ninguno de los siguientes
- 7.1 Sólo fuma cigarrillos
- 7.2 Sólo fuma tabaco
- 7.3 Sólo fuma pipa
- 7.4 Fuma cigarrillos y tabaco
- 7.5 Fuma puros y pipa
- 7.6 Fuma pipa cigarrillos
- 7.7 Fuma pipa, cigarrillos y tabaco

	0
	1
	2
	3
	4
	5
	6
	7

8. ¿Cuántos fuma por día? (FUMDIA)

(cigarrillos)


(tabaco)

(pipa)

9. Estimación del tiempo total fumando (TIEMPFUM)  
(años)

--	--

#### ANTECEDENTES FAMILIARES

10. ACV prematuro (ACVPREM)

- 10.1 Pariente masculino primer grado < 55 años
- 10.2 Pariente femenino primer grado < 65 años
- 10.3 Ambos
- 10.4 Ninguno

	1
	2
	3
	4

11. ~~Dislipidemia~~ parientes primer grado (DISLIPFA)

- 11.1 Si
- 11.2 No

	1
	2

12. Diabetes tipo II (DMNIDFAM)

- 12.1 Si
- 12.2 No

	1
	2

13. Obesidad en parientes 1° (OBESDFAM)

- 16.1 Si
- 16.2 No

	1
	2

14. Hipertensión arterial (HTAFAM)

- 17.1 Si
- 17.2 No

	1
	2

**ANTECEDENTES PERSONALES**

<b>15. Enfermedad Arterial coronaria (EACPREV)</b>		
18.1 Si		1
18.2 No		2
<b>16. Enfermedad arterial periférica (ENFARTPE)</b>		
19.1 Si		1
19.2 No		2
<b>18. Accidente cerebrovascular (ACVPREV)</b>		
21.1 Si		1
21.2 No		2
<b>19. Hipertensión arterial (HTA)</b>		
22.1 Si		1
22.2 No		2
Tratamiento: _____	Dosis: _____	
<b>20. Tiempo de evolución de HTA en años (TIEMPHTA)</b>		

**OTROS ANTECEDENTES PERSONALES**

<b>32. Hipertiroidismo</b>		
32.1 Si		1
32.2 No		2
32.9 No precisado		9
<b>35. Diabetes</b>		
35.1 Si		1
35.2 No		2
Especifique tipo: _____		
<b>36. Tiempo de evolución de la diabetes en años</b>		
<b>37. Tratamiento que ha recibido para DM</b>		
37.1 No ha recibido		1
37.2 Hipoglicemiantes orales		2
37.3 Insulina		3
37.4 Insulina + HGO		4

**EXAMEN FÍSICO**

- 38. Peso en Kg (PESOKG)
- 39. Talla en cm (TALLACM)
- 40. Índice de masa corporal (IMC)  
(peso/talla<sup>2</sup>)


**VALORES DE BNP**

- 47. BNP en pg/ml inicial
- 48. BNP en pg/ml a los 3 meses




**VALORES DEL AASI DERIVADO DEL MAPA**

- 47. AASI inicial
- 48. AASI a los 3 meses


**REGISTRO INICIAL DE MAPA**

HORA	T.A. Sistólica en mmHg	T.A. Diastólica en mmHg	FC en latidos por minuto
6:00			
6:30			
7:00			
7:30			
8:00			
8:30			
9:00			
9:30			
10:00			
10:30			
11:00			
11:30			
12:00			
12:30			
13:00			
13:30			
14:00			
14:30			
15:00			
15:30			
16:00			
16:30			
17:00			
17:30			

18:00			
18:30			
19:00			
20:00			
21:00			
22:00			
23:00			
24:00			
01:00			
02:00			
03:00			
04:00			
05:00			

**REGISTRO DEL MAPA A LOS 3 MESES**

HORA	TA. Sistólica en mmHg	TA. Diastólica en mmHg	FC en latidos por minuto
6:00			
6:30			
7:00			
7:30			
8:00			
8:30			
9:00			
9:30			
10:00			
10:30			
11:00			
11:30			
12:00			
12:30			
13:00			
13:30			
14:00			
14:30			
15:00			
15:30			
16:00			
16:30			
17:00			
17:30			
18:00			
18:30			
19:00			

---

20:00			
21:00			
22:00			
23:00			
24:00			
01:00			
02:00			
03:00			
04:00			
05:00			

Observaciones:

Responsable: \_\_\_\_\_

### Anexo 3. Protocolo de Evaluación de Riesgos

Riesgo	Amenaza	Vulnerabilidad	Impacto	Riesgo Intrínseco	Salvaguarda
Incumplimiento de medicación	Falta de suministro del antihipertensivo	Escasez de la medicación a nivel nacional	No control de presión arterial		Entrenamiento al paciente y familiar sobre la importancia del uso de antihipertensivos y en la toma de presión arterial
Hipotensión	Dosis ascendente del antihipertensivo	Enfermedad arterial periférica, índice de rigidez arterial aumentado	Aumento de mortalidad y morbilidad  Temor a uso de antihipertensivos	Sensibilidad al tratamiento	Control ambulatorio de presión arterial y vigilancia  Protocolo de hipotensión.
Reacción adversa a tratamiento	Intrínseco	Antecedentes alérgico o reacciones previas a medicación	Cambio de la medicación	Intrínseco	Entrenamiento a paciente y familiar sobre los signos y síntomas de las probables reacciones de alergia al medicamento

#### Anexo 4. Operacionalización de las variables del estudio.

<b>Variables</b>	<b>Tipo</b>	<b>Indicadores</b>
BNP	Dependiente, cuantitativa continua	pg/mL
Edad	Independientes, cuantitativas	Años
Peso		Kg
Talla		Cm
IMC		kg.m <sup>-2</sup>
Género	Independientes, cualitativas	Femenino o masculino
Hipotensión	Independiente, nominal dicotómica	Si/No
Control de Presión Arterial	Dependiente, nominal dicotómica	Si/No
AASI	Dependiente, cuantitativa continua	
Tiempo total fumando	Independientes, cuantitativas	Años
Ajuste de antihipertensivos	Independiente, nominal dicotómica	Si/No
Complicaciones cardiovasculares	Independiente, nominal dicotómica	Si/No
Hospitalización	Independiente, nominal dicotómica	Si/No
Muerte	Independiente, nominal dicotómica	Si/No

**Tabla 1. Características Clínicas De La Población De Estudio**

<b>Características</b>	<b>Total</b>
N	41
Edad	46,6 ±12,1
Masculino (%)	20 (48,8)
Femenino (%)	21 (51,2)
Antecedente de Enfermedad Cardiovascular (%)	No (100)
Antecedente de otra Enfermedad	No (100)
Tabaquismo (%) (Índice Tabaco/año)	6 (14,6) (13,1)
Escolaridad	
Secundaria (%)	16 (39,0)
Técnico Superior Universitario (%)	10 (24,4)
Profesional (%)	15 (36,6)
Índice de Rigidez Arterial Ambulatorio	0,46 (±0,2)
Patrón	
Dipper (%)	10 (24,4)
Non Dipper (%)	31 (75,6)
Presión Arterial Sistólica de 24 horas , mmHg	147,4 ± 12
Presión Arterial Diastólica de 24 horas, mmHg	80,3 ± 11
Variabilidad de 24 horas, DE	14,8 ± 3,5
Carga de 24 horas, %	44 ± 29,6
Presión de Pulso de 24 horas, mmHg	54,6 ± 8,9
Péptido Natriurético Cerebral, pg/ml	20,9 ± 14,6
Peso, kg	82,9 ± 18
Talla, m	1,67 ± 0,1
IMC, kg/m <sup>2</sup>	29,7 ± 6,1

Media ± Desviación Estándar; IMC, Índice de Masa Corporal.

**Tabla 2. Comparación de Variables de Evaluación Antes y Después del Tratamiento Antihipertensivo**

<b>Variable</b>	<b>Rango (Diferencia Media)</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
Índice De Rigidez Arterial Ambulatorio	0,46 - 0,33 (0,13)	(0,1:0,17)	< 0,001
Péptido Natriurético Cerebral, pg/ml	21,0 - 11,5 (9,4)	(6,1:12,9)	< 0,001
Presión Arterial Sistólica, mmHg	133,4 - 115,4 (18,1)	(15,0:21,1)	< 0,001
Presión Arterial Diastólica, mmHg	76,0 - 70,2 (5,7)	(10,1:2,7)	0,011
Carga, %	44,0 - 23,0 (21,1)	(14,1:28,0)	< 0,001
Presión Pulso, mmHg	54,6 - 46,1 (8,5)	(6,8:10,2)	< 0,001
Variabilidad, DE	14,8 - 13,3 (1,5)	(-3,3:6,2)	0,529

DE, Desviación Estándar

**Tabla 3. Correlación entre el AASI, el BNP y los parámetros del MAPA de 24 horas.**

<b>Variable</b>	<b>AASI</b>		<b>BNP</b>	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>R</i>	<i>P</i>
Edad (Años)	0,51	< 0,01	0,36	0,02
Presión Arterial Sistólica (mmHg)	0,40	< 0,01	0,20	0,20
Presión Arterial Diastólico (mmHg)	-0,05	0,76	-0,25	0,15
Carga (%)	0,35	0,02	0,27	0,08
Variabilidad (DE)	0,13	0,41	0,34	0,03
Presión Pulso (mmHg)	0,54	< 0,01	0,45	< 0,01
BNP pg/ml	0,40	< 0,01	--	--

DE, Desviación Estándar; AASI, Índice de Rigidez Arterial Ambulatorio; BNP, Péptido Natriurético Cerebral

**Tabla 4. Correlación entre la disminución de los parámetros del MAPA, AASI y BNP**

<b>Variable</b>	<b>r</b>	<b>P</b>
AASI – BNP	0,44	< 0,01
Carga – PAS	0,67	< 0,01
PP – PAS	0,49	< 0,01

DE, Desviación Estándar; Péptido Natriurético Auricular del tipo B; PP, Presión de Pulso; AASI. Índice de Rigidez Arterial Ambulatorio; PAS, Presión Arterial Sistólica

**Tabla 5. Descripción del tratamiento Antihipertensivo**

<b>Grupo Farmacológico</b>	<b>Total</b>	<b>%</b>
ARA2	10	24,4
IECA	8	19,5
ARA2+CA	14	34,1
ARA2+BB+HCT	5	12,2
BB+ARA2	1	2,4
ARA2+HCT	2	4,9
ARA2+BB+CA	1	2,4
	41	100

ARA2, Antagonista de los Receptores de Angiotensina 2; IECA, Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina; CA, Calcio Antagonista; BB, Betabloqueantes; HCT, Hidroclorotiazida.

**Tabla 6. Eventos adversos medicamentosos y complicaciones cardiovasculares.**

<b>Evento</b>	<b>Total</b>	<b>%</b>
Hipotensión	4	9,7
Hipersensibilidad	3	7,3
Reajuste de Tratamiento	12	29,2
Infarto Agudo del Miocardio	1	2,4
Encefalopatía Hipertensiva	1	2,4
	21	51

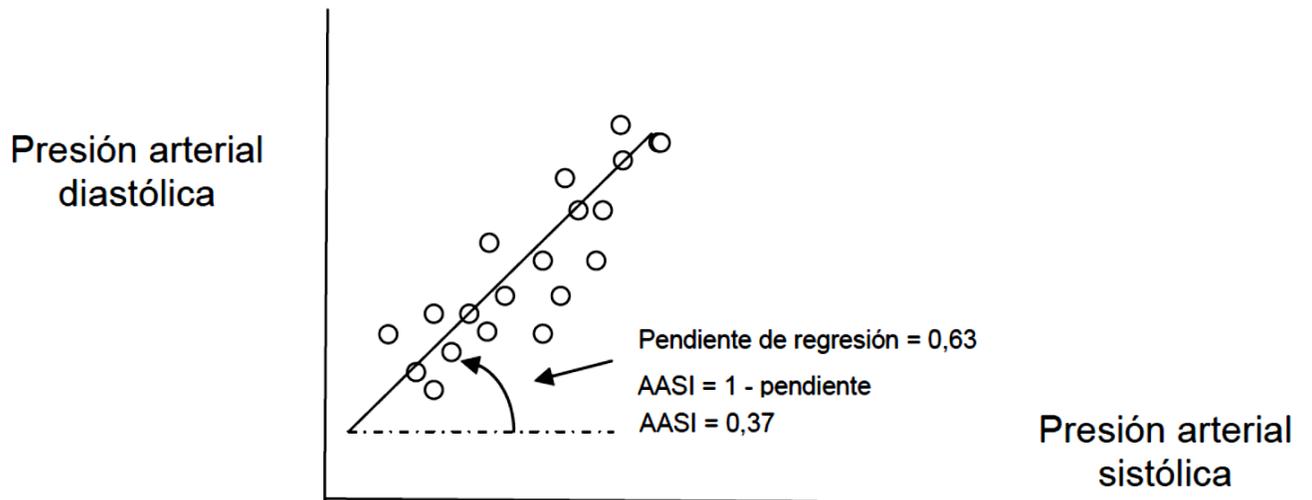
**Tabla 7. Correlación entre el tratamiento Antihipertensivo y la disminución del AASI**

<b>Grupo Farmacológico</b>	<b><i>P</i></b>
ARA2 vs IECA	0,138
ARA2+CA vs ARA2+BB+HCT	0,709
BB+ARA2 vs ARA2+HCT	0,083
ARA2+HCT vs ARA2+CA	0,051

ARA2: Antagonista de los Receptores de Angiotensina 2; IECA: Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina; CA: Calcio Antagonista; BB: Betabloqueantes; HCT: Hidroclorotiazida.

**Figura 1.** Ejemplo de cálculo de AASI

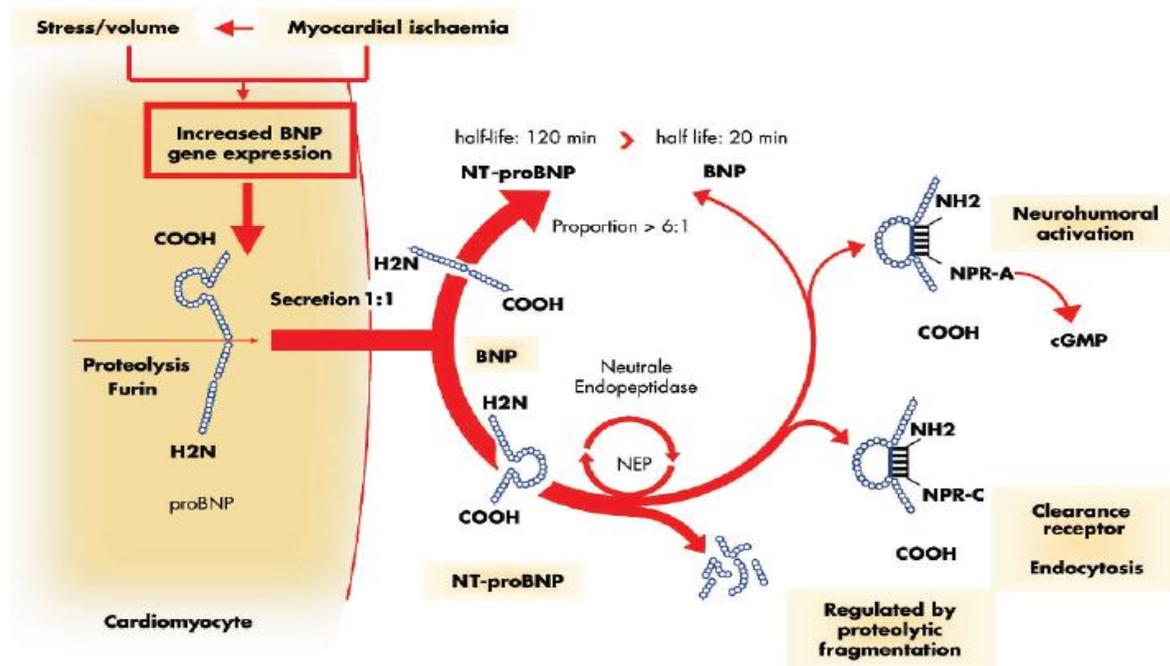
$$\text{AASI} = 1 - \text{pendiente de regresión PAD sobre PAS}$$



**Figura 1:** Ejemplo de derivación del Índice de Rigidez Arterial (AASI)

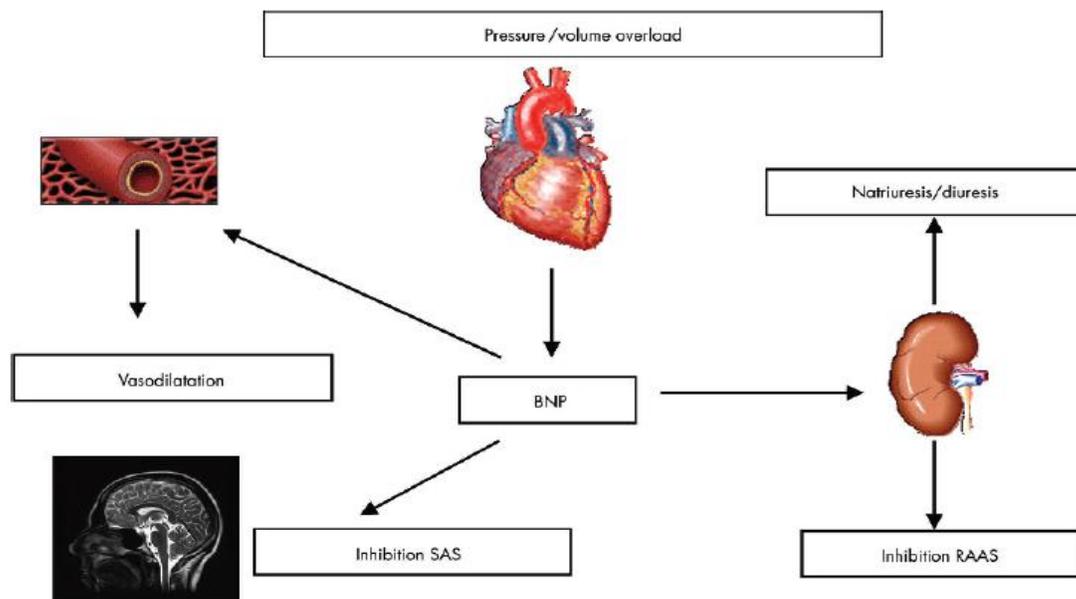
**Fuente:** Ferrer J. <sup>(30)</sup>

**Figura 2. Metabolismo del NT – proBNP y BNP**



Fuente: Weber M. et al <sup>(31)</sup>

**Figura 3. Efectos fisiológicos del BNP**



Fuente: Weber M. et al <sup>(31)</sup>

**Figura 4. Selección de la Muestra**

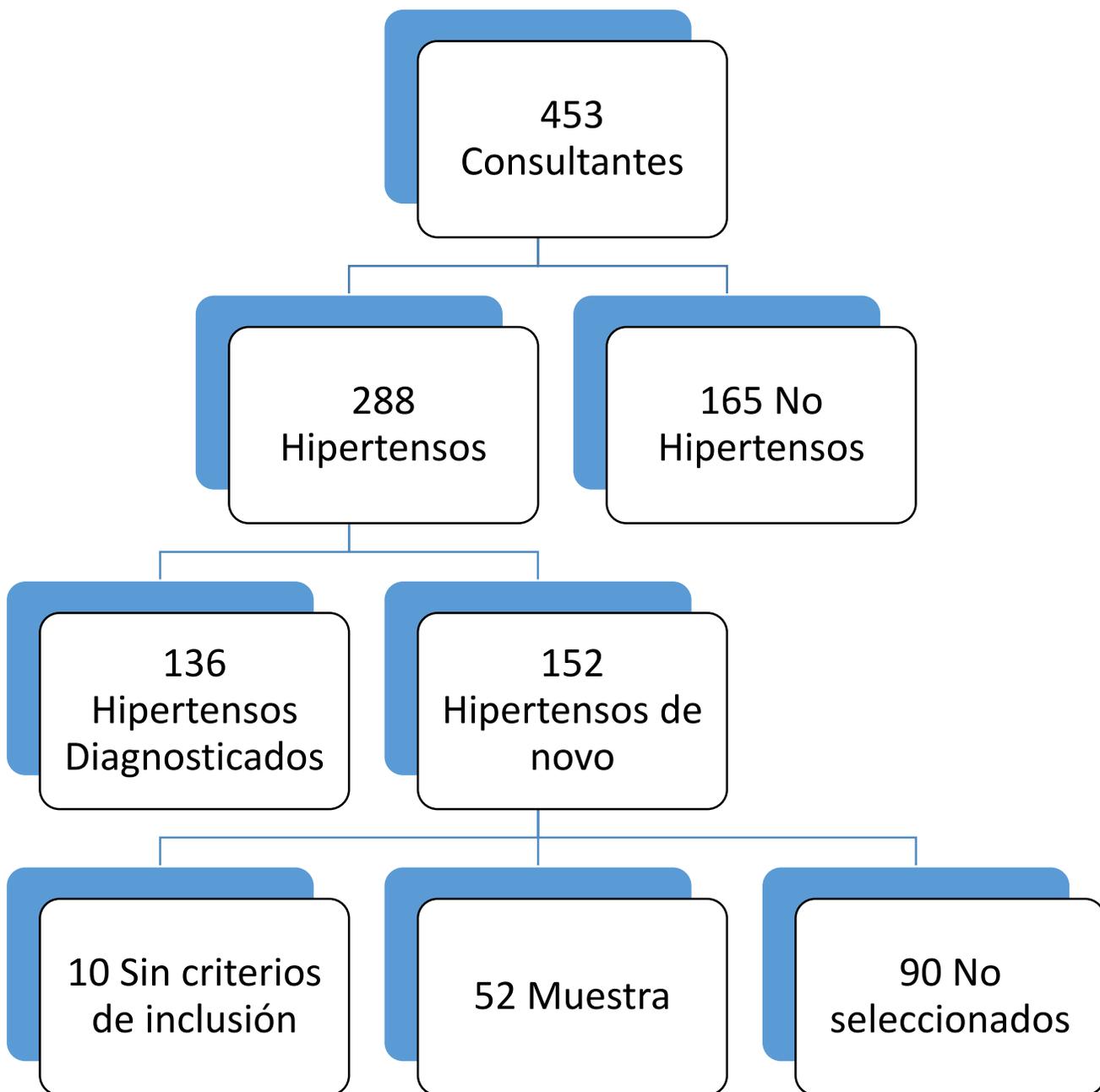


Figura 5. Comparación del BNP antes y después del tratamiento

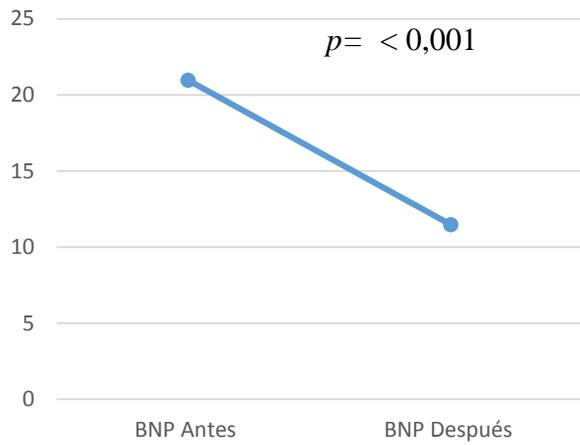


Figura 6. Comparación del AASI antes y después del tratamiento

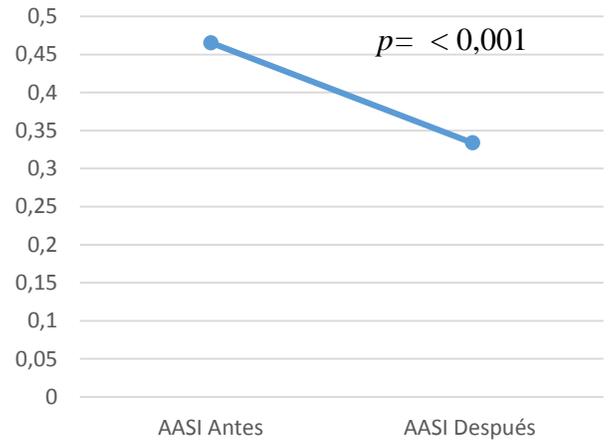


Figura 7. Comparación de las diferencias de los parámetros del MAPA antes y después del tratamiento antihipertensivo.

